

İleri Yaşta Multipl Skleroz Tanısı Alan Bir Olgu

Semiha KURT^{a1}, Hatice KARAER¹, Yüksel KAPLAN²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji, TOKAT, Türkiye

²İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Nöroloji, MALATYA, Türkiye

ÖZET

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin farklı alanlarına ait işlev kaybına ve çok çeşitli klinik tablolara yol açabilen bir hastalıktır. Klinik tablolarındaki heterojenite hastalığın seyri de göze çarpmaktadır. MS'in seyri hastadan hastaya ve aynı hastanın kendi klinik seyri içinde de farklılıklar gösterebilmektedir. Bu yazıda klinik belirtileri genç erişkin yaşta başlayan, ileri yaşa kadar nispeten iyi bir klinik seyri olan fakat 58 yaşından sonra klinik olarak belirgin kötüleşme gözlenen ve MS tanısını ilk olarak 60 yaşında alan bir olgu, ileri yaştaki hastalarda tanı ve tedavi seçeneklerini gözden geçirmek amacıyla tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Multipl skleroz, ikincil ilerleyici, tanı, prognoz

ABSTRACT

A Case with Diagnosed Multiple Sclerosis in Advanced Age

Multiple sclerosis (MS) causes functional loss in different areas of central nervous system and, various clinical findings. Progress of MS could distinguish in same patient in different times as well as among different patients. We presented a female patient with diagnosed MS in 60 years old. Her complaints began in good clinical progress in young adult life. She had been observed prominent progression in clinical course after 58 years old. The aim of this article to discuss the choices of diagnosis and treatment in patients advanced ages.

Key words: Multiple sclerosis, secondary progressive, diagnosis, prognosis

Multipl skleroz (MS), aksonlarda demyelinizasyonla giden, ataklar veya ilerleyici nörolojik semptomların görüldüğü, santral sinir sisteminin kronik ve otoimmün bir hastalıdır. MS'in patogenezi ve fizyopatolojisi net olarak bilinmemektedir. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülmektedir. Genellikle 15-50 yaşları arasında sık görülen hastalıkta belirtiler, daha az sıklıkta çocukluk çağında ya da 50 yaşından da sonra başlayabilmektedir. MS, merkezi sinir sisteminin farklı alanlarına ait işlev kaybına ve çok çeşitli klinik tablolara yol açabilen bir hastalıktır. Klinik tablolarındaki heterojenite hastalığın seyri de göze çarpmaktadır. Akut kötüleşmeler ve iyileşmeler ve/veya nörolojik bulguların yavaş ilerlemesi veya spontan olarak düzelmeler olabilmektedir. MS'in seyri hastadan hastaya ve aynı hastanın kendi klinik seyri içinde de farklılıklar gösterebilmektedir (1).

Biz bu sunumda klinik belirtileri genç erişkin yaşta başlayan, ileri yaşa kadar iyi bir klinik seyri olan fakat 58 yaşından sonra klinik olarak belirgin kötüleşme gözlenen ve MS tanısını ilk olarak 60 yaşında alan bir olgumuzu tartışacağız.

OLGU SUNUMU

Altmış yaşında bayan hasta solda belirgin her iki kol ve bacaklarda güçsüzlük ve uyuşma yakınmalarıyla polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden daha önce radyolojik görüntülemelerin yapıldığı, fakat hastaya net olarak konul-

muş bir tanı veya uygulanmış tedavinin olmadığı anlaşıyordu.

Ayrıntılı alınan öyküden; hastada ilk olarak 30 yıl önce doğum sonrası sol kol ve bacakta güçsüzlük yakınması geliştiği, bu ilk atağı izleyerek solda belirgin olmak üzere her iki kol ve bacaklarda güçsüzlük ve uyuşmaların yılda yaklaşık 1 kez 10-15 gün süreyle tekrarlamaya başladığı fakat bu ataklardan sonra hastada belirgin düzelmelerin olduğu ve günlük yaşam aktivitelerini bağımsız bir şekilde sürdürdüğü öğrenildi. Buna karşılık 2 yıl önce geçirdiği benzer bir ataktan sonra hastanın yakınmalarında belirgin düzelmeye olmadığı gibi giderek arttığı, sol ayağını hiç hissetmemeye, yürümede belirgin zorlanmaya başladığı ve son 1 yıldır tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geldiği öğrenildi. Bu yakınmalar sıcak havalarda veya sıcak banyoda kötüleşmekte ve eş zamanlı her iki gözde bulanık görme de eşlik etmekteydi.

Özgeçmiş sorgulamasında osteoporoz öyküsü (osteoporoz tedavisi altında iken lomber 1-4 total t skoru -3.4; femur total t skoru -2.7) ve buna yönelik ilaç kullanım öyküsü dışında özellik yoktu. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Nörolojik muayenesinde kranial alan normaldi. Hastada her iki alt ve sol üst ekstremitede parezi mevcuttu. Kas gücü MRC skalasına göre sol kol ve sağ bacakta 4/5, sol bacakta 2/5 seviyesindeydi. Yüzeysel duyu muayenesinde solda hemihipoestezisi vardı. Derin duyu muayenesinde eklem pozisyon duyusunun bozuk olduğu ve vibrasyon duyusunu

^a Yazışma Adresi: Dr. Semiha KURT, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji, TOKAT, Türkiye
Tel.: +90 356 2129500

e-mail: gsemihakurt@hotmail.com

ancak klavikula düzeyinde algılayabildiği saptandı. Sol üst ekstremitede dismetri ve disdiadokinezi vardı. Derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde hiperaktif, üst ekstremitelerde normoaktif. Taban derisi refleksi bilateral ekstensördü.

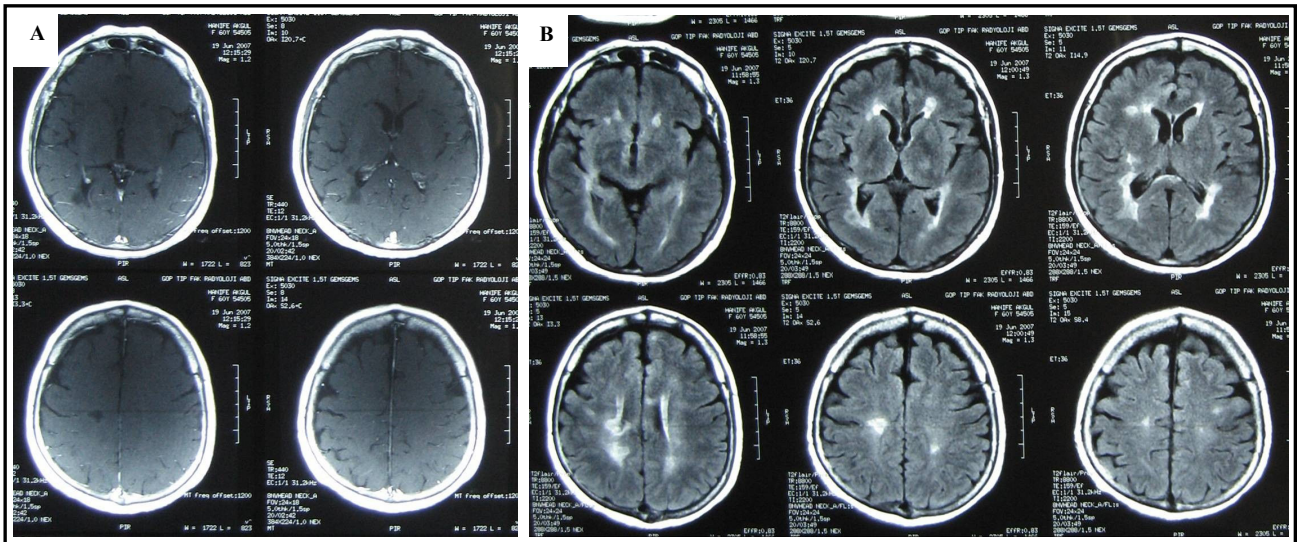
Kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sol serebellar hemisferde, sol orta serebral pedinkülde, periakvaduktal beyaz cevherde ve bilateral her iki serebral hemisferde sağda daha belirgin olmak üzere demyelinizan plakla uyumlu T1'de hipo, T2 ve flair kesitlerinde hiperintens lezyonlar saptandı (Şekil 1). Lezyonların hiçbirisi aktif kontrast tutulumu göstermiyordu. Servikal ve torakal MRG'da servikal lordoz ve torakal kifozda artış ile spondilolitik değişiklikler dışında patolojik bulgu yoktu. Görsel uyarılmış potansiyel incelemesinde sağda p100 latansı gecikmiş, solda normaldi. BOS'ta bakılan oligoklonal bant (OKB) pozitif, IgG indeksi 0.98 idi.

Geniş biyokimya, hemogram, sedimantasyon değeri normaldi. Ayrıca antinükleer antikor, anti-dsDNA, antikardiyolipin ve antifosfolipid antikorları, lupus antikoagulanı, protein C,

protein S, anti trombin III antikor değerleri, vitamin B 12 ve folik asit düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, tümör ve hepatit markerleri, anti-HIV, VDRL, brucella aglütinasyon, Lyme tetkiklerinde özellek yoktu. Paterji testi negatifti. P-A akciğer grafisi, toraks ve tüm batın bilgisayarlı tomografisi, elektrokardiografi, ekokardiografi, karotis-vertebral doppler USG incelemelerinde patolojik bulgu yoktu.

Olgu klinik, radyolojik görüntüleme ve laboratuvar verileri ışığında olası diğer etyolojilerde dışlandıktan sonra ikincil ilerleyici MS olarak değerlendirildi. Hastaya intravenöz metil prednizolon tedavisi 1000 mg/gün dozunda 5 gün süreyle verildi ve ardından idame tedavisi geçildi. Tedavi sonrası kas gücü sol kol ve sağ bacakta +4/5, sol bacakta 3/5 seviyesindeydi ve hasta tek taraflı destekle yürür hale geldi.

Tedavisine azatioprin (2.5 mg/kg/gün) eklenen hastanın 6. ayda yapılan kontrolünde nörolojik tablonun stabil olduğu gözlemlendi.



Şekil 1. Periakvaduktal beyaz cevherde ve bilateral her iki serebral hemisferde sağda daha belirgin olmak üzere demyelinizan plakla uyumlu T1'de hipo (a), T2A flair kesitlerinde (b) hiperintens lezyonlar.

TARTIŞMA

Multipl skleroz tanısı ilk olarak 60 yaşında alan bu olguda MS'in klinik belirtileri postpartum dönemde ve MS'in sık görüldüğü genç erişkin yaşta başlamış, hastalık ileri yaşa kadar iyi bir klinik seyir izlemiş fakat klinik olarak belirgin kötüleşme 58 yaşından sonra yani postmenopozal dönemde gözlenmiştir.

Multipl skleroz'da östrojenin hastalığın başlangıcı ve seyri üzerinde etkili olduğu ayrıca kadınları otoimmün hastalıklara duyarlı kıldığı bilinmektedir. Östrojenin, MS'de immunpatogenezin önemli bir kısmında rol alan Th-1 ve Th-2 lenfosit düzeylerini dolayısıyla Th-1/Th-2 oranını etkileyebileceği, menstrüel siklusun değişik fazlarında, gebelik ve menopoz gibi geçiş dönemlerindeki hormonal değişikliklerin hastalığın aktivitesini etkileyebileceği bildirilmektedir (2). Gebelik sırasında, çok yüksek östrojen düzeyleriyle karakterize 3.trimesterde MS ataklarının azaldığı ve östrojenin ani geri çekilmesiyle karakterize postpartum dönemde atakların 2-3 kat arttığı uzun zamandan beri iyi bilinmektedir (3).

Paavilainen ve ark. (5), 28 hastanın 14'ünde postpartum dönemde MRG'da yeni ya da genişlemiş lezyon saptamışlardır (4). Ayrıca yapılan bir çalışmada klinik ve immünolojik izlemde 42 gebe MS hastasında, dolaşımdaki "Natural Killer" (NK) hücrelerinin gebeliğin son 3 ayı boyunca azaldığı ve doğumdan sonra arttığı gösterilmiştir.

Literatürde MS'in menopoz dönemiyle ilişkisine dikkat çeken az sayıda çalışma mevcuttur. Postmenopozal dönemde olan, 90 MS'li kadının incelendiği çalışmada menopoz dönemiyle birlikte %54 oranında özürüllüğün arttığı, %8'inde düzeldiği, %38'inde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (6). Yeni tarihli, 72 postmenopozal kadının incelendiği bir diğer çalışmada ise menopozla beraber olguların %55'inde MS semptomlarında herhangi bir değişiklik olmadığı, %40'ında arttığı, %5'inde ise azaldığı gösterilmiştir (2). Bizim hastamız menopoz sonrası hızlı ilerlemiş ve tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmiştir. Mevcut veriler göstermektedir ki, yüksek östrojen düzeyleriyle semptomlar kötüleş-

bilmektedir. Pek çok kadınsa farklı östrojen durumlarında semptomlarında herhangi bir değişiklik bildirmemişlerdir (2).

Multipl skleroz temelde klinik bir tanıdır. Tanı; semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak konulmaktadır. MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Ancak kesin tanı koydurtacak bir laboratuvar bulgusu yoktur (7). MS'te ayırıcı tanı büyük önem taşır. Çünkü doğru tanı hem hastalığın doğası ve yapılabilecekler konusunda hastayı bilgilendirmede hem de hastalığın seyrine etkili olabilen immunmodulator ve immunsup-resif tedavilerin uygulanmasına olanak verir.

Elli yaşın üzerinde klinik belirtileri başlayan MS hastalarda tanı genellikle (%1 ile 6 oranında) yanlış konulmaktadır. Görüntüleme yöntemlerindeki lezyonlar, hastanın ileri yaşı nedeniyle iskemik olarak değerlendirilebilmektedir. 50 yaşın üzerindeki hastalarda ayırıcı tanıda serebrospinal vasküler sendromlar, hipertansiyonla ilişkili hastalıklar, kompresif myelopatiler, primer ya da ikincil vaskülitler, inflamatuvar hastalıklar, metabolik hastalıklar, dejeneratif ve nutrisyonel sendromlar araştırılmalıdır (8).

De Seze ve arkadaşları, 50 yaşından sonra beyin MRG anormallikleri sıklıkla izlendiği için, geç başlangıçlı MS hastalarında, MS tanısının seçiciliğini artırmak için spinal kord MRG görüntülemeleri ve BOS incelemelerinin sistematik olarak yapılmasını önermektedir (9).

Klinik belirtileri genç erişkin yaşta başlamış olmakla birlikte bu olgu tanı için değerlendirildiğinde 60 yaşında idi. Bu nedenle olguda klinik seyir göz önüne alınarak MS ayırıcı tanısında yer alan hastalıkların geniş laboratuvar testleriyle dışlanmasına çalışılmıştır. Bu hastada yapılan tüm spinal kord radyolojik görüntülemelerinde belirgin patolojik bir bulgu olmaması ve BOS incelemesinde OKB pozitifliği saptanmış olması MS tanısına yönelmede önemli parametreler olmuştur.

Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminin farklı alanlarına ait işlev kaybına ve çok çeşitli klinik tablolara yol açabilen bir hastalıktır. MS'in yenileyici şekilden ilerleyici şekle geçişin ortalama zamanı 11-19 yıl arasında olduğu bildirilmektedir (10). İkincil ilerleyici MS'in ortalama başlangıç yaşı 39.4 olarak bildirilmiştir (11). Bizim olgumuzda hastalığın ikincil ilerleyici formu yaklaşık 30 yıllık bir sürecin sonunda 58 yaşında iken başlamış olması da MS'un klinik tablolarında görülen heterojenitenin hastalığın seyrinde de görülebileceğini göstermesi bakımından oldukça çarpıcıdır.

Bu olguda asıl sorun MS tanısını ilk olarak 60 yaş gibi oldukça geç bir yaşta alan bir hastada immunsupresyon ve/veya immunmodulator tedavilerin verilmesinde nasıl bir algoritma izleneceği ile ilgilidir.

İleri yaşta olmayan hastalarda bile ikincil ilerleyici MS'de immunmodulator tedavi yaklaşımları tartışmalıdır. Bu

bağlamda ilk yapılan çalışma olan Avrupa ikincil ilerleyici MS faz 3 çalışmasında interferon beta (IFNB)-1b özürlülüğün ilerlemesini orta derecede yavaşlattığı bildirilmişse de ilacın etkinlik ve onayı için erken sonlandırılmıştır. Bunu izleyerek yapılan 3 çalışmada (SPECTRIMS, IMPACT ve Kuzey Amerika IFNB-1b çalışması) özürlülüğün ilerlemesi üzerinde bir etki ortaya koymamıştır (12).

Glatiramer asetat MS'in bu tipinde incelenmemiştir (12). Genel kanı IFNB'ların ikincil ilerleyici MS'de özürlülük üzerine etkisi olmadığı yönündedir (12, 13). Ayrıca bu ilaçlar özürlülük dereceleri yüksek hastalara uygulanamamaktadır. Yakın tarihte ikincil ilerleyici MS hastalarında yapılan IFNB-1b çalışmasında ise, tedavi öncesi 2 ya da daha fazla atağı olanların %84'ünde, tedavi öncesi ataksız ya da 1 atağı olanların %45'inde progresyon izlenmiştir. Bu çalışmada interferon tedavisine başlamadan önceki hastalık aktivitesinin tedavinin etkinliğinde en önemli faktör olduğu belirtilmiştir (14).

Sitotoksik bir ajan olan mitoksantronun hızlı seyirli yineleyici ve ikincil ilerleyici MS'de hastalık aktivitesini azalttığı bu ilaçla randomize, MR kontrollü, plasebo kontrolü bulunmayan 2 ayrı faz II ve plasebo kontrolü bulunan faz III çalışmalarında bildirilmiştir (15-18). Fakat ülkemizde MS tedavisinde endikasyon dışı olduğu için, diğer ilaçlar denenmeden ve bakanlık onayı alınmadan hastalara reçete edilememektedir.

Sekonder progresif MS'te metil prednizolon (MP) ile periyodik pulse tedavisinin güvenli ve bu hastalarda özürlülükte gecikme yönünden başarılı olduğunu gösteren faz II çalışması mevcuttur (19). Hastamız MP pulse tedavisinden klinik olarak belirgin faydalanmış fakat hastanın inaktif hali ve tedavi öncesinde de var olan osteoporozun varlığı göz önüne alınarak uzun dönem koruyucu tedavide düşünülmemiştir.

Biz bu olguda, geniş spektrumlu bir immün supresif olan ve yineleyici MS ile ilerleyici MS hastalarında klinik etkinliği pek çok çalışmada gösterilmiş olan azatioprin ile tedaviye devam etmeyi planladık. MS'in bütün formlarını ve 793 hastayı kapsayacak şekilde yapılan meta-analiz çalışmaları göstermiştir ki; azatioprinle tedavinin 1.yıl sonunda EDSS skorlarında bir etki gözlenmezken 2 yıl sonunda azatioprin kullanan hastalarda yararlı etkiler gösterilmiştir. Azatioprin ile tedavide 2.yıl sonunda elde edilen etki 1. yılın sonunda elde edilen etkiden daha iyi olmakla birlikte tedavinin 3 yıla sürdürülen hastalarda elde edilen etki 2.yıl sonunda elde edilen etkiden farklı değildir (19).

Düzenli biyokimya ve hemogram kontrolü yapılarak izlenmekte olan olgunun 6.ayda yapılan değerlendirmesinde klinikten taburcu edildiği anda olan iyilik halini koruduğu gözlenmiş olup olgunun takibi sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi Sinir Sisteminin myelin hastalıkları. Öge EA (Editör). Nöroloji:İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 1.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2004: 505-534.
2. Holmqvist P, Wallberg M, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure. Maturitas 2006; 54 :149-153.

3. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127(Pt 6):1353-1360.
4. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1216-1221.
5. Saraste M, Väisänen S, Alanen A, Airas L. Clinical and immunologic evaluation of women with multiple sclerosis during and after pregnancy. *Gend Med* 2007; 4:45-55.
6. Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med* 1992; 85: 612-613.
7. Tunalı G. Multipl sklerozda tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 205-209.
8. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2004; 25 (Suppl 4): 350-355.
9. de Seze J, Delalande S, Michelin E, et al. Brain MRI in late-onset multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005;12: 241-244.
10. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206:135-137.
11. Ebers GC. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 3):15-20.
12. Eraksoy M. Multipl sklerozda immun modulatör tedaviler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 228-231.
13. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313):1221-1231.
14. Río J, Tintoré M, Nos C et al. Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis: daily clinical practice. *J Neurol* 2007; 254: 849-853.
15. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004;18: 379-396.
16. Edan G, Miller D, Clanet M et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112-118.
17. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244:153-159.
18. Hartung HP, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
19. Tunalı G. Multipl sklerozda immunsupresyon tedavisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 223-227.

Kabul Tarihi: 13.07.2009