

# BÖLÜM 7

## MULTİPLE SKLEROZ TANISI ve TANI TESTLERİ

Caner BAYDAR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Multiple Skleroz (MS) santral sinir sistemini etkileyen kronik, inflamatuvar, demiyelinizan, otoimmün bir hastalıktır. MS'te hastalık gelişimi normal fonksiyonu vücudu korumak olan bağışıklık sisteminin omurilik ve beyindeki sinir liflerini koruyan miyelin dokusuna saldırması sonucu ortaya çıkar(1). Halihazırda MS nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin bunda rol oynayabileceği düşünülmektedir(2).

Multiple Skleroz (MS) kendi içine heterojen bir hastalık olduğu için teşhisi zor olabilir. Eldeki tanı methodlarından kesin bir tanı koyduracak tek bir test yoktur. MS teşhisi tipik olarak, benzer semptomlara sahip diğer koşulları ekarte etmek için birden fazla test gerektirir(2).

MS hastalığı teşhisi birden fazla testle desteklenmekte ve bazen zaman alabilmektedir. Öncelikle hastanın anamnezinde belirttiği şikayetlerin MS ile ilişkili olup olmadığı ve bu şikayetlerin MS atak kavramı içinde değerlendirilmesi bu konuda uzmanlaşmış bir MS hekimi tarafından değerlendirilmelidir. Sıklıkla hastalar ; deride uyuşma ve karıncalanma, kollarda bacaklarda ya da parmaklarda güçsüzlük, konuşma bozukluğu, dengesizlik ve yürüme bozukluğu, çift görme, renkli görmede bozulma, bulanık görme, tek gözde görme kaybı, hareketle gözde ağrı, idrar tutmada güçlük gibi şikayetlerle hekime başvururlar. Bu semptomlar fark edildiğinde inme, tümör, omurilik basısı gibi klinik durumların ekartasyonu gerekir. Semptomlar bir günden fazla sürüyorsa ve bazen kendi kendine düzelse bile kesin tanı konulması ve tedavi edilmesi açısından MS konusunda uzmanlaşmış bir nöroloji hekimine başvurmak gerekir. Dolayısıyla nörolojik muayene aslında MS teşhisi kavramı içinde yapılması gereken ilk tanı testidir denilebilir(2).

### MS TANISINDA TETKİKLER

Tanı kriterlerine göre, her ne kadar sadece klinik özellikler ile kesin MS tanısı konulabilirse de yapılacak tetkikler ile tanı desteklenmeli, ayırıcı tanıda klinik du-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Gör., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği, canerbaydar@hotmail.com

rumu açıklayacak bir başka nedenin olmadığı gösterilmeden kesin tanı konulmamalıdır. Çünkü klinik tablosu MS ile karışan birçok hastalık vardır(3).

## **MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)**

Günümüzde hala MS teşhisi için tercih edilen en önemli tanı testlerinden biri olan MRG'ler, vücudun dokularındaki nispi su içeriğini değerlendirmek için radyo dalgaları ve manyetik alanları kullanır. Normal ve anormal dokuları tespit edebilir ve düzensizlikleri tespit edebilirler. MS tanısı için MRG testi istendiğinde ; demiyelinizasyona ait objektif bir kanıt, diğer hastalıkların ekartasyonunu gösteren herhangi bir anormallik aranır. Sinir liflerini koruyan miyelin tabakası yağlıdır ve hasar görmediğinde suyu iter. Bununla birlikte, miyelin hasar görmüşse, bu yağ içeriği azalır veya tamamen uzaklaştırılır ve artık suyu itmez. Sonuç olarak hasarlı alan daha fazla su tutacaktır, bu da MRG'ler tarafından tespit edilebilir.

MRG tetkiki MS'de lezyonun yeri, natürünün tespitinde, hastalığın seyrini takip etmede ve tedavi yanıtını izlemede sıklıkla kullanılır. MS lezyonları bazı özellikleri gereğince karakteristik olarak diğer lezyonlardan ayırt edilebilirler. Lezyonlar 3-5 mm ya da daha büyük oval şekilli, ventriküle dik, keskin sınırlı, T2 ve Flair sekanslarda hiperintens gözlenen ve akut safhada etrafı ödemli plaklar olarak görülürler(1). Anatomik olarak korpus kallosumda perivasküler damarlar boyunca uzanan lezyonlara MS için spesifik patern olan "Dawson parmakları" adı verilir (4).

MS'te MRG'de periventriküler, jukstrakortikal, infratentoriyal ve spinal kord olmak üzere sıklıkla dört alanda plaklar görülmesi beklenir. Jukstakortikal plaklar genellikle subkortikal beyaz cevherde yerleşir. Bu lezyonlar U liflerini tutarlar, kortekse temas etmez fakat kortekse yakın yerleşirler (4). Kan beyin bariyeri bozulması ve perivasküler inflamasyon nedeniyle akut dönemde MS plakları T1 kontrastlı serilerde homojen ve nodüler kontrast tutulumu gösterirler. Bu kontrastlanma MRG'de sıklıkla halka ya da yarım halka şeklinde olabilir (5). Klasik açık halka şeklinde kontrastlanma özelliği demiyelinizasyon için oldukça spesifikdir. İnfratentoriyel yerleşimli plaklar; serebellar pedinkülde, ponsta ve 4.ventrikül tabanında yerleşirler(6). Akut ataktan yaklaşık 3-4 ay sonra lezyonlarda ödem azalarak remiyelinizasyon meydana gelir. Lezyonlar küçülerek kalıcı T2 hiperintens lezyonlar haline dönüşürler. Kronik döneme geçildiğinde (6 aydan uzun süren dönemde) lezyonlar T1'de hipointens hale dönüşürler. Bu lezyonlar aksonal kaybın bir belirtisi olup "Kara Delik" olarak adlandırılırlar.(5). MS hastalarında spinal lezyon %70-90 hastada saptanabilir. Lezyonlar sıklıkla üst servikal bölgede gözlenmekle beraber, T2 sagittal kesitlerde tipik olarak 2-3 vertebra boyunu geçmeyen oval ya da kama şeklinde görülürler (7). Akut safhada spinal kordda

ödem ve şişlik olabilir, sıklıkla lezyonlar inkomplet natürdedir(kordun tamamını tutmazlar).

2017 tanı kriterlerine göre MS ilk atakla başvuran klinik izole sendrom(KİS) hastalarında zamanda yayılım, ilk MRG'nin zamanına bakılmaksızın referans alınarak, herhangi bir zamanda takip eden MRG'lerde; aynı anda kontrast tutan bir lezyon ile herhangi bir zamanda kontrast tutmayan lezyon veya yeni bir T2 hiperintens lezyon veya kontrast tutan lezyon varlığı olarak tanımlanır. Mekanda yayılım ise; periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoriyel ve spinal kord olmak üzere MS için tipik olan dört alanda en az ikisinde bir yada daha fazla T2 hiperintens lezyonun saptanması olarak belirlenmiştir (8).

MS'te MRG tanı yanında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve hastalık progresyonun takibinde önemlidir. Hastalığı modifiye eden herhangi bir tedavi alan MS hastalarında ilaç etkinliği açısından tedavi başlandıktan yaklaşık 6 ay sonra MRG kontrolü yapılması önerilir. Klinik takip değerlendirmesi ise yılda bir MRG yapılması önerilir (5).

### **Lomber ponksiyon (LP) ve Beyin Omurluk Sıvısı ( BOS) İncelenmesi**

Spinal musluk olarak da adlandırılan lomber ponksiyon , MS ön tanısı veya şüphesi ile tetkik edilen her olguda yapılmalıdır. Yapılan BOS incelemesinde; hücre sayısı, protein, glukoz ve laktat, albümin, IgG, izoelektrik fokuslama yöntemi ile oligoklonal bantlar adı verilen proteinler incelenir. Klinik olarak enfeksiyon şüphesi varsa BOS'da enfeksiyon parametreleri de incelenebilir. LP ile BOS incelemesi yapıldığında eş zamanlı kan şekeri ve serum albümin ve IgG düzeyleri de bakılmalıdır (9).

BOS'da hücre sayısı 0-20/mm<sup>3</sup> 'dür ve genellikle lenfositler ve >50 /mm<sup>3</sup> hücre gözlendiğinde ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir. Genellikle protein düzeyleri hafif yükselmiştir (10). Şeker, laktat ve klor normaldir. Albümin hastaların yaklaşık %80'inde normaldir ya da hafif yükselmiştir (11). IgG indeksi, BOS'da IgG/ albümin oranını serumda aynı orana bölerek elde edilir (1) Maksimum değer 0,70 olarak kabul edilir ve bu değer üstü patolojik kabul edilir (12). OKB varlığı veya IgG indeksi yüksekliği MS hastalarının %95 inden fazlasında bulunmuştur (13,14). Bu iki test direk MS için tanısaldır ve MS dışındaki merkezi sinir sisteminin enfeksiyöz, inflamatuvar ve paraneoplastik hastalıklarında OKB varlığı ve IgG indeksi yüksek bulunabilir (14). 2017 McDonald kriterlerinde BOS OKB pozitifliğinin ikinci klinik atak ya da MRG de ortaya çıkacak yeni bulgu yerine zamanda yayılımı destekler olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (8). Ayrıca MS hastalarının yüzde 5 ila 10' unun BOS' larında herhangi bir anormallik göstermediği tahmin edilmektedir (10). IgG ve IgM OKB varlığı, KİS'ten kesin

MS' e dönüşümde riski artırır. IgM OKB varlığı agresif bir hastalık gidişine işaret etmektedir (13). Çocuk MS hastalarında yetişkinlere göre BOS pleositozu biraz daha yüksek ve OKB oranı biraz daha düşük olabilir (10). BOS'ta serbest hafif zincir miktarı, immün globulinlerin intratekal senteziyle ilişkilidir. Son dönemde yapılan incelemelerde BOS'ta serbest hafif zincir miktarının belirlenmesi, MS tanısında yardımcı yöntemler konusunda hala araştırılmaktadır (15). Ayrıca BOS'da ve kanda hastalık progresyonunu gösterebilecek birçok biyomarker halen hazırda araştırılmaktadır.

## **UYARILMIŞ POTANSİYELLER**

Uyandırılmış potansiyeller; MS tanısında eskisi kadar yaygın kullanılmamakla birlikte, klinik bulgulara yansımayan lezyonları ortaya çıkararak zamansal ve mekansal yayılım kriterlerine katkıda bulunurlar (16). Uyarılmış potansiyel (EP) testleri, ses, dokunma veya görme gibi uyarılara yanıt olarak beyindeki elektriksel aktiviteyi ölçer. Her bir uyaran türü, beynin belirli bölgelerindeki aktiviteyi izlemek için kafa derisine yerleştirilen elektrotlarla ölçülebilen çok küçük elektrik sinyallerini uyandırır. Duyusal ( görsel, somatosensoriyel ve beyin sapı işitsel) uyarılmış potansiyeller ve motor uyarılmış potansiyeller, fonksiyonel açıdan ilgili yolları değerlendirir (17).

Görsel uyarılmış yanıt (VEP), MS'yi teşhis etmek için en yaygın kullanılan yanıttır (16). VEP daha sık kullanılmakta olup, P100 latansındaki uzama tanıda önemlidir. Amplitüd düşüklüğünün de aksonal hasarın değerlendirilmesi yönünde katkısı olduğu bildirilmiştir. Ancak, anormal VEP'lerin MS'e bağlı olduğu sonucuna varmadan önce, diğer oküler veya retinal bozuklukların dışlanması gerekir. VEP'nin ayrıca, tedavi izleminde de yeri vardır.

Uyarılmış potansiyel testleri direkt tanı testi olarak kullanılmazlar. Sıklıkla hastalık tanısını desteklemede görev alırlar.

## **KAN TESTLERİ**

Kan testlerinde kesin bir tanı sağlayacak bir test bulunmamakla birlikte MS ayırıcı tanısında yer alan Lyme hastalığı, sfiliz, kollojen ve bağ dokusu hastalıkları ve

vaskülitler, AİDS, vitamin B12 eksikliği vb gibi diğer hastalıkların ekartasyonu için önemli olabilir. MS'ten klinik olarak şüphelenildiğinde sıklıkla hastalardan; hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit, lipid paneli, antinükleer antikor (ANA), Sfiliz serolojisi gibi kan tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (3).

## **SONUÇ**

MS tanısı öncelikle kliniğe dayanır. Hastadan alınan anamnez ve hekimin yaptığı ayrıntılı nörolojik muayene önemlidir. Ayırıcı tanıda MS' e benzer enfeksiyöz, metabolik, vasküler ve genetik birçok hastalıkla karışabilir. Klinik objektif bir atak ile başvuran hastada kesin tanı için 2017 yılında revize edilen McDonald tanı kriterleri esas alınır (Tablo-1). Bu kriterlere göre hastanın klinik özellikleri tanı kriterlerini tam olarak karşılıyorsa tanı kesin MS'tir. Eğer tanı kriterlerini tam karşılamıyorsa ve mevcut kliniğini açıklayacak daha iyi bir tanı yoksa hasta olası MS'tir(8).

RRMS tanısı için iki farklı atak ile en az iki lezyonun varlığı tanı koydurucudur. Eğer hastada iki atak fakat bir lezyon varsa MRG'de mekanda yayılımı ifade eden bir lezyonun varlığı gereklidir. Klinik izole sendrom hastalarında MRG'de iki tane lezyon varsa tanı için ikinci bir atak beklenmeli veya MRG'de zamanda yayılımın gösterilmesi ya da zamanda yayılımın bir diğer karşılığı olan BOS'da OKB varlığı yeterlidir. KİS'li hastalarda MRG'de bir lezyon varsa mekanda yayılan uyumlu yeni bir atak veya MRG'de zamanda yayılımın kanıtının gösterilmesi veya bunun yerine BOS'da OKB varlığı gereklidir. Primer progresif MS tanısında da lezyonların semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ancak 2017 revizyonunda da optik nörit (ON) ile başvuran hastalarda optik sinirdeki lezyonlar yeterince kanıt olmadığı gerekçesi ile değerlendirme dışı tutulmuştur(8).

MS tanısı için temel prensip SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır.

Tablo-1 2017 Revize McDonald Kriterleri (Thompson ve ark.)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok <sup>a</sup>
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak <sup>b</sup>	Yok <sup>a</sup>
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none"> <li>• MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon</li> <li>• Spinal kordda ≥2 lezyon</li> <li>• BOS-spesifik OKB varlığı</li> </ul>

<sup>a</sup>: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanıları göz önünde bulundurulmalıdır.

<sup>b</sup>: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

<sup>c</sup>: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

<sup>d</sup>: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

<sup>e</sup>: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

## KAYNAKLAR

1. Kunt R, Tekin S (2020). Nörolojik Muayene İncelme ve Hastalıklar (Birinci Baskı). Ankara: Akademisyen Kitapevi A.Ş.
2. Howard L, Weiner M, James M, Stankiewicz (2014). Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi (Serhan Sevim, Çev. Ed). İstanbul: Content Ed Net.
3. Ömerhoca S, Yazıcı Akkaş S, Kale İçen N. Multiple Sclerosis : Diagnosis and Differentiel Diagnosis. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2018;55(1);1-9.
4. Dekker I, Watjess MP. Brain and Spinal Cord MR İmaging Features in Multiple Sclerosis and Variants. *Neuroimaging Clin N Am* 2017;27(2),205-227
5. Chalance AM, Kearney H, Purcell YM. MRI and Multiple Sclerosis. The Evolving role of MRI in Diagnosis and Management of MS. *IR J of Med Sci* 2018, 187(3).781-787
6. Chen JJ, F Carletti, V Young, et al. MRI Differential Diagnosis of Suspected Multiple Sclerosis. *Clin Radiol* 2016;71(9):815-27
7. Mucilli A, Seyman E, Oh J. Spinal Cord MRI in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2048;36(1),35-57
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revision of the McDonald Criteria. *Lancet Neurol.* 2018.17(2).162-173
9. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement. *Arch Neurol* 2005;62(6), 865-70 j.Clineuro. 2008.12.004
10. Siva A. Common Clinical and İmaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differentiel Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neur Clin.* 2018;36 (1);69-121. Ncl.2017.08.014
11. Regeniter A, Kuhle J, Mehling M, et al. A Modern Approach to CSF Analysis: Pathophysiology, Clinical Application, Proof of Concept and Labaratory Reportingç *Clin Neurol Neurosurg.* 2009; 111(4),313-8
12. Yamasaki R, Kira Y. Multiple Sclerosis Myelin, 2019;1990;217-247
13. Matute-Blanch C, Montalban X, Comebella M. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating and Autoimmune İnflamatory Disease of the Central Nervous System. *Hand. Clin. Neruol.* 2017;146,67-84
14. Luque FA, Jaffe SL. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis *İnt. Rev Neurobiol* 2007;79:341-56
15. Sasso BL, Angello L, Giulia Bivona G, et al. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6)
16. Efenfi H, Kescu D.Y.(2018), MS Tanı ev Tedavi Klavuzu , İstanbul: Galenos Yayınvevi
17. Flippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple Sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;84(1):43

