

Erken başlangıçlı multipl skleroz

Early onset multipl sclerosis

Bülent Kara¹, Kubilay Aydın², Burak Tatlı³, Ahmet Yaramış⁴, Ceren Yılmaz⁵, Nur Aydın³, Mine Çalışkan³, Meral Özmen³

Mütipl skleroz merkezi sinir sisteminde farklı demiyelinizasyon ve aksonal hasar alanlarıyla belirgin, kronik bir hastalıktır. Olguların %2-5'inde hastalık 16 yaşından önce başlar. Çocuklarda arka çukur plakları ve "tümeaktif" lezyonlar daha siktir. Bir yıl önce akut dissemine ansefalomyelit tanısı alan ve ikinci atağında tümör ve apse ile karıştırılan "tümeaktif" lezyonları olan 14 yaşındaki erkek olguya mütipl skleroz tanısı kondu. Mütipl skleroz'un çocukluk döneminde tanı, ayırıcı tanı ve tedavisinin tartışılması amaçlandı.

Anahtar kelimeler: çocuk, interferon-beta, mütipl skleroz, "tümeaktif lezyon"

Multipl sclerosis is a chronic disease of the central nervous system, characterized by discrete areas of demyelination and axon injury. The occurrence of multipl sclerosis in children younger than 16 years has been found to between 2-5%. The incidence of posterior fossa plaques and tumefactive lesions were higher in children. A fourteen-year old boy who had a history of acute disseminated encephalomyelitis one year before and demonstrated tumefactive plaques confused with tumor or abscess, in the second attack was diagnosed as multipl sclerosis. Current knowledge of the diagnosis, differential diagnosis and therapy of multipl sclerosis are discussed.

Key words: child, interferon-beta, multipl sclerosis, tumefactive plaque

Giriş

Mütipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminde enflamatuvar yanıtın eşlik ettiği, farklı demiyelinizasyon ve akson hasarı alanlarıyla belirgin, kronik bir hastalıktır (1). Tüm MS olgularının %1,8-5'inde klinik bulguların 16 yaş altında başladığı bildirilmektedir (2). Okul çağından önce görülmesi beklenmez, ancak literatürde 15 aylık olgu tanımlanmıştır

(3). Tüm yaş gruplarında kızlarda daha sık görülmektedir (2). Çocuklarda klinik bulgular erişkinlere benzer (2). En sık duyuşsal, motor ve beyin sapı bulguları gözlenir. Tanı klinik ölçütlere göre konur (4). Alevlenme-sönme, birincil ilerleyici, ikincil ilerleyici ve ilerleyici alevlenmelerle seyreden olmak üzere 4 farklı tipi tanımlanmıştır (1, 4). Alevlenme-sönme tipi öngörülemez ataklarla seyreder

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Derince, Kocaeli

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

⁴ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

⁵ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Yazışma adresi: Bülent Kara, Ömerpaşa Caddesi Güvenç Sokak No 17 Burç Ap No 3, 34730, Göztepe, Kadıköy, İSTANBUL

Tel: (0216) 369 24 66 / 0544 361 71 50

Tel iş: (0212) 414 20 00 (dahili hatlar; 31879 – 32836)

e-mail:fbulentkara@excite.com

Alındığı tarih: 31. 03. 2005, kabul tarihi: 22. 09. 2005

ve atak aralarında nörolojik işlevlerde bozulma olmaz. En sık görülen, seyri en iyi olan MS tipidir. İlk atağın akut dissemine ansefalomyelitten (ADEM) ayırıcı tanısı zor olabilir (5). Laboratuvar bulguları kesin tanı için gerekmemekle birlikte, yardımcı olur (4). Tedavide bulgulara yönelik ilaçlar yanında, hastalığın ilerlemesini engellediği düşünülen immünomodülatör etkili ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır (6). Hastalığın seyri erişkinlere göre daha iyidir, ancak küçük yaşlarda başlangıç, konvülsiyon ve beyin sapı tutulumu bulguları kötü seyri gösterir (2).

Multipl skleroz olgularına sıklıkla ilk ataklar sırasında tanı konulama-maktadır. Daha önce ADEM tanısı almış olan ve ikinci atağında tümör ve apse ile karıştırılan, "tümeftaktif" lezyonları nedeniyle incelendiğinde MS tanısı konan bir olgu tartışılmıştır.

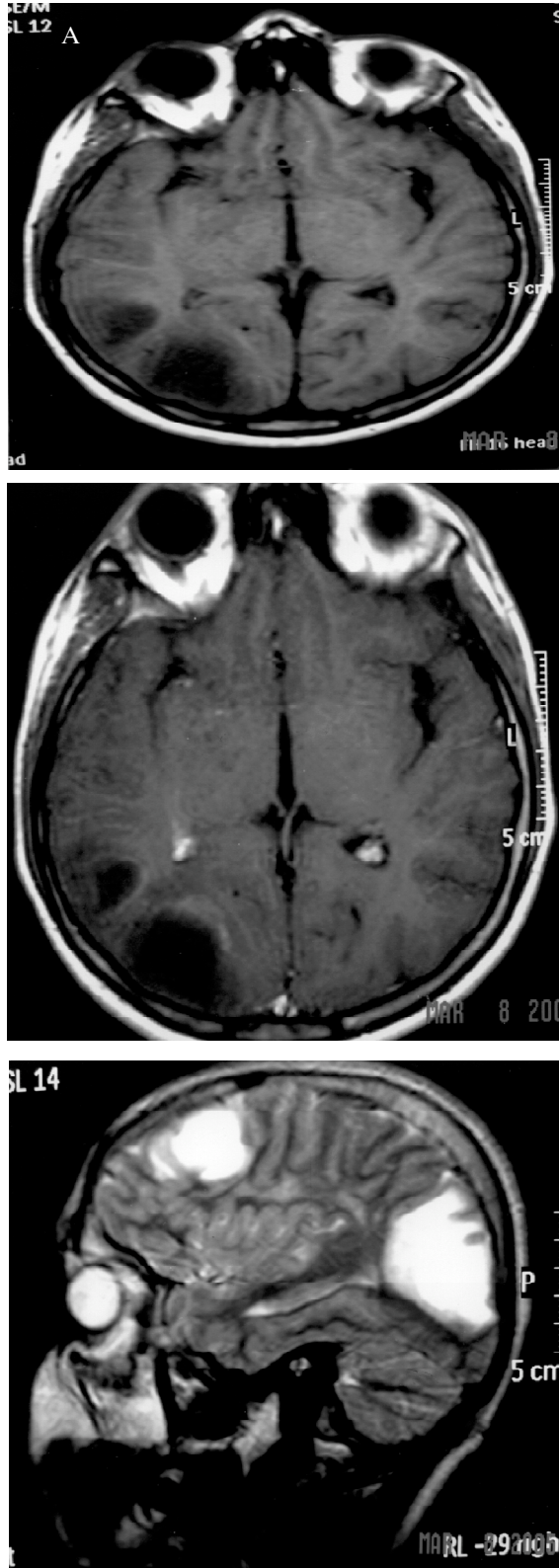
Olgu

On dört yaşında erkek çocuk baş ağrısı ve iki kez yaygın tonik konvülsiyon geçirme yakınımasıyla getirildi. Bir yıl önce baş ağrısı, bulantı ve havale geçirme yakınımasıyla götürüldüğü hastanede, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) tanısı aldığı ve intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi uygulandıktan sonra klinik bulguların tam olarak düzeldiği öğrenildi. Aralarında akrabalık olmayan anne ve babanın ilk çocuğuydu. Doğum, doğum öncesi ve sonrasına ait öyküsünde özellik yoktu. Desteksiz oturma 7 aylık, desteksiz yürüme ve anlamlı tek kelime konuşma 12 aylık, tuvalet kontrolü 30 aylıkken kazanılmıştı. Kızamık ve suçiçeği enfeksiyonları dışında önemli bir hastalık geçirmemişti, bağışıklama durumu bilinmiyordu. Okul başarısı orta olarak tanımlanmaktaydı. Ailede önemli hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede, tartı 51 kg (25-50.p), boy 167 cm (50-75.p), kalp tepe atımı 96/dak, arter kan basıncı 110/70 mmHg, solunum sayısı 16/dak. olarak saptandı. Bilinç açıktı, sözlü iletişim kurulabiliyordu. Kranial sinir muayenesinde sol gözde konverjans kusuru dışında özellik yoktu. Derin tendon refleksleri alt ve üst ekstremitelerde simetrik olarak canlı, diğer piramidal sistem bulguları negatifti. Ekstrapiramidal ve serebellar sistem bulgusu, yüzeysel ve derin duyu kusuru yoktu. Diğer sistem bulgularında özellik saptanmadı. Tam kan sayımı, tam idrar incelemesi ve biyokimyasal incelemelerinde özellik yoktu. Kranial manyetik rezonans

(MR) incelemesinde T1-ağırlıklı görüntülerde sağ temporal lob posteriyor kesimi içinde, sağ orta frontal girusta, kortikal-subkortikal ak madde içinde yerleşmiş, en büyüğü 3,5 cm çapında, hipointens lezyonlar saptandı. Damariçi kontrast madde enjeksiyonu sonrasında lezyonların mediyal-posteriyor duvarlarında düzgün, çizgisel boyanma gözlemlendi. T2-ağırlıklı görüntülerde lezyonlar hiperintens özellik gösteriyordu. Manyetik rezonans bulguları tümeftaktif MS ile uyumlu değerlendirildi (Şekil 1a, 1b, 1c).

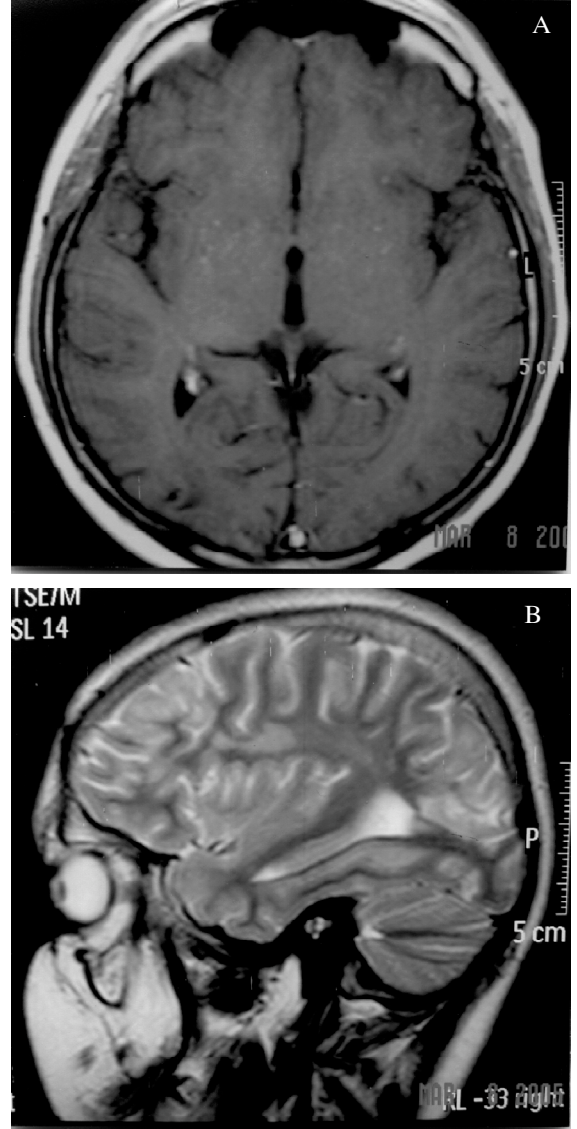
Beyin omurilik sıvısı incelemesinde oligoklonal band saptanmadı, diğer bulgularda özellik yoktu. Beyin sapı görsel uyartılmış potansiyel (VEP) incelemesinde her iki gözde latanslar uzun bulundu. Bir yıl önce ADEM tanısı almış olması multipl skleroz tanısını desteklemekteydi. Multipl skleroz atak tedavisi amacıyla 1000 mg/gün metilprednizolon 5 doz, intravenöz uygulandı. "Pulse" metil prednizolon tedavisinin bitiminde yapılan kontrol kranial MR incelemesinde daha önce tanımlanan tümeftaktif lezyonların boyut ve uzanımında belirgin küçülme saptandı, kontrast tutulumunun kaybolduğu izlendi (Şekil 2a, 2b).

Metil prednizolon tedavisine ağız yoluyla, 2 hafta 2 mg/kg/gün, daha sonra haftalık 0,5 mg/kg/gün azaltma yapılarak, toplam 6 hafta süreyle devam edildi. Metil prednizolon tedavisi sonlandıktan 4 ay sonra yaygın tonik-klonik nöbet nedeniyle yeniden Acil Polikliniği' mize getirildi. Kranial MR incelemesinde sağ temporal lob subgirale ak maddesi içinde, 1 cm çapında, T2-ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T1-ağırlıklı görüntülerde izointens, santral minimal kontrast tutulumu gösteren yeni bir lezyon izlendi. Multipl skleroz atağı olarak kabul edilerek, 1000 mg/gün, 3 doz metil prednizolon intravenöz uygulandı, ek metil prednizolon tedavisine gerek görülmedi, antiepileptik başlanmadı. Son 18 ay içinde toplam 3 atak geliştiği için, sık alevlenme yaptığı kabul edildi ve interferon-beta 1a, 6 000 000 IU, kas içi, haftada 1 doz protokolüne başlanmasına karar verildi. Sık ataklarla seyreden, alevlenme-sönme tipi MS olarak kabul edilen hastamız halen interferon tedavisinin dördüncü ayında ve yakınmasız olarak izlenmektedir.



Şekil 1: İlk başvuru sırasında kraniyal MR incelemesinde T1-ağırlıklı görüntülerde sağ temporal lob posteriyör kesimi içinde, sağ orta

frontal girusta, kortikal-subkortikal ak madde içinde yerleşmiş, en büyüğü 3,5 cm çapında hipointens lezyonlar (1a); kontrast madde verildikten sonra lezyonların mediyal-posteriör duvarlarında düzgün, çizgisel boyanma (1b); T2-ağırlıklı görüntülerde lezyonların hiperintens görünümü (1c).



Şekil 2: "Pulse" steroid tedavisi sonrası kontrol kraniyal MR incelemesinde tümefaktif lezyonların boyut-uzanımında belirgin küçülme (2a, 2b).

Tartışma

Multipl skleroz tanısında özgül laboratuvar testi yoktur (4). Tanıda klinik bulgular öncelik taşır. Laboratuvar incelemeleri tanı için destekleyicidir. Poser (7) tarafından 1982 yılında

geliştirilen tanı ölçütleri, yenilenmiş şekliyle günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna göre, klinik kesin (KK-MS), laboratuvar destekli kesin (LDK-MS), klinik olası (KO-MS) ve laboratuvar destekli olası (LDO-MS) MS grupları tanımlanmıştır (Tablo I). Nesnel olarak desteklenen veya desteklenmeyen ve en az 24 saat süren nörolojik işlev bozukluğu atak, nörolojik işlev bozukluklarında en az 24 saat süredir düzelme remisyon, kraniyal MR, VEP ve benzeri incelemelerde saptanan bozukluklar lezyonun paraklinik kanıtları, beyin omurilik sıvısında oligoklonal band varlığı ve artmış IgG üretimi laboratuvar destek yöntemleri olarak kabul edilmiştir (4). Poser tanı ölçütleri 10 yaş altındaki çocuklar için öngörülmemiş de, bu yaş grubunda da kullanılabileceği belirtilmektedir (2). Olgumuz bu ölçütlere göre değerlendirildiğinde KK-MS grubunda yer almaktadır. 2000 yılında toplanan Multipl Skleroz Tanısı Uluslararası Paneli'nin öneriler bölümünde MS için yeni tanı ölçütleri getirilmiş, klinik başvuru bulgularına göre MS tanısı için gerekli olan ek koşullar ortaya konmuş, MR inceleme klinik ve diğer paraklinik tanı yöntemlerine eklenmiştir (8). Bu ölçütlere göre, olgumuzda nesnel klinik kanıtları olan en az iki farklı lezyonun saptandığı üç atak saptandığı için, ek koşula gerek görülmemiş, multipl skleroz tanısı konmuştur.

Tablo I: Yeni Poser ölçütlerine göre multipl skleroz sınıflaması.

Sınıf	Alt grup
KK-MS ¹	1. İki atak ve iki ayrı lezyonla ilişkili klinik kanıt 2. İki atak, bir lezyonla ilişkili klinik kanıt ve farklı bir lezyona ilişkin paraklinik kanıt
LDK-MS ²	1. İki atak, bir lezyonla ilişkili klinik veya paraklinik kanıt ve BOS'ta oligoklonal band varlığı / artmış IgG üretimi 2. Bir atak, iki farklı lezyonla ilişkili klinik kanıt ve BOS'ta oligoklonal band varlığı / artmış IgG üretimi 3. Bir atak, bir lezyonla ilişkili klinik, diğer bir lezyonla ilişkili paraklinik kanıt ve BOS'ta oligoklonal band varlığı / artmış IgG üretimi
KO-MS ³	1. İki atak, bir lezyonla ilişkili klinik kanıt 2. Bir atak ve iki farklı lezyonla ilişkili klinik kanıt 3. Bir atak, bir lezyonla ilişkili klinik, diğer bir lezyonla ilişkili paraklinik kanıt
LDO-MS ⁴	1. İki atak ve BOS'ta oligoklonal band varlığı / artmış IgG üretimi

¹ KK-MS: Klinik kesin multipl skleroz

² LDK-MS: Laboratuvar destekli kesin multipl skleroz

³ KO-MS: Klinik olası multipl skleroz

⁴ LDO-MS: Laboratuvar destekli olası multipl skleroz

⁵ BOS: Beyin omurilik sıvısı

Akut dissemine ansefalomyelit klinik ve nöroradyolojik özellikleri MS ile benzerlik gösterir (9). Olgumuzda olduğu gibi, özellikle ilk MS atağı sırasında ADEM tanısı konulabilmektedir. Multipl skleroz'da hastalığın ilerlemesini önleyebilen tedavilere erken dönemde başlanabilmesi açısından ayırıcı tanı önemlidir. Akut dissemine ansefalomyelit çok odaklı, tek dönemli, MS tek odaklı, çok dönemli enflamatuar hastalıklar olarak tanımlanmakla birlikte, tüm olgular bu tanıma uymaz. Akut dissemine ansefalomyelit 'de meningismus, ansefalopati, kusma, yorgunluk, baş ağrısı, ateş gibi sistemik ve fokal olmayan nörolojik bulgular, geçirilmiş viral hastalık öyküsü, erken başlangıçlı ataksi, piramidal bulgular, iki yanlı optik nörit, MR'de fazla sayıda lezyon varlığı ve oligoklonal bandın gösterilememesi daha sık bildirilmektedir (9). Kraniyal MR'de MS periventriküler bölge ve korpus kallozumu tutma eğilimi taşırken, ADEM'de ak madde tutulumuna ek olarak kortikal gri madde ve talamus tutulumu siktir. Elektroensefalogram ve beyin sapı uyarılmış potansiyelleri ayırıcı tanıda yol göstermez. Sonuç olarak, ilk atak sırasında ADEM ile MS ayırıcı tanısını yapmak zordur, kesin tanı ancak izlemde konabilir, ancak bazı klinik ve laboratuvar özellikler tanıda yardımcı olabilir.

Çocuklarda MS bulguları erişkinlere benzer (1, 4). Duquette ve ark.'nın (10) çalışmasında en sık duyuşsal, daha sonra motor bulgular; Ghezzi ve ark.'nın (11) çalışmasında en sık beyin sapı, daha sonra duyuşsal ve motor bulgular saptanmıştır. İlk yıl içinde tekrarlama sıklığı Ghezzi ve ark. (11) tarafından %34, Ruggieri ve ark. (3) tarafından %63 olarak bildirilmiştir. Selcen ve ark.'nın (12) izlediği 6-17 yaş arası 43 olguda tüm alevlenmelerin 3-24 ay arasında geliştiği saptanmıştır. Olgumuzun tüm ataklarında konvülsiyon mevcuttu, ikinci atakta ek olarak beyin sapı tutulumunu düşündürülen konverjans kusuru vardı. Konvülsiyon daha çok 6 yaş altındaki çocuklarda atak bulgusu olarak bildirilmesine karşın, büyük çocuklardaki ataklarda da görülebilir (2). Konvülsiyon dışında bulgusu olmayan olgularda, olgumuzun son atağında olduğu gibi, kraniyal MR'de kontrast madde tutulumu gösteren yeni lezyonların varlığı akut alevlenme tanısı açısından önemlidir, yeni lezyon gösterilemeyen olgularda nöbetin yeni atak olarak tanımlanması olası değildir. Manyetik rezonans görüntüleme MS tanısında önemli bir yere sahiptir. Erişkinlerde multipl skleroz tanısında bazı ölçütler önerilmesine karşın, Hahn ve ark.'nın (13) kesin tanı 20 çocuk olguda yaptıkları bir araştırmada, olguların

sadece %53'ünün bu tanı ölçütlerini doldurduğu belirtilmiştir. Çocuk MS olgularında erişkin olgulara göre en belirgin farklılık ak madde lezyonlarının daha az sayıda olmasıdır. Bu bulgu hastalığın gerçek başlangıcı ile tanı arasındaki sürenin kısalığı ve miyelinojenezin yeterince tamamlanmamış olmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (13).

Çocuklarda MR görünümü erişkinlerden çok farklı olmamakla birlikte, "tümeaktif" lezyonlar ve arka çukur plakları daha sıktır (14). "Tümeaktif" lezyonlar MR'de sinyal değişiklikleri nedeniyle tümör veya apse ile karıştırılabilen lezyonlardır (14). Başka plakların varlığı, kitle etkisinin bulunmaması, ventrikül duvarına yakın komşuluğu, damariçi kontrast madde uygulandıktan sonra kitlenin tüm çevresinin değil, sadece bir yüzünün kontrast maddeyi tutması ve tümörden farklı MR spektroskopisi bulguları "tümeaktif" plak olasılığını artırmaktadır (14). Olgumuzda bu özelliklerin tümünün varlığı nedeniyle "tümeaktif" lezyonlarla seyreden MS düşünüldü. "Pulse" steroid tedaviyle lezyonların boyutunda kısa sürede belirgin küçülme gözlenmesi tanıyı destekledi.

Multipl skleroz'da iyileşme olasılığı yoktur, güncel tedaviler atağın semptomatik tedavisi ve hastalığın ilerlemesini engelleyen ilaçlar şeklinde iki basamakta incelenmektedir. Kanıta dayalı çalışmalar alevlenme dönemlerinde steroidlerin damariçi kullanımını desteklemektedir, ancak steroidlerin yeni alevlenmelerden koruduğu ya da uzun süreli seyri etkilediği bilinmemektedir (2). Dozu ve tedavi süresi hakkında görüş birliği yoktur (4). Uzun süreli kullanımda yan etkilerin sık olması nedeniyle, sadece akut alevlenmelerde kullanılması önerilmektedir. Olgumuzda da gözlendiği gibi güçlü enflamasyon karşıtı etkisiyle lezyonların boyutunda hızla küçülmeye neden olur. Steroide yanıtız olgularda siklofosfamid veya azatiyopirin gibi diğer immün baskılayıcı ilaçlar kullanılabilir (6). İmmünomodülatör etkisi olan, interferon-beta 1b (IFN β -1b), interferon β -1a (IFN β -1a), "copolymer" 1/glatiramer asetat ve mitoksantronun hastalığın kronik ilerleyici seyrini önleyebildiği veya geciktirebildiği gösterilmiştir (4). Bu ilaçların yararlı etkilerinin ne kadar devam ettiği ve tedavi süresiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Etki mekanizmaları bilinmemektedir. Yan etkileri kontrol edilebilir olmakla birlikte, çok pahalı olmaları kullanımlarını kısıtlamaktadır. Mikaeloff ve ark. (6) çalışmasında 18 yaş altı olgularda IFN- β tedavisinin güvenilir olduğu ve uyum sorunu yaşanmadığı bildirilmiştir (6). İmmünomodülatör tedaviler sık veya ağır atak geçiren

olgular için önerilmektedir (6). Olgumuz yılda ikiden fazla atak geçirdiği için sık atak grubunda yer alıyordu, bu nedenle IFN- β tedavisi adayı olarak değerlendirildi. Damariçi immünoglobulin tedavisinin alevlenme sönmeye seyreden tipte atak sıklığını azalttığı ve işlev bozukluklarından koruyabildiği bildirilmektedir (4). Plazmaferez, antiviral tedaviler ve anti-A4B1 (Antegrin) etkin bulunmamıştır (4). Sonuç olarak, erken başlangıçlı MS'te klinik görünüm ve laboratuvar bulguları erişkin tipe benzer, ancak "tümeaktif" lezyonlar çocuklarda daha sıktır. "Tümeaktif" lezyonların erken tanı ve tedavisi seyri etkilediğinden, tümör veya apse görünümüyle seyreden kafa içi lezyonlarının ayrıntı tanısında MS unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59: 51-3.
2. Jones CT. Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system. *Neurol Clin* 2003; 21: 745-64.
3. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, et al. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999; 54: 478-84.
4. Sluder JAD, Newhouse P, Fain D. Pediatric and adolescent multiple sclerosis. *Adolesc Med* 2002; 13: 461-85.
5. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *J Pediatr* 2004; 144: 246-52.
6. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001; 139: 443-6.
7. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
9. Brass SD, Caramanos Z, Santos C, et al. Multiple sclerosis vs acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Ped Neurol* 2003; 29: 227-31.
10. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, et al. Multiple sclerosis in childhood; clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987; 111: 359-63.
11. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood; clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997; 3: 43-6.

12. Selcen D, Anlar B, Renda Y. Multipl sclerosis in childhood; report of 16 cases. *Eur Neurol* 1996; 36: 79-84.
13. Hahn CD, Shroff MM, Blaser SI, et al. MRI criteria for multipl sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 806-8.
14. Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 102-4.