

Progresif Seyirli Multipl Skleroz Olgularında Serebellar Tutuluşun Prognozu Belirlemedeki Önemi

Egemen İdiman¹, Fethi İdiman¹, Fatma Uzunel¹, Serkan Özakaş¹,
Göksemin Acar²

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı¹, Karşıyaka Nöroloji Polikliniği², İZMİR

ÖZET

Bilimsel Zemin: Multipl skleroz (MS)' lu hastalarda serebellar tutuluşun olması kötü prognozu işaret eden etmenlerden biridir.

Amaç: Bu çalışmada sekonder ve primer progresif seyirli MS (SPMS, PPMS) hastalarında ağır serebellar bulguların ortaya çıkışında rolü olabilecek demografik ve klinik özellikler yanında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanan lezyon lokalizasyonunun önemi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Yüksek serebellar işlevsel sistem (İS) puanı (3-5) olan 32 MS (29 SPMS, 3 PPMS) hastası daha düşük serebellar İS puanı (0-2) olan 20 MS (18 SPMS, 2 PPMS) hastası ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Ağır serebellar etkilenmesi olan SPMS hastalarında sekonder progresif forma dönüşümden önce geçirilen atak sayısı hafif serebellar etkilenmesi olanlara göre daha fazla saptandı. Yine ağır serebellar bulguları olan grupta sadece serebellar İS puanları değil aynı zamanda diğer alt grup skorları da hafif serebellar bulguları olan gruptan daha yüksek bulundu. Yüksek serebellar İS puanları olan grupta mezensefalın, süperior pedikül ve serebellumda lezyon saptanan olgu sayısının düşük skorlu gruptan daha fazla olduğu ($p<0.05$), bunlar içinde en yüksek istatistiksel anlamlılığa ulaşan bölgenin serebellum olduğu ($p<0.001$) belirlendi.

İzlenimler: Elde edilen bu sonuçlarla mezensefalın, serebellum ve bağlantılarında yer alan MRG lezyon yükü değerlendirilmelerinin prognozu belirlemede anlamlı katkılar sağlayabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: progresif multipl skleroz, serebellum, prognoz

Yazışma Adresi: Dr. Serkan Özakaş
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,
Balçova 35340 İzmir
Tel: 0232 412 40 64 Faks: 0232 277 77 21 serkan.ozakbas@deu.edu.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 15.06.2003

Düzeltilme Tarihi/Sent for revision: 18.09.2003

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2003

ABSTRACT

The Importance of Cerebellar Involvement in Identifying the Prognosis in Patients with Progressive Multiple Sclerosis

Background: Cerebellar involvement is one of the bad prognostic factors in patients with multiple sclerosis (MS).

Objective: In this study the importance of demographic and clinical features as well as localization of lesions seen in the magnetic resonance imaging (MRI), which possibly have a role in the occurrence of severe cerebellar symptoms were investigated in patients with secondary and primary progressive MS (SPMS, PPMS).

Material and Method: Thirty-two MS patients (29 SPMS, 3 PPMS) with high cerebellar functional system (FS) score (3-5) were compared with 20 MS patients (18 SPMS, 2 PPMS) with low cerebellar FS (0-2).

Results: The number of relapses that have occurred before transformation to secondary progressive form was higher in patients with severe cerebellar involvement than patients with moderate cerebellar involvement. Furthermore, not only cerebellar FS scores but also other FS scores were higher in the group of patients with severe cerebellar signs. The number of patients who have MRI lesions localised to mesencephalon, cerebellum and superior peduncle was higher in patients with severe cerebellar involvement ($p<0.05$) and among these localizations cerebellum reached the highest statistical significance ($p<0.001$).

Conclusions: These results suggested that the evaluation of lesion load at mesencephalon, cerebellum and their connections with MRI could provide additional data in defining the prognosis of MS.

Keywords: progressive multiple sclerosis, cerebellum, prognosis

*38. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) alevlenme ve düzelme ile seyreden santral sinir sistemi beyaz cevherini multipl lokalizasyonda etkileyen olasılıkla T hücre aracılı otoimmün, demiyelinizan bir hastalıktır. Hastalık monosemptomatik ya da polisemptomatik, tek lokalizasyonlu ya da çoğul lokalizasyonlu başlayabilir. Relapsing remitting (RRMS) ya da primer progresif (PPMS) formla başlayabilir. RRMS'lilerin yaklaşık %50'si daha sonra sekonder progresif (SPMS) forma dönüşür. Geç başlangıçlı, erkek egemenliği olan primer progresif (PPMS) formların bazıları progresif spinal, bazıları da progresif serebellar sendrom biçimindedir ve bazı MS hastalarında klinik tablo diğerlerinden daha ağır seyreder. Uzun trakt tutuluşlarının hangisinin daha ön planda ilerleyeceği ve yaşam kalitesini kısıtlayacağına ilişkin herhangi bir haberci yoktur^(1,2).

Hastalığın izleminde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin rolü, klinik-MRG bağıntısının çeşitli çalışmalara konu olmasına neden olmuştur. Bu tür çalışmalarda kullanılan temel parametrelerden biri kliniği belirleyen ölçeklerdir. Uzun yıllardır MS'te en yaygın kullanılan bir test olan Expanded Disability Status Scale (EDSS)'de, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakışının birlikte değerlendirilmesiyle elde edilen bir puana ulaşılır⁽³⁾. 0.5 puan aralıklı, 20 basamaklı bu ölçekte "0" normal nörolojik bakıya işaret ederken "10" MS'e bağlı ölümü ifade eder. EDSS puanlaması, 1.0-4.0 arasında doğrudan işlevsel sistemler (İS) denilen ve piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, barsak-mesane işlevleri, görsel ve mental işlevlerin değerlendirildiği nörolojik bakı ve öykü özelliklerine dayanır. 4.0-8.0 arasında ise hareket kısıtlılığı EDSS puanında temel belirleyicidir. EDSS 6.0'dan itibaren ölçek, hem yürüme uzaklığını hem de yürümek için bir desteğe gereksinimin varlığını sorgular. Çok iyi tanımlanmış kimi kullanım sorunlarına karşın^(4,5) EDSS'nin klinik çalışmalarda değeri tartışılmaz. MRG ile EDSS arasındaki bağıntıya ilişkin çalışmalar, MRG'nin spinal kord tutulumu olan olgularda klinikle bağıntılı olduğunu göstermiştir⁽⁶⁾. Lezyon yükü ile EDSS arasındaki bağıntı çalışmaları ise ilerleyici formdan çok RRMS'in MRG bulguları ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁽⁷⁾. Lezyon yeri ile EDSS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar beyin sapı-serebellum ve spinal lezyonların EDSS ile bağıntılı olmadığını göstermiştir^(8,9).

Bu çalışmada, günlük yaşam aktivitesini çok olumsuz etkileyen ağır serebellar bulguların ortaya çıkışında rolü olabilecek demografik ve klinik veriler yanında MRG'de saptanan lezyon lokalizasyonlarının önemi araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmaya kliniğimiz Multipl Skleroz Polikliniği'ne kayıtlı, ilerleyici gidişe sahip 5 MS olgusu alındı. İlerleyici gidişe sahip olgular; başlangıçtan beri ilerleyici gidişe sahip olanlar (PPMS) ve SPMS olgularıydı. PPMS tanısında Thompson ve arkadaşlarının tanı ölçütleri kullanıldı⁽¹⁰⁾. SPMS tanısında; başlangıçta RR seyir özelliğine sahipken, daha sonra atak olmaksızın 6 aydır devam eden progresyonun varlığı temel alındı. Hastalar, varolan serebellar bulguların ağırlığı temelinde iki gruba ayrıldı. Grup I'de ağır koordinasyon bozukluğu ve ataksisi olup EDSS'nin hesaplanmasında temel olan işlevsel sistemlerden (İS) serebellar İS puanı 3-5 olan 32 (29 SPMS, 3 PPMS) olgu; Grup II'de ise daha hafif serebellar bulguları olup serebellar İS puanı 0-2 olan 20 (18 SPMS, 2 PPMS) olgu değerlendirildi.

İki grup arasında; cinsiyet, ortalama yaş, hastalık başlangıç yaşı, başlangıç semptomu, monosemptomatik ya da polisemptomatik başlangıç, ortalama hastalık süresi ve hastalık seyri, SPMS'lilerde birinci ve ikinci atak arasındaki süre, atak sayısı ve SPMS'e dönüşüm süresi karşılaştırıldı. Her iki grup için EDSS ve İS puanları belirlendi. Ayrıca, MRG'de saptanan lezyon lokalizasyonları (periventriküler bölge, beyin sapı, pedinküller, serebellum, optik sinir, medulla spinalis, talamus ve bazal ganglion) saptandı ve gruplar arasında farklılıklar araştırıldı. İstatistiksel değerlendirmede Mann Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanıldı.

BULGULAR

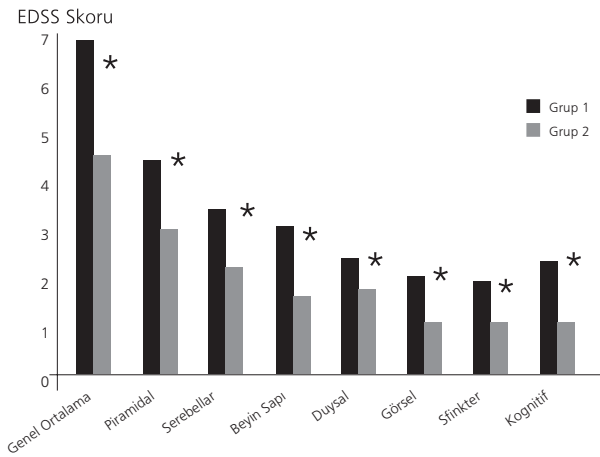
Grup I ve Grup II arasında cinsiyet, ortalama yaş, hastalık başlangıç yaşı, ortalama hastalık süresi ve monosemptomatik ya da polisemptomatik başlangıç açısından fark saptanmadı. Grup I'deki hastalarda SP gidişe geçmeden önceki atak sayısı (5.71±2.59), Grup II'deki hastalardan (3.61±2.32) istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu (p=0.003). Diğer demografik veriler açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1). Grup I'in ortalama EDSS ve İS puanları Grup II'den belirgin biçimde yüksek bulundu (p<0.05) (Şekil 1).

Manyetik rezonans görüntülemesindeki lezyonların lokalizasyonu açısından gruplar karşılaştırıldığında Grup I'de mezensefalon (p<0.05), süperior pedinkül (p<0.05) ve serebellumda (p<0.001) lezyon saptanan olgu sayısının Grup II'den fazla olduğu belirlendi (Şekil 2).

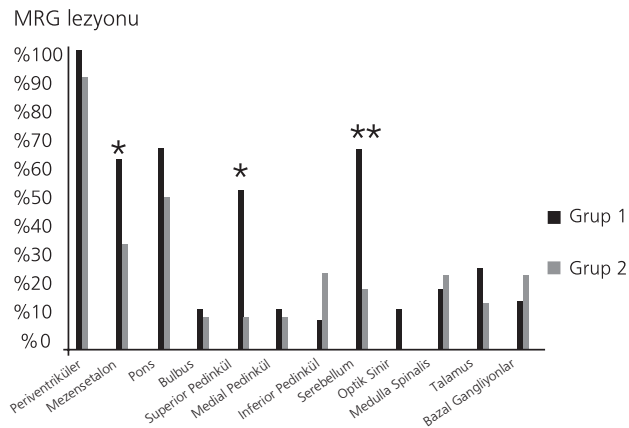
Tablo 1. Hastaların demografik verileri sunulmuştur (*p=0.003)
(ms:monosemptomatik, ps:polisemptomatik, SP: sekonder progresif, PP: primer progresif)

Grup 1	Grup 2	
Hasta Sayısı	32	20
E	15	10
K	17	10
Ortalama Yaş	40.88±9.98	42.15±10.81
Hastalık Başlangıç Yaşı	27.06±9.67	29.88±8.43
Ortalama Hastalık Süresi (yıl)	12.59±6.09	13.30±8.42
Hastalık Başlangıç Şekli		
ms (n)	13 (40.6)	8 (40.0)
ps (n)	19 (59.4)	12 (60.0)
Hastalık Seyri		
SP	29	3
PP	18	2
I-II. Atak Arası Süre (ay)	28.96 ±47.07	37.27 ±46.53
SP* Öncesi Atak Sayısı	5.71 ±2.59	3.61 ±2.32
SPMS'e Geçiş Süresi (ay)	90.62 ±84.46	76.66 ±66.89

Şekil 1. Grup I ve II'nin ortalama EDSS ve EDSS alt grup skorları gösterilmiştir (*p<0.05).



Şekil 2. Grup I ve II'de MRG lezyonlarının lokalizasyonu ve istatistiksel analiz sonuçları sunulmuştur (*p<0.05, **p<0.001)



TARTIŞMA

Multipl sklerozda erkek cinsiyet, başlangıç yaşının 40'ın üzerinde olması, çoğul lokalizasyonlu başlangıç, piramidal, serebellar ve spinal tutuluşla başlangıç, erken dönemde sık atak, I. ve II. atak aralığının kısa olması ve ilk 5 yıldaki seyir gibi etmenlerin prognozu olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir^(1,11-15). Ancak bu belirleyicilerin tüm olgular için geçerli olmadığı, uzun yıllar benign bir gidiş gösteren olgularda bile aniden tetiği çeken bilinmeyen bir etmenle atakların sıklığı, sekellerin arttığı, hastalığın sekonder progresif forma dönüştüğü görülür⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Bizim hasta grubumuzda, serebellar tutuluşun prognoz üzerine etkisi değerlendirildiğinde ağır serebellar bulguları olan hastaların EDSS puanlarının da daha hafif serebellar bulgulu hastalara göre yüksek olduğu görülmüştür. Serebellar tutulumun prognoz üzerine olumsuz etkisini belirgin biçimde ortaya koyan bu bulguya ek olarak; SPMS grubunda, ilerleyici forma geçmeden önce ağır serebellar tutulumu olan hastaların daha sık atak geçirmesi olumsuz prognoza ilişkin verileri^(12,13,15) desteklemektedir. Riise ve arkadaşları serebellar tutulumun yanı sıra piramidal tutulumu da önemli bir kötü prognoz ölçütü olarak saptarken⁽¹³⁾, Phadke ve arkadaşları spinal tutulumun hastalık üzerine olumsuz etkisini ortaya koymuştur⁽¹²⁾. Hem bu son çalışmada, hem de Weinshenker ve arkadaşlarının çalışmasında⁽¹⁵⁾ sık atak varlığının olumsuz prognoz işaretini olarak görülmesi, çalışmamızın SPMS grubunda ilerleyici döneme geçmeden önce sık atak geçiren grubun daha kötü EDSS puanlarına ulaşması bulgusu ile koşutluk göstermektedir. PPMS'te yapılan bir çalışmada⁽¹⁹⁾ serebellar tutuluşun RRMS'e göre beklenenden daha sık görüldüğünün saptanması serebellar bulguların olumsuz prognostik değerini desteklemektedir. Öte yandan, EDSS'nin çok iyi tanımlanmış dezavantajları arasında İS'lerin değerlendirilmesinin öznel olduğu gerçeği⁽⁶⁾ göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle, klinik – MRG bağıntısı ile ilgili çalışmalarda etkinliği daha kesin ortaya konulmuş olan ve EDSS'nin dezavantajlarını barındırmayan 'Multiple Sclerosis Functional Composite' gibi ölçeklerin kullanılması^(20,21) bu tür bağıntıların saptanmasına katkıda bulunacaktır.

Manyetik rezonans görüntüleme ile EDSS arasındaki ilişki de dikkat çekici bir konudur. Bu ilişki oldukça kompleks ve olasılıkla çoğul etkenlidir. En önemli klinik belirleyici olarak EDSS'nin kimi çok iyi bilinen yetersizliklerinin olması^(4,5), kuşkusuz ki, MRG ile bağıntısını araştırmayı güçleştirmektedir. İlerleyici MS hastalarında bu ilişki daha az karmaşık değildir; üstelik PPMS'te spinal lezyonlara eşlik eden daha az sayıda serebral lezyonun varlığı bağıntıyı daha da güçleştirmektedir.

dir⁽²²⁾. Elde edilen veriler, klinik ve MRG bulgularının bağıntısının spinal kord tutulumu ve orta düzeyde de nöropsikolojik etkilenme ile ortaya konulduğunu göstermektedir⁽²³⁾. Sunulan çalışmamız, EDSS'nin işlevsel sistemlerinden serebellar işlevsel sistem puanı ile ortaya konulan serebellar tutulumun, MRG bulguları ile pozitif bağıntısını ortaya koymuştur. Buna göre; serebellar tutulumun daha belirgin olduğu Grup I'de, serebellum, superiyor serebellar pedinkül ve mezensefalondaki lezyon sayısı daha yüksek bulunmuştur. Her ne kadar, lokomotor özürülüğün daha çok spinal kord ya da infratentoriyel lezyonlardan kaynaklandığı bilirse de beyin sapı-serebellum ve spinal kord lezyonları ile EDSS arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır^(8,9). Bizim çalışmamız, serebellum ya da bağlantılarında yer alan MRG bulguları ile klinik arasında bir bağıntının varlığına işaret etmektedir. Çalışmamızda elde edilen bu bulgu, klinik – MRG bağıntısı açısından şaşırtıcı değildir. Diğer çalışmalardan farklı bir sonucun elde edilmesi, olasılıkla, yöntem farklılığına dayanmaktadır. Sözü edilen çalışmalarda^(8,9), klinikle MRG bulgularının bağıntısının araştırılmasında tüm işlevsel sistem puanları, sınıflandırılmadan, bir arada değerlendirilirken; biz çalışmamızda özgül bir işlevsel sistemi tutulum yoğunluğuna göre iki ayrı gruba ayırarak inceledik. Bu yöntemin özgül bir tutulumu değerlendirmede daha değerli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; çalışmamız MS'te serebellar tutulumla kötü prognoz ve lezyon yeri arasında doğrudan bağlantının gösterildiği ilk çalışmadır. Serebellum ve bağlantılarındaki lezyonlar arttıkça serebellar bulgular ağırlaşmaktadır. Bu çalışma ile EDSS'nin serebellar işlevsel sistemi ile MRG lezyonlarının lokalizasyonu arasındaki bağıntı ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Confavreux C. Clinical predictive factors in multiple sclerosis. *Frontiers in multiple sclerosis*. Ed by A Siva, J Kesselring, AJ Thompson. Martin Dunitz, London, 1999;63-73.
2. Kantarcı OH, Weinsheinker BG. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Handbook of multiple sclerosis*. Third edition Marcel Dekker, New York, 2001; 449-463
3. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
4. Willoughby EW, Paty DW. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology* 1988;38:1793-98.
5. Sharrack B, Hughes R, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122(1):141-59.
6. Rudick RA, Antel J, Confavreux C, et al. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;40:469-479.
7. Gawne-Cain ML, O'Riordan JI, Coles A, et al. MRI lesion volume measurement in multiple sclerosis and its correlation with disability: a comparison of fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) with spin echo sequences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:197-203.
8. Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Br Med J* 1990;300:631-634.
9. Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo: II findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:2632-3637.
10. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 200;47:831-835.
11. Miller DH, Hornabrook RW, Purdie G. The natural history of multiple sclerosis: A regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(5):341-346.
12. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990;113:1597-1628.
13. Riise T, Gronning M, Fernandez O et al. Early prognostic factors of disability in multiple sclerosis: A European multicenter study. *Acta Neurol Scand*.1992;85:212-218.
14. Runmaker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117-134.
15. Weinsheinker BG, Rice GPA, Noseworthy JH et al. The natural history of multiple sclerosis; A geographically based study-III. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114:1045-1056.
16. Confavreux C, Aimared G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980;103:281-300.
17. Kremenchutzky M, Cottrel D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W et al. The natural history of multiple sclerosis; A geographically based study-VII. Progressive-relapsing and relapsing progressive multiple sclerosis: a reevaluation. *Brain* 1999;122:1941-1949.
18. Weinsheinker BG, Rice GPA, Noseworthy JH et al. The natural history of multiple sclerosis; A geographically based study-IV. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutical trials. *Brain* 1991;114:1057-1067.
19. Özakbaş S, İdman E, Paköz , Örmeci B, Dönmez B. Primer progresif multipl sklerozda demografik ve klinik özellikler. *Türk Nöroloji Dergisi* 2003; 9(3):74-77.
20. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871-82.
21. Ozakbas S, Cagiran I, Örmeci B, İdman E. Correlations Between Multiple Sclerosis Functional Composite, Expanded Disability Status Scale and Health-Related Quality. *J Neurol Sci* 2003 (Baskıda)
22. Thompson AJ. Differences between primary and secondary progressive multiple sclerosis. In: Siva A, Kesselring J, Thompson A, eds. *Frontiers in Multiple Sclerosis*, vol II. London: Martin Dunitz, 1999, pp 29-36.
23. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, et al. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:161-166.