



BÖLÜM 9

KLİNİK İZOLE SENDROM VE RADYOLOJİK İZOLE SENDROM

Merve Bahar ERCAN¹

KLİNİK İZOLE SENDROM

Multiple skleroz (MS), santral sinir sisteminin multifaktöriyel, kronik inflamasyon ve demiyelinizasyon ile karakterize nörodejeneratif bir hastalığıdır. Son olarak 2017 yılında revize edilen McDonald kriterlerine göre, multipl skleroz (MS) tanısı konulmadan önce, hasta tarafından bildirilen semptomlar ya da objektif nörolojik muayene bulguları ile karakterize, santral sinir sisteminde (SSS) fokal ya da multifokal inflamatuvar demiyelinizan bir olayı işaret eden ilk klinik atak 'Klinik izole sendrom' (KİS) olarak isimlendirilir(1). KİS, akut ya da subakut gelişen, ateş yüksekliği ya da enfeksiyon belirtisi olmadan, en az 24 saat süreli tipik MS atağına benzeyen ilk klinik tablodur(1). Klinik tablo, SSS'teki demiyelinizasyonun fokal ya da multifokal olmasına göre monosemptomatik ya da multisemptomatik olabilir. KİS, genç yetişkinlerde (20-45 yaş) sıklıkla tek taraflı optik nörit, multifokal supratentoriyal sendrom, fokal beyinsapı ya da serebellar sendrom, veya spinal kord sendromları şeklinde görülebilir(1,2,3). Eğer hasta daha sonra MS tanısı alırsa, klinik izole sendrom olarak adlandırılan bu atak, MS'in ilk atağı olarak kabul edilir.

KİS tanısı alan bireyler, McDonald kriterlerine göre MS tanısı için gerekli olan zamanda ve mekanda yayılım kriterlerini karşılamamaktadır ancak MS'e dönüşüm riski her zaman olasıdır. Klinik izole sendrom tanısı alan hastaların %30-70'i sessiz bir seyir gösterdikten sonra 2-5 yıl içinde MS tanısı alma riskleri yüksektir(2,3). Vakaların ortalama 5 yıl içinde %43'ünün, 10 yıl içinde

¹Uzm. Dr., Ankara Gazi Mustafa Kemal Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi, Nöroloji Kliniği
mervegulhan@yahoo.com

Talamik volüm kaybı ve kognitif bozukluk, tüm MS hastalarında hastalığın en erken dönemlerinden itibaren görülebilen temel bir klinik özelliktir(17, 28). Bu yüzden RİS açısından değerlendirilen hastalara da kognitif testler uygulanmalıdır. Yapılan bir çalışmada 19 RİS, 26 RRMS ve 21 sağlıklı kontrol grubu incelendiğinde ilginç bir şekilde RİS tanısı olanlarda RRMS tanısı olan hastalar ile benzer şekilde atrofi ve kognitif bozukluk saptanmıştır(15,28). Yüksek T1 lezyon volümü ve düşük kortikal volüm varlığı, kötü kognitif performans ile ilişkilendirilmiştir(15,28).

Literatürde çeşitli çalışmalarda belirtildiği gibi RİS tanısı alan hastalarda da MS'te olduğu gibi aksonal hasar, beyin atrofisi, kognitif bozukluklar gözlenmektedir. RİS tanısı alan hastalara modifiye edici tedavinin başlanması henüz net olmamakla birlikte bu hastalar klinik olarak asemptomatik olsalar dahi patolojik olarak sessiz değildir(29). RİS tanısı olan hastaların takip eden beş yıl içinde 2/3'ünde radyolojik progresyon, 1/3'ünde nörolojik semptomlar gelişmektedir(15). Bu sebeple deneyimli bir nörolog tarafından yakın klinik takip ve her 6-12 ayda bir MR inceleme ile radyolojik takip yapılması önerilmektedir. Klinik atak geçirme ve MS'e dönüşüm riski yüksek olan vakaların belirlenip interferon beta, glatiramer asetat gibi hastalık modifiye edici terapilerin erken dönemde başlanabileceği bildirilmiştir(15). Dimetilfumarat ve teriflunamid kullanımı ile ilgili halen devam eden çok merkezli çalışmalar da mevcuttur(30,31).

KAYNAKLAR

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
2. Li J, Sun QL, Zhao YM. Analysis of factors correlated with spinal clinically isolated syndrome conversion to multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*, 2022 Feb 14. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0016.
3. Eraksoy Mefkure (2020), Multipl Skleroz. A.Emre Öge, Betül Baykan, Başar Bilgiç (Ed.). *İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji e-kitabı içinde*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri
4. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb; 11(2):157-69. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5.
5. Vattoth S, Kadam GH, Gaddikeri S. Revised McDonald Criteria, MAGNIMS Consensus and Other Relevant Guidelines for Diagnosis and Follow Up of MS: What Radiologists Need to Know? *Curr Probl Diagn Radiol*, 2021;50(3):389-400. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.06.006.

6. Zhang H, Alberts E, Pongratz V, et al. Predicting conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis- An imagin-based machine learning approach. *Neuroimage: Clin.* 2019; 21:101593. doi: 10.1016/j.nicl.2018.11.003.
7. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006 Sep 26;67(6):968-72. doi: 10.1212/01.wnl.0000237354.10144.ec.
8. Schwenbecker P, Sarikidi A, Bönig L, et al. Clinically Isolated Syndrome According to McDonald 2010: Intrathecal IgG Synthesis Still Predictive for Conversion to Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 27;18(10):2061. doi: 10.3390/ijms18102061.
9. Enz LS, Zeis T, Schmid D, et al. Increased HLA-DR expression and cortical demyelination in MS links with HLA-DR15. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Dec 27;7(2):e656. doi: 10.1212/NXI.0000000000000656
10. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology,* 2011 Jul 26;77(4):371-9. DOI:10.1212/ WNL.0b013e318227062a
11. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; 14: 1026–30. doi: 10.1177/1352458508093679
12. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011; 10(5): 436–45. oi: 10.1016/S1474-4422(11)70045
13. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet,* 2009 Oct 31;374(9700):1503-11. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61259-9
14. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology,* 2009; 72(9):800-805. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a
15. Yamout B, Khawajah MA. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Oct;17:234-237. doi: 10.1016/j.msard.2017.08.016
16. Granberg T, Martola J, Aspelin P, et al. Radiologically isolated syndrome: an uncommon finding at a university clinic in a high-prevalance region for multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2013 Nov 4;3(11). doi: 10.1136/bmjopen-2013-003531
17. Lebrun C. The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2015 Oct;171(10):698-706. doi: 10.1016/j.neurol.2015.05.001. Epub 2015 Sep 26.
18. Rival M, Galoppin M, Thouvenot E. Biological markers in early multiple sclerosis: the paved way for radiologically isolated syndrome. *Front Immunol.* 2022 Apr 27;13:866092. doi: 10.3389/fimmu.2022.866092.
19. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain,* 1997 Nov 120;(Pt 11) 2059-69. doi:10.1093/brain/120.11.2059.

20. Okuda DT, Mowry EM, Cree BAC, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 2011 22;76(8):686-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820d8b1d.
21. Okuda DT, Siva A, Kantarcı O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5- year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509.
22. Lebrun-Frenay C, Kantarcı O, Siva A, et al. Radiologically isolated syndrome :10-year risk estimate of a clinical event. *Ann Neurol*. 2020 Aug;88(2):407-417. doi: 10.1002/ana.25799.
23. Kantarcı OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. *Ann. Neurol*. 2016; 79(2): 228-294. doi: 10.1002/ana.24564. Epub 2015 Dec 29.
24. Lebrun- Frénay C, Rollot F, Mondor L, et al. Risk factors and time to clinical symptoms of multiple sclerosis among patients with radiologically isolated syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(10):e2128271. doi: 10.1001/jamanetworkopen
25. Stromillo ML, Giorgio A, Rossi F, et al. Brain metabolic changes suggestive of axonal damage in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2013;80(23)2090-2094. doi:10.1212/WNL.0b013e318295d707.
26. Rossi S, Motta C, Studer V, et al. Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS. *Mult Scler*. 2015;21(11):1443-1452. doi:10.1177/1352458514564482.
27. De Stefano N, Stromillo ML, Rossi F, et al. Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *PLoS One*, 2011 Apr 29;6(4):e19452. doi: 10.1371/journal.pone.0019452.
28. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*, 2012;78(5): 309-314. doi:10.1212/WNL.0b013e31824528c9.
29. Avsarala J, Yousuf F. Radiologically isolated syndrome is antiquated amidst evolving McDonald criteria for multiple sclerosis. *CNS Spectr*. 2021 Aug;26(4):307-309. doi: 10.1017/S1092852919001202.
30. Lebrun C, Siva A, Kantarcı O, et al. On behalf RISC and SFSEP. Multi-center, randomized, double-blinded assessment of teriflunomide in extending the time to a first clinical event in radiologically isolated syndrome (RIS): TERIS study. *Ectrimis Online Library*. London. Sep 14, 2016:145587
31. Okuda D, Lebrun-Frenay C, Siva A, et al. Multi-center, randomized, double-blinded assessment of dimethyl fumarate in extending the time to a first attack in radiologically isolated syndrome (RIS) (ARISE Trial). *Neurology*, 2015; 84 (14): P7.207.