

Multipl Sklerozu Taklit Eden Durumlar ve Multipl Sklerozda Ayırıcı Tanı

Disorders Mimicking Multiple Sclerosis and The Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis

Aksel Siva

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Cerrahpaşa Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009;15(Ek 3):23-43



MS'te Tanı Kriterleri

- Schumacher et al, 1965
"değişik zamanlarda, MSS'nin değişik yerlerinde ortaya çıkan lezyonların yol açtığı hastalık"
- Poser et al, 1983
"+paraklinik ve laboratuvar kanıtlarının varlığı (BT, EP, & BOS-OCB/IgG↑)"
- McDonald et al, 2001; Gözden geçirilmiş McDonald, Polman et al, 2005
"zaman ve uzay içinde (MSS'nin değişik yerlerinde) dağılımın MRG ile gösterilmesi / desteklenmesi..."

Varolan semptom ve bulguları açıklayacak başka bir neden olmayacak; tüm başka olasılıklar dışlanmış olacak!

MS tanısında MRG kriterleri

MRI in the diagnosis of MS:
A prospective study with comparison of clinical evaluation,
evoked potentials, oligoclonal banding, and CTD.W. Paty MD,
A.S. Khan MDCriteria for an increased specificity of
MRI interpretation in elderly subjects
with suspected multiple sclerosis

F. Fazekas

Brain (1997), 120, 2059-2069

Comparison of MRI criteria at first presentation to
predict conversion to clinically definite multiple
sclerosis

AJNR on 7 November 2010; 30: 2059-2069

Fazekas F, Barkhof F, Mollnes T, Polman S, Gass A, et al. (2000) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR* 29: 2059-2069.Isolated Demyelinating Syndromes: Comparison of
Different MR Imaging Criteria to Predict Conversion to
Clinically Definite Multiple Sclerosis

New York Acad Sci 2005; 1062: 1-12

Barkhof F, Polman S, Mollnes T, Gass A, et al. (2005) Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *New York Acad Sci* 1062: 1-12.Paty et al. *Neurology* 1988; 38: 180; Fazekas et al. *Neurology* 1988; 38: 1822
Barkhof et al. *Brain* 1997; 120: 2059; Tintore et al. 2000

Tanı Kriterleri - MRG

New MRI criteria in the diagnosis of multiple sclerosis

See Article page 677. No single clinical feature or diagnostic test is sufficient. The original McDonald criteria introduced specificity.

MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with
clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective studyIngleton E, Swanton J, Allan R, et al. (2007) MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 6: 807-814.

Summary

Background: The 2001 and 2005 McDonald criteria allow MRI evidence for dissemination in space (DIS) and dissemination in time (DIT) to be used to diagnose multiple sclerosis in patients who present with clinically isolated syndromes (CIS). In 2006, new criteria were proposed in which DIS requires at least one T2 lesion in at least two of four locations (cortico-subcortical, periventricular, infratentorial, and spinal cord) and DIT requires a new T2 lesion on a follow-up scan. We applied all three criteria in a large cohort of CIS patients to assess their performance in use of conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) as the outcome.

Lancet Neurology, (Aug) 2007

Tanı Kriterleri - MRG

	DIS*	DIT	Ref
McDonald 2001	≥ 3 of the following: 9 T2 lesions or 1 Gd-enhancing lesion, ≥ 1 periventricular lesions, ≥ 1 juxtacortical lesions, ≥ 1 posterior fossa lesions 1 spinal cord lesion can replace 1 brain lesion	A Gd-enhancing lesion ≥ 3 months after CS onset A new T2 lesion with reference to a previous scan ≥ 3 months after CS onset	11
McDonald 2005	≥ 3 of the following: 9 T2 lesions or 1 Gd-enhancing lesion, ≥ 1 periventricular lesions, ≥ 1 juxtacortical lesions, ≥ 1 posterior fossa lesions or spinal cord lesions A spinal cord lesion can replace an infratentorial lesion Any number of spinal cord lesions can be included in total lesion count	A Gd-enhancing lesion ≥ 3 months after CS onset A new T2 lesion with reference to a baseline scan obtained ≥ 30 days after CS onset	15
New criteria	≥ 1 lesion in each of ≥ 2 characteristic locations: periventricular, juxtacortical, posterior fossa, spinal cord All lesions in symptomatic region excluded in brainstem and spinal cord syndromes	A new T2 lesion on follow-up MRI irrespective of timing of baseline scan	16

CIS=Clinically isolated syndrome. Gd= gadolinium. *On baseline or follow-up MRI. The McDonald 2001 and 2005 DIS criteria also include the presence of two or more T2 lesions plus one or more of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) lesions. Because contrast-enhanced MRI was not examined systematically in the Magnetix cohort, only the MRI criteria for DIS were used in the study.

Table 1. Three MRI criteria for dissemination in space (DIS) and dissemination in time (DIT) for multiple sclerosis

Swanton et al. *Lancet Neurology*, (Aug) 2007MS Tanı Kriterleri
McDonald et al. 2001 & 2005*

MRG Kriterleri I* - uzay içinde dağılım

Aşağıdaki 4 kriterin 3'ü:

- 1 Gd+ lezyon / Gd+ lezyon yoksa 9xT2 hiperintens lezyon
- ≥ 1 infratentorial lezyon
- ≥ 1 juxtakortikal lezyon
- ≥ 3 periventriküler lezyon

Not: 1 spinal lezyon, beyin lezyonlarından birinin yerine geçer (sp. lezyon: > 3mm; < 2 vertbr. segment; enine kısmı spinal tutulum)
2005'te 1 spinal lezyon 1 PF lezyonu yerine sayılmakta
sayısal olarak da beyin lezyonlarıyla eşdeğerde

- Barkhof et al. *Brain*, 1997; Tintore et al. *Am J Neuroradiol* 2000.
- McDonald et al. *Ann Neurol* 2001 & Polman et al. *Ann Neurol* 2005

MS Tanı Kriterleri
McDonald et al. 2001 & 2005*

MRG Kriterleri II* - zaman içinde dağılım:

- İlk klinik ataktan en az 3 ay sonra yapılan MR'da - atakla ilişkisiz yerleşimli - Gd (+) lezyon;
- Bu MR'da Gd (+) lezyon yoksa, ilk olaydan en az 3 ay sonra yapılmış yeni MR'da Gd (+) lezyon / yeni T2 lezyon
- 2005 McDonald kriterlerinde bu süre ≥ 30 gün

*McDonald et al. *Ann Neurol* 2001 & Polman et al. *Ann Neurol* 2005Klinik İzole Sendromla gelen hastalarda KKMS'e
dönüşüm açısından MRG tanı kriterleri - 2007*

DIS - Uzay içinde dağılım

Aşağıdaki 4 anatomik yerleşimden

≥ 2'sinde ≥ 1 - T2 lezyonun varlığı

- juxtakortikal
- periventriküler
- infratentorial
- medulla spinalis

DIT - Zaman içinde dağılım

- izleme MRG'de yeni T2 lezyon (Gd+Ø)

KKMS' dönüşüm için tüm kriterlerin özgünlüğü:
2001 McDonald, 91%; 2005 McDonald, 88%; yeni, 87%;
Duyarlılığı: 2001 McDonald: 47%; 2005 McDonald: 60%; yeni: 72%

*Swanton et al. *Lancet Neurology*, (Aug) 2007; 6: 677-686

MS tanısında zorluklar

Yanlış tanı - MS'i olduğundan daha çok teşhis etme ya da tanıyamama - niye hata yapıyoruz?

- Yanlış görüntüleme (MR) raporları
- 1° basamak/non-nöro hekimlerin /ya da sınırlı MS deneyimi olan nörologların daha kolay tanıya varmaları/ya da tersi
- MS'i bir an önce teşhis etme dürtüsü! (tanıyı atlama korkusu)
- MS'i taklit eden durumlarla karıştırma
- MS varyantları / MS spektrumu

MS tanısında zorluklar

ORIGINAL CONTRIBUTION

Initial Evaluations for Multiple Sclerosis in a University Multiple Sclerosis Center

Outcomes and Role of Magnetic Resonance Imaging in Referral

Marie J. Carmosino, BS, Kristin M. Bronsano, MD, David B. Arciniegas, MD, John R. Coehey, MD

Bir üniversite MS merkezine
(University of Colorado Multiple Sclerosis Center, Denver)
MS ön tanısı ile yollanan hastalarda son tanılar?

MS tanısında zorluklar

Bir üniversite MS merkezine MS ön tanısı ile yollanan hastalarda MS & olası MS tanısının oranı (McDonald)*

Toplam 281 hasta → MS tanısı: % 33

- Tipik demiyelinizan sendrom → MS: % 71
- Olası demiyelinizan sendrom → MS: % 27
- Atipik demiyelinizan sendrom → MS: % 0
- MR "MS" düşündürterek yollananlarda ise sadece % 11

Non-MS tanılar: Başka nörolojik hastalık: % 31.5
Olası psikiyatrik hastalık: % 22.5
Kesin tanıya varılamayan: % 12.5

Carmosino et al. Arch Neurol. 2005;62:585-590

MS tanısına varmak

MS tanısında yapılacaklar

- Klinik özellikler - ayrıntılı öykü
- Fizik & nörolojik muayene
- Görüntüleme - MRI (Kr & sp)
- Lab incelemeleri - Kan & BOS
- Nörofizyolojik incelemeler (EP)

MS'te Ayırıcı Tanı *

- Vasküler hastalıklar
- Oto-immun sistemik hastalıklar
- Metabolik Bozukluklar
- Neoplastik hastalıklar
- İnfeksiyonlar
- Genetik sendromlar
- Kraniyo-servikal lokomotor sistem hast.
- Psikiyatrik bozukluklar

* Noseworthy JH, et al. NEJM, 2000;343:938

MS'te Ayırıcı Tanı - Klinik (!) *

Inflammatory	Neoplastic
Systemic lupus erythematosus	CNS lymphoma
Sjögren syndrome	Glioma
Balçık disease	Metabolic
Neuroacanthosis	Vitamin B12 deficiency and methylmalonic acidemia
Acute disseminated encephalomyelitis	Adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy
Neuromyelitis optica	Mitochondrial disease
Antiphospholipid antibody syndrome	Metachromatic leukodystrophy
Primary CNS vasculitis and other vasculitides	Fabry disease
Paraneoplastic disease	Krabbe disease
Infectious	Leukoencephalopathy with non-neuronal spheroids
Lyme disease	Adult polyglucosan body disorder
Neurocysticercosis	Other
Progressive multifocal leukoencephalopathy	Cervical spondylitis
HIV encephalopathy or myelopathy	Arnold-Chiari malformation
HTLV-1 myelopathy	Spinaresponder et alia
Taraplamosis	Spinal vascular malformation and dural venous fistula
	Central autonomic dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
	Other genetic disorders

* Ratchford & Calabresi, Neurology
2008;70:1071-1072

MS'te Ayırıcı Tanı - Klinik (!) *

Inflammatory	Neoplastic
Systemic lupus erythematosus	CNS lymphoma
Sjögren syndrome	
Bahçet disease	
Neurosyphilis	
Acute disseminated encephalomyelitis	
Neuromyelitis optica	
Antiphospholipid antibody syndrome	
Primary CNS vasculitis and other vasculitides	
Paraneoplastic disease	
Infectious	
Lyme disease	
Neurospirochete	
Progressive multifocal leukoencephalopathy	
HIV encephalopathy or myelopathy	
HTLV-1 myelopathy	
Toxoplasmosis	
	Leukoencephalopathy with foamy macrophages
	Adult polyglucosan body disorder
	Other
	Cervical spondylitis
	Arnold-Chiari malformation
	Spinocerebellar ataxia
	Spinal vascular malformation and dural venous fistula
	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
	Other genetic disorders

MSS'nin idiyopatik inflammatuar demiyelinizan hastalıkları da bu tabloda -> bu yaklaşım tartışılabilir

* Ratchford & Calabresi, Neurology 2008;70:1071-1072

MS'te Ayırıcı Tanı - uzmanlar bildirgesi!

REVIEW

Multiple Sclerosis 2006, 14: 1157-1174

Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis:
a consensus approach

DH Miller, BC Weishenker, M Filippi, B Banwell, JA Cohen, MS Freedman, S Galetta, M Hutchinson, RT Johnson, J Koppel, J Kiss, JD Lublin, HF McFarland, X Montalban, H Panitch, JR Richert, SC Reingold¹ and CH Polman²

Deneyime dayalı, ipuçları ilişkili ayırıcı tanı önerileri

- 1) MS'e alternatif tanıları düşündürtecek uyarılar
- 2) Klinik izole sendromların (KIS) daha iyi tanımlanması
- 3) Üç ana KIS'e (ON; BS; My) yönelik tanı algoritmaları
- 4) MSS'nin idiyopatik inflammatuar demiyelinizan hastalıklarının sınıflandırılması ve tanı kriterlerinin belirlenmesi

MS'te Ayırıcı Tanı - uzmanlar bildirgesi!

Event	Classification	Comments
At first event	CIS	
	ADDEM	
	Monophasic NMO	
	Unclassifiable (unless/until further disease evolution)	monophasic diseases, including fulminant (Marburg's variant), Baló's concentric sclerosis and tumefactive presentations
After subsequent clinical or radiological events	MS ¹	
	Relapsing NMO	
	Recurrent ADDEM	
	Unclassified (unless/until further disease evolution)	for example, recurrent optic neuritis or transverse myelitis without dissemination in space, or clinically monofocal presentation without asymptomatic MRI (MRI may appear normal) plus a previous history suggesting a separate CNS event without objective signs

ayırıcı tanıda 37 uyarı!!!
"kırmızı bayrak"

MS'te Ayırıcı Tanı - uzmanlar bildirgesi!

REVIEW

Multiple Sclerosis 2006, 14: 1157-1174

Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis:
a consensus approach

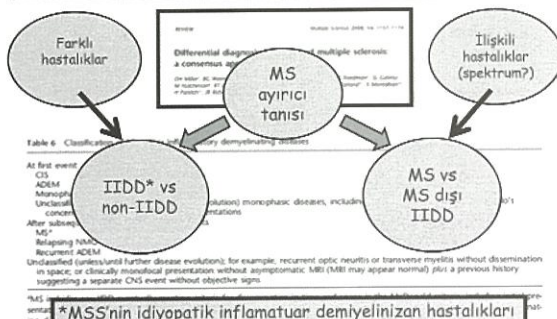
DH Miller, BC Weishenker, M Filippi, B Banwell, JA Cohen, MS Freedman, S Galetta, M Hutchinson, RT Johnson, J Koppel, J Kiss, JD Lublin, HF McFarland, X Montalban, H Panitch, JR Richert, SC Reingold¹ and CH Polman²

Table 6 Classification of idiopathic inflammatory demyelinating diseases

Event	Classification	Comments
At first event	CIS	
	ADDEM	
	Monophasic NMO	
	Unclassifiable (unless/until further disease evolution)	monophasic diseases, including fulminant (Marburg's variant), Baló's concentric sclerosis and tumefactive presentations
After subsequent clinical or radiological events	MS ¹	
	Relapsing NMO	
	Recurrent ADDEM	
	Unclassified (unless/until further disease evolution)	for example, recurrent optic neuritis or transverse myelitis without dissemination in space, or clinically monofocal presentation without asymptomatic MRI (MRI may appear normal) plus a previous history suggesting a separate CNS event without objective signs

¹MS includes any IIDD eventually meeting criteria for dissemination in time and space in the McDonald criteria, including initial presentations of CIS and ADDEM that may evolve into MS, but not NMO and rare recurrent ADDEM, also includes tumefactive demyelinating disease, Marburg's variant of MS when criteria for dissemination in time and space are met.

MS'te Ayırıcı Tanı - uzmanlar bildirgesi!



"MS Spektrumu"*

MSS'nin nöro-inflamatuar & nöro-dejeneratif hastalıkları

Zaman özelliği	Yerleşim özelliği	
	Fokal	Multifokal / Diffüz
Non-fazik		
Mono-fazik		
Multi-fazik		
Progresif		

*Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. Clin Neurol Neurosurg, 2006

MS (± ayırıcı) tanısında incelemeler

MS ayırıcı tanısıyla gelen hastada yapılacak incelemeler*

İlk aşamada

- Öykü, FM, NM
- Kraniyal (& spinal) MRG
- TKS, ESR, Rutin biyokimya
- Tit, kültür, antibiyogram
- Akciğer grafisi
- B12: Tiroid fonks & antbs
- ANA; adsDNA; pANCA
- SS-A, SS-B; ACE
- Antikardiyolipin antikorları

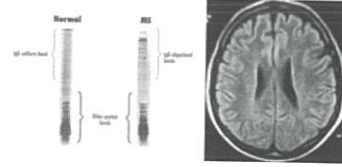
İlk aşamada/gerektiğinde

- BOS, BOS-OCB & indeks
- EP (VEP & SEP)
- OCT
- NMO-IgG
- RPR vd Sy serolojisi
- HIV; Hepatit paneli
- Lyme seroloji/WB
- Ayırıcı tanı özelliklerine göre daha özel testler (HTLV1 vb)

*CTF - kendi uygulamamız

MS'te Ayırıcı Tanı - incelemelerin katkısı

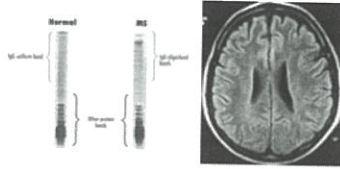
- Normal BOS → MS olma olasılığı düşükçe ! *
- Normal MRG (kr & sp) → MS olması çok zor
- Normal MRG & BOS → MS olamaz!!!



*doğru laboratuvar, doğru yöntem!!!

MS'te Ayırıcı Tanı - incelemelerin katkısı

- Anormal BOS (+) OCB her zaman MS olmayabilir!
 - Anormal MRG → her zaman MS olmayabilir ya da klinik olarak anlam taşımayabilir!!



MS tanısında güçlükler

"iki kez düşünülecek durumlar"(pembe bayraklar!) *

MS'te karşılaşılabilecek olası, ancak başka hastalıkların öncelikle dışlanması gerekli durumlar

- Demografik / klinik - genel özellikler
- Çocukluk çağıında başlangıç (yaş: << 16)
- İleri yaşta başlangıç (yaş: >> 50)
- (+) Aile öyküsü - > 1 aile ferdi etkilenmiş [genetik hastalık olasılığı]
- (+) Sistemik semptomların varlığı! [sistemik inflamatuvar & otoimmün hastl.]
- (+) Psikiyatrik semptomların varlığı! [somatoform boz.; anksiyete & depresyon; fibromiyalji!]

*Modified from Rudick et al, Arch Neurol 1986; Katzan & Rudick, Ann Neurol 1996; Rolak AAN Syllabi 2008

MS tanısında güçlükler

"iki kez düşünülecek durumlar"(pembe bayraklar!) *

MS'te karşılaşılabilecek olası, ancak başka hastalıkların öncelikle dışlanması gerekli durumlar

- Nörolojik - klinik özellikler
- Akut -inme- izlenimi veren başlangıç [akut hemiparezi]
- Atipik (başlangıç) semptomların varlığı [EPS, demans, epileptik nöbet, afazi; apraksi]
- Tipik MS semptomlarının yokluğu / garip semptomlar!! [ON, sfinkter disfonks., Lhermitte's, vb nin yokluğu]

*Modified from Rudick et al, Arch Neurol 1986; Katzan & Rudick, Ann Neurol 1996; Rolak AAN Syllabi 2008

MS tanısında güçlükler

"iki kez düşünülecek durumlar"(pembe bayraklar!) *

MS'te karşılaşılabilecek olası, ancak başka hastalıkların öncelikle dışlanması gerekli durumlar

- Nörolojik - klinik (seyir) özellikler & tedavi yanıtı
- Stereotipil [MSS'nin hep aynı bölgesinden kaynaklanan ataklar]
- Progresif & lateralize / mono-semptomatik hastalık [baştan progresif seyreden mono/hemi-parezi]
- Hiç IVMP yanıtının alınamamış olması
- [olası non-inflamatuvar, non-MS]

*Modified from Rudick et al, Arch Neurol 1986; Katzan & Rudick, Ann Neurol 1996; Rolak AAN Syllabi 2008

MS tanısında güçlükler**"iki kez düşünülecek durumlar"(pembe bayraklar!)***

MS'te karşılaşılabilecek olası, ancak başka hastalıkların öncelikle dışlanması gerekli durumlar

- Nörolojik - laboratuvar özellikler

BOS

- normal BOS
- OCB (-);
- pleositoz > 50 / ul &
- protein > 100 mg/dl

*Modified from Rudick et al, Arch Neurol 1986; Katzan & Rudick, Ann Neurol 1996; Rolak AAN Syllabi 2008

MS tanısında güçlükler**"iki kez düşünülecek durumlar"(pembe bayraklar!)***

MS'te karşılaşılabilecek olası, ancak başka hastalıkların öncelikle dışlanması gerekli durumlar

- Nörolojik - görüntüleme özellikleri

MRG

- normal inceleme
- atipik MRG

*Modified from Rudick et al, Arch Neurol 1986; Katzan & Rudick, Ann Neurol 1996; Rolak AAN Syllabi 2008

MS tanısında güçlükler**"iki kez düşünülecek durumlar"(pembe bayraklar!)***

MS'te karşılaşılabilecek olası, ancak başka hastalıkların öncelikle dışlanması gerekli durumlar - MRG

MRG - MS için atipik!

- çok küçük lezyonlar (<3 mm)
- ovoid lezy yokluğu
- lezyonların simetrik/semi-simetrik dağılımı
- PV den ziyade periferik dağılım gösteren BC lezyonları
- PF ve CC lezy yokluğu
- CC da genel lezy dağılımı ile orantısız yaygın tutulum

*Modified from Rudick et al, Arch Neurol 1986; Katzan & Rudick, Ann Neurol 1996; Rolak AAN Syllabi 2008

MS tanısında güçlükler**"iki kez düşünülecek durumlar"(pembe bayraklar!)***

MS'te karşılaşılabilecek olası, ancak başka hastalıkların öncelikle dışlanması gerekli durumlar - MRG

MRG - MS için atipik!

- yinelenen MR'larda hiç değişim olmaması
- hiç bir incelemede Gd tutulumunun olmaması
- kitle etkisi belirgin lezyon/ lar
- yukarı/aşağı uzanım gösteren yaygın BS lezy
- uzun & geniş med sp lezyonları (LECL)
- MR'larında aynı/benzer lezyonların (görünümün) olduğu aile fertlerinin varlığı

*Modified from Rudick et al, Arch Neurol 1986; Katzan & Rudick, Ann Neurol 1996; Rolak AAN Syllabi 2008

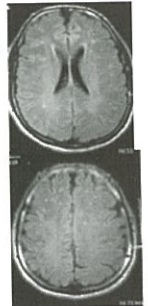
MS'te Ayırıcı Tanı - Görüntüleme (MRG)

MRG bulguları MS ile karışabilecek durumlar

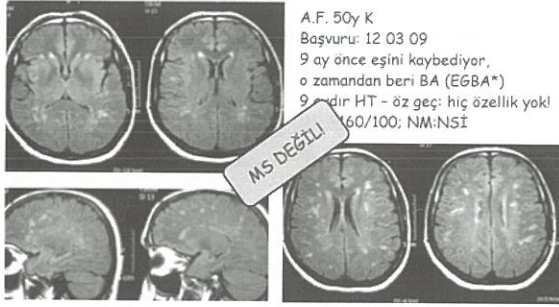
- UBOs / NOB'ler !
- Geniş Virchow-Robin (perivasküler) aralıkları
- (Komplike) migren
- Vaskülitik (primer/sekonder) sendromlar
- Antifosfolipid sendromu
- FMF !
- MSS lenfoması / multisantrik glioma
- İleri yaş - iskemik dejeneratif değişiklikler
- Binswanger's!
- CADASIL

**MS ve onun "masum" taklitçileri!
MRG'de birkaç beyaz nokta ve...**

- Normal (!) kabul edilen kişilerde olağan ve "garipimsi" nöro-septomların varlığı
 - Başdönmesi (Dizziness), zararsız uyumalar
- İyi anlaşılammış (!) romatolojik (?) hastalıklar
 - Fibromiyalji
 - "Chronic fatigue syndrome"
- Primer psikiyatrik hastalıklar !
 - Somatoform bozukluk
 - Konversiyon reaksiyonları & hipokondriasis
 - Depresyon



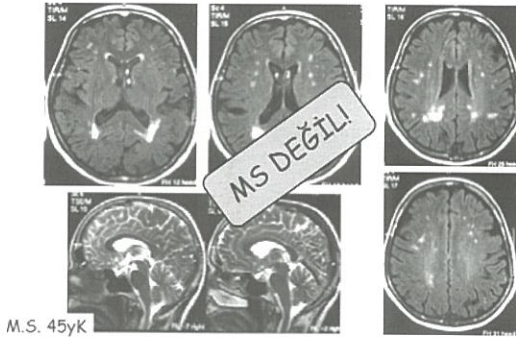
MR - beyaz noktalar - MS ne kadar MS, ne kadar MS değil?



MR - beyaz noktalar - MS ne kadar MS, ne kadar MS değil?

- M.S., 45y, K
- MR (16.10.04)
- 04.12.04 (İlk başvuru): 1 yıldır başdönmesi; birkaç aydır ellerde kollarında ve bacaklarında uyuşmalar
- NM: özellik yok & Psikiyatrik M: depresif - Rt: fluox.
- 26.01.05: VEP & SEP: NSİ EMG: non spesifik
- Kan/biyokimya vd lab: non spesifik
- 01.06.05 MR aynı / yakınmalar aynı - dalgalanmalı
- 06.01.06 Kr MR aynı; Sp MR: parenkimal lezy yok
- 17.01.07 kl K & 26.11.07 Kr MR aynı
- 25.01.09 kl yakınmaları azalmış

MR - beyaz noktalar - MS ne kadar MS, ne kadar MS değil?



MS tanısında zorluklar "akıl karıştıran laboratuvar bulguları**"

MS ve oto-antikorlar!!

- Yanlış (+) ANA → % 81 **/▼
- Yanlış (+) ACA → % 21

Anlamı tartışılabilir normal dışı bulgular?

- Yanlış (↓) B12 (izole!) → % 0.6 - 19.4
- Yanlış (+) Lyme serolojisi → % 0.7***

*Ralak, AAN Syllabi & http://www.sessions2view.com/aan2008

Barned et al. Neurology. 1995; * Coyle et al. Ann Neurol.1993

* ANA titresini önemli!!! > 1:320

MS olasılığı ile başvuran hastada ayırıcı tanı

Soru: MS mi, değil mi?

MS ayırıcı tanısında genel yaklaşım

- Öncelikle MS olmama olasılığını düşünmek... Sonra ...

- Asemptomatik MS!
- KIS / Erken MS?
- MS
- MS varyantı / MS spektrumu
- MS'i taklit eden durumlardan biri

MS olasılığı ile başvuran hastada ayırıcı tanı

MÖ, 52yE, iş adamı (alkol ↑; tütün↑)

04/07 sol üst ekstremitede distal > hissizlik & uyuşukluk

EMG: sağ kubital sendr & aksonal etkilenme ?
nonspesifik olarak değerlendiriliyor

Yakınmaları tüm kola ve sol alt ekstremitede yayılıyor

09/07 Başvurduğu merkezde ileri tetkikleri isteniyor

MR kr & serv-sp: atrofik değişiklikler dışında N
BOS: IgG ↑ OCB (-)

PPMS düşünülüyor ve oral steroid ile uzatılmış

IVMP uygulaması → yakınmalarında gerileme

MS olasılığı ile başvuran hastada ayırıcı tanı

MÖ, 52yE, iş adamı (alkol ↑; tütün↑)
09/08 tekrar aynı yakınmalar ↑↑ - sol üst / alt
ekstremitelerde > hissiyetlik & uyuşukluk + güç↓
giderek artıyor ve sağ üst ekstr distalinde de >>
01/09 ilk merkezde tekrar IVMP öneriliyor
02/09 bize başvuru
NM: distal belirgin sol hemiparezi (4/5), sol el beceri ↓
sol ekstr distal hipoestezi, DTR üst(↓) alt(-) pat ref ∅
EMG: MADSAM

MS olasılığı ile başvuran hastada ayırıcı tanı

Soru: MS mi, değil mi?
MS ayırıcı tanısında genel yaklaşım
MS olmama olasılığı dışlananlarda
• Asemptomatik MS!
• KIS / Erken MS?
• MS
• MS varyantı / MS spektrumu
• MS'i taklit eden durumlardan biri

Radyolojik olası - klinik asemptomatik MS

Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile

Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis
The radiologically isolated syndrome

Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease

A Siva, S Saip, A Altınbaş, A Jacob, Bif Kavuşan and ÖH Karadağ

Multiple Sclerosis, 2009; 15: 918-927

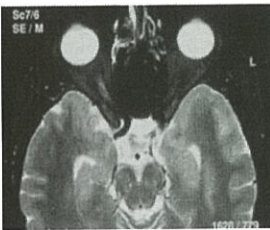
JNNP, 2008
Neurology, 2008
Multiple Sclerosis, 2009

MS olasılığı ile başvuran hastada ayırıcı tanı

Soru: MS mi, değil mi?
MS ayırıcı tanısında genel yaklaşım
• Asemptomatik MS!
• KIS / Erken MS?
• MS
• MS varyantı / MS spektrumu
• MS'i taklit eden durumlardan biri
• MS değil

"MS Spektrumu"
Klinik izole MSS sendromları

Optik Nörit



Diğer KIS'lar: beyin sapı sendromları,
hemisferik sendromlar vd....



MS olasılığı ile başvuran hastada ayırıcı tanı

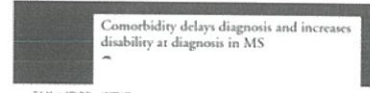
Soru: MS mi, değil mi?
MS ayırıcı tanısında genel yaklaşım
• Asemptomatik MS!
• KIS / Erken MS?
• MS
• MS spektrumu
• MS'i taklit eden durumlardan biri
• MS değil

"MS'te Tanı Kriterleri"

- Schumacher et al, 1965
"değişik zamanlarda, MSS'nin değişik yerlerinde ortaya çıkan lezyonların yol açtığı hastalık"
- Poser et al, 1983
"+ paraklinik ve laboratuvar kanıtlarının varlığı (BT, EP, & BOS-OCB/IgG)"
- McDonald et al, 2001; Gözden geçirilmiş McDonald, Polman et al, 2005
"zaman ve uzay içinde (MSS'nin değişik yerlerinde) dağılımın MRG ile gösterilmesi / desteklenmesi..."

Mevcut semptom ve bulguların başka bir hastalıkla açıklanamaması
(alternatif nörolojik hastalık dışlanmış)

Eşlik eden hastalıklar tanıyı geciktirebilir ve tanıda artmış özürüllükle ilişkili olabilir*



Hastalık birlikteliği - gruplar: physical, mental, vascular, autoimmune, visual, musculoskeletal, and gastrointestinal

Vasküler: DM; HT, kalp hast, periferik damar hast, hiperkolesterolemi;
Musculoskeletal: fibromyalgiya, artrit, RA, kalça/diz replasmanı
Mental: depresyon, anksiyete, bipolar, şizofreni; Obesite. BMI 30 kg/m².
Tanı gecikmesi ve artmış özürüllükle ilişkili
Otoimmün, gastrointestinal, and vizüel komorbiditeler özürüllükle ilişkisiz

*Marrie et al, Neurology, 2009

MS olasılığı ile başvuran hastada ayırıcı tanı

Soru: MS mi, değil mi?

MS ayırıcı tanısında genel yaklaşım

- Asemptomatik MS!
- KIS / Erken MS?
- MS
- MS spektrumu
- MS'i taklit eden durumlardan biri
- MS değil

"MS Spektrumu"*

MSS'nin nöro-inflamatuar & nöro-dejeneratif hastalıkları

Zaman özelliği	Yerleşim özelliği	
	Fokal	Multifokal / Diffüz
Non-fazik		
	Mono-semptomatik	Poli-semptomatik
Mono-fazik	ON BSS Miyelit KIS	(ON) (BSS) (Miyelit) ADEM
Multi-fazik	Rec. ON Rec. Miyelit	(Rec. ON) (Rec. Miyelit) RR-MS OpSpMS/ NMO
Progresif	Progr. ON Progr. Miyelit Progr. Cbir Sendr & Progr. OBS	(Progr. ON) (Progr. Miyelit) Fulm. MS (Marburg) Progr. MS

*Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. Clin Neurol Neurosurg, 2006

MS olasılığı ile başvuran hastada ayırıcı tanı

Soru: MS mi, değil mi?

MS ayırıcı tanısında genel yaklaşım

- Asemptomatik MS!
- KIS / Erken MS?
- MS
- MS varyantı / MS spektrumu
- MS'i taklit eden durumlardan biri
- MS değil

MS'i taklit edebilen durumlar

Başvurusunda

- Klinik semptomlar ve bulgular MS düşündürten
- Nöro-görüntüleme (MR) MS düşündürten
- Her ikisi de MS düşündürten

Hastaların çoğunda tanı olasılıkla MS tir!

- Ancak tüm bu hastalar MS olmayabilirler!
- dikkatli değerlendirme bunu ortaya koyabilir

MS'i taklit edebilen durumlar*

- Psikiyatrik bozukluklar
- Nörolojik idiyopatik hastalıklar
- İnfeksiyonlar
- Metabolik Bozukluklar
- Neoplastik hastalıklar
- Vasküler hastalıklar
- Oto-immun sistemik hastalıklar
- Genetik sendromlar
- Kraniyo-servikal lokomotor sistem hast

MS'i taklit edebilen durumlar**Nörolojik semptomları olan "Normaller" ?**

- "normal" kabul edilen 20 - 45 yaş arası kişilerin % 32 sinde geçici nöro-semptomlar*:

- Görsel değişiklikler
- Güçsüzlük
- Dengesizlik ve koordinasyonda
- Konuşma bozuklukları

Zaman (süre)
& yerleşim
(anatomik)
MS ile uyumlu
değil

- Herkeste olabilen...

- Başdönmesi, (yüz, el-kol ve bacaklarda) ayusukluk, halsizlik (fatigue), sık idrara gitme & yetiştirme zorluğu

-Levy DE, Neurology, 1988;

*Rolak LA. The Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis, AAN 2008 Syllabi

MS'i taklit edebilen durumlar*

- Psikiyatrik bozukluklar
- Nörolojik idiyopatik hastalıklar
- İnfeksiyonlar
- Metabolik Bozukluklar
- Neoplastik hastalıklar
- Vasküler hastalıklar
- Oto-immun sistemik hastalıklar
- Genetik sendromlar
- Kraniyo-servikal lokomotor sistem hast.

MS'i taklit edebilen durumlar**Psikiyatrik hastalıklar**

Somatizasyon bozukluğu, hipokondriasis, depresyon, anksiyete boz, temarüz boz.

MS'i taklit edebilen durumlar*

- Psikiyatrik bozukluklar
- Nörolojik idiyopatik hastalıklar
- İnfeksiyonlar
- Metabolik Bozukluklar
- Neoplastik hastalıklar
- Vasküler hastalıklar
- Oto-immun sistemik hastalıklar
- Genetik sendromlar
- Kraniyo-servikal lokomotor sistem hast

MS'i taklit edebilen durumlar - migren

MS ayırıcı tanısında Klinik
veya MRG özellikleri ile Migren

Subklinik lezyonlar ve migren

Hollanda çalışması *

- Hasta popülasyonu:
- Yaş: 30 - 60 yaş arası
- MwoA:134, MWA: 161, kontrol:140
- Radyolojik sessiz infarktlan:
migren (+)/(-): (%8)/(%5)
- Anlamli sonuç:



White-matter lesions are common in migraine

serebellar (iskemik!) lezyonlar auralı migrenli + sık atak geçirenlerde anlamlı oranda daha yüksek!!!

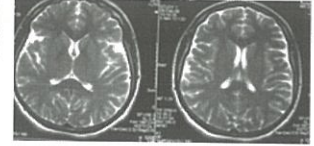
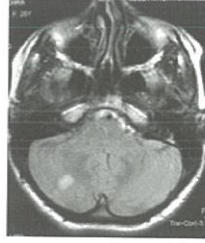
*Kruit et al, JAMA 2004, 291:427-434

Subklinik lezyonlar ve migren

ZÇ, K, 26 y

Görsel & duyuşal aura, ardından ≈ 15 dk içinde migren özellikleri olan BA. Bazı ataklarda BA yok!

Soy geçmişi: (A) s/s, HT; (B) s/s, migren (+) (3K) H2.; diğ s/s, migren (+),



Auralı Migren!

30 y K, mimar

14 yaşından beri yineleyen

1- 2 ayda bir gelen tipik görsel auralı, ardından bulantı ve fonofobinin eşlik ettiği bi-temporal ~1 saat süreli BA atakları;

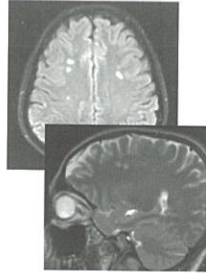
Migren tetik faktörleri (+)

Öz geçmişi: Hashimoto

Soy geçmişi: Babada A+M

NM: normal

Tetkikleri: Kraniyal MRG: SK BC lezyonları / TEE: PFO & ASA



MS'i taklit edebilen durumlar

S.P. 23 y K (başvuru 24 Şubat 04)

- 17 yaşından beri yineleyen bulanık görme ve sol hemiparezi atakları
- 1995 - 2003 arası herbiri birkaç gün süreli 7 atak?
- Her atakta şiddetli zonklayıcı ve beraberinde diğer "migren" semptomlarının da eşlik ettiği başağrıları
- Hepsinde "IVMP" tedavisinin başlanmasıyla düzelme!
- Tanı: "MS"

MS'i taklit edebilen durumlar

S.P. 23 y K (başvuru 24 Şubat 04)

- NM: normal
- Kraniyal MRG (+spinal): Normal
- BOS: Normal (OCB - yok)
- Tanı (başka merkezde): RRMS!
- INF-β1 başlama önerisi
- tanımız: sporadik hemiplejistik migren!
- tedavimiz: lamotrigine / iyi yanıt

MS'i taklit edebilen durumlar*

- Psikiyatrik bozukluklar
- Nörolojik idiyopatik hastalıklar
- Enfeksiyonlar
- Metabolik Bozukluklar
- Neoplastik hastalıklar
- Vasküler hastalıklar
- Oto-immun sistemik hastalıklar
- Genetik sendromlar
- Kraniyo-servikal lokomotor sistem hast

MS'i taklit edebilen durumlar HTLV - I infeksiyonu

The human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)
Klasik klinik tablolar

- Erişkin T-hücreli lösemi/lemloma
- HTLV-1 ilişkili miyelopati /Tropikal Spastik Paraparezi (HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis -HAM/TSP)

En sık görüldüğü ülkeler

Ekvator Afrika, Güney Japonya, Malezya, Karaipler,

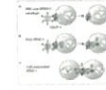
Güney America, güney ABD

% 95 kişide asemptomatik!

HTLV - I infeksiyonunun klinik spektrumu

Nörolojik tutulum formları

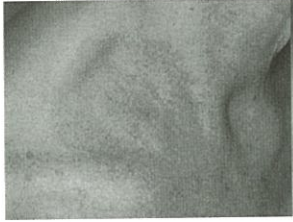
- Kronik ilerleyici miyelopati
- Hızlı ilerleyici miyelopati
- Subakut serebellar sendrom
- Subkortikal demans
- Optik nörit
- Fasiyal nöropati
- Aksonal sensorimotor nöropati
- Pseudo-MNH
- Polimiyozit
- Kronik hipertrofik pakimeningit



Sistemik tutulum formları

- Uveit
- Sicca sendromu
- Tiroid tutulumu
- Artrit
- Akciğer tutulumu
- Dermatolojik tutulum
eczematoid seborrhea, xerosis, crusty scabies, balding folliculitis decalvans, infective dermatitis

MS'i taklit edebilen durumlar Lyme Hastalığı



"Erythema chronicum migrans"
Lyme hastalığının deri lezyonları

Lyme Disease Nörolojik Spektrumu

Periferik sinir sistemi

- Mononöropati multiplex
- Kranial nöropatiler
- Radikülopatiler
- Brakiyal pleksopatiler
- Lumbosakral pleksopatiler
- Polinöropatiler
- Motor nöropatiler
- Guillain-Barre benzeri sendromları

Merkezi sinir sistemi

- Parenkimal infeksiyon
- Ensefalit
- Miyelopati
- Toksik/metabolik ensefalopatiler
- Radikül - menenjit
- Subaraknoid tutulum
- Kranial nöropatiler

MS-
benzeri
tablo?

Lyme Hastalığı ve MS

Sıklıkla MS ayırıcı tanısına dahil edilmektedir!

- Ancak Lyme hastalığının, MS in klasik klinik ve MR bulgularını göstermesi beklenmez
- Sonuç: Eğer iyi bir klinisyen sizin MS olduğunuzu söylüyorsa sizin MS'iniz vardır. Eğer Lyme için endemik bir yerde yaşıyor ve Lyme serolojiniz (+) ise dahi (olasılıkla test yanlıştır ve) siz MS'inizdir! *

* Rolak LA. The Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis.
AAN 2008 Syllabi

MS'i taklit edebilen durumlar*

- Psikiyatrik bozukluklar
- Nörolojik idiyopatik hastalıklar
- İnfeksiyonlar
- Metabolik Bozukluklar
- Neoplastik hastalıklar
- Vasküler hastalıklar
- Oto-immun sistemik hastalıklar
- Genetik sendromlar
- Kranio-servikal lokomotor sistem hast

MS'i taklit edebilen durumlar Vitamin B12 eksikliği

Sıklıkla MS ayırıcı tanısına dahil edilmektedir!

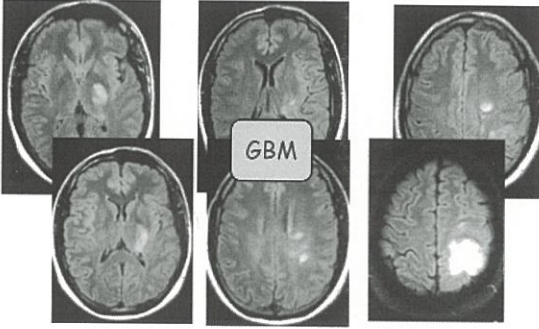
- Vitamin B12 eksikliği miyelin hasarına yol açabilir ve MS'i düşündürtecek bir miyelopatiye neden olabilir
- MS'te serum B12 düzeyi genelde düşüktür (MS hastalarının % 0.6 - 19.4'da)
- Sonuç: Eğer iyi bir klinisyen sizin MS olduğunuzu söylüyorsa sizin MS'iniz vardır. Eğer serum B12 düzeyiniz düşüğe dahi siz MS'inizdir! *

* Rolak LA. The Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis, AAN 2008 Syllabi

MS'i taklit edebilen durumlar*

- Psikiyatrik bozukluklar
- Nörolojik idiyopatik hastalıklar
- İnfeksiyonlar
- Metabolik Bozukluklar
- Neoplastik hastalıklar
- Vasküler hastalıklar
- Oto-immun sistemik hastalıklar
- Genetik sendromlar
- Kraniyo-servikal lokomotor sistem hast

MS'i taklit edebilen durumlar



MS'i taklit edebilen durumlar*

- Psikiyatrik bozukluklar
- Nörolojik idiyopatik hastalıklar
- İnfeksiyonlar
- Metabolik Bozukluklar
- Neoplastik hastalıklar
- Vasküler hastalıklar
- Oto-immun sistemik hastalıklar
- Genetik sendromlar
- Kraniyo-servikal lokomotor sistem hast

MS'i taklit edebilen durumlar Primer MSS vaskülit

Tanı kriterleri*

1. Yakın zamanda ortaya çıkmış ve başka bir nedenle açıklanamayan nörolojik defisit öyküsü ya da varlığı
2. Beyin (vd MSS doku) biopsisinde vaskülit bulgularının varlığı veya
3. karakteristik vaskülit bulgularını gösteren serebral anjiyogram

*Calabrese and Mallek, Medicine, 1988 & Salvarini et al Ann Neurol 2007

MS'i taklit edebilen durumlar Primer MSS vaskülit

101 olgu / 21 yıllık izleme süresi / retrospektif çalışmada PCNSV tanısı konduğunda değişik semptomlar ve belirtiler saptanmıştı* çoğu olguda birden çok belirti → başağrısı, bilinç bozuklukları; fokal nörolojik belirtiler; kalıcı defisitler; inme benzeri tablo; görsel semptomlar

*Salvarini et al Ann Neurol 2007

Nöro - Behçet Sendromu

BS ile doğrudan ilişkili - primer nörolojik etkilenme *

- Baş ağrısı (yapısal olmayan migren benzeri BA)
- Merkezi sinir sistemi tutulumu (intra-axial NBS)
- Serebral venöz sinus trombozu (extra-axial NBS)
- Nöro-Psiko-Behçet Sendromu
- Periferik sinir sistemi tutulumu
- Subklinik NBS

* Siva, Altıntaş, Saip.. Curr Opin Neurol, 2004

Nöro - Behçet Sendromu

BS ile doğrudan ilişkili - primer nörolojik etkilenme *

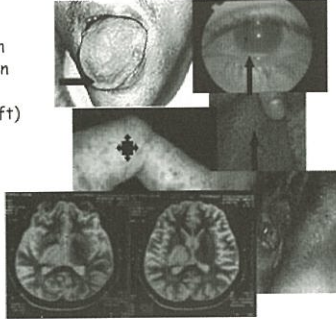
- Baş ağrısı (yapısal olmayan migren benzeri BA)
- Merkezi sinir sistemi tutulumu (intra-axial NBS)
- Serebral venöz sinus trombozu (extra-axial NBS)
- Nöro-Psiko-Behçet Sendromu
- Periferik sinir sistemi tutulumu
- Subklinik NBS

* Siva, Altıntaş, Saip.. Curr Opin Neurol, 2004

MS'i taklit edebilen durumlar intra-aksiyal Neuro-Behçet Sendromu

NBS

- BS'da nörolojik tablonun ortaya çıkması hastalığın sistemik semptom ve belirtilerinin (öz. oral aft) ortaya çıkışından önce beklenmez...
- Nörolojik görüntüleme genellikle NBS'nu düşündürür...



MS ve NBS - ayırıcı tanı - I*

MS

K > E

Başlangıç Sempt - sık:
ON; Sensoryel; spinal;
BS; motor; serebellar;
Başlangıç Sempt - nadir:
Baş ağrısı;
kraniyal nöropatiler

intra-aksiyal NBS

E > K

Başlangıç Sempt - sık:
Baş ağrısı; motor;
serebellar; BS(INO nadir)
Başlangıç Sempt - nadir:
ON; Sensoryel; spinal;

*Siva & Saip. J Neurol, 2009

MS ve NBS - ayırıcı tanı - II*

MS

- MRI
PV & SC lezyonlar (+++)
BS lezyonları: küçük,
ayrı / dağınık, yayılım ↓ (-)
Spinal lezyonlar (++)
[< 3 segment]
• BOS
İnflammatuar değişim (-)
OCB (+) [> % 90]

İntra-aksiyal NBS

- MRI
PV & SC lezyonlar (±)
BS lezyonları: geniş,
diffüz, yayılım ↑ (+)
Spinal lezyonlar (±)
[≥ 3 segment]
• BOS
İnflammatuar değişim (+)
OCB (-) [< % 20]

*Siva & Saip. J Neurol, 2009

Antifosfolipid antikor sendromu

- Antifosfolipid antikor sendromu: vasküler tromboz, trombositopeni, bir veya daha fazla fetal kayıp ve livedo reticularis ± SLE ile şekillenen klinik sendrom
- SLE olmadan MSS tutulumu: inme, ep.nöbet, demans, migren, oküler iskemi, kore, miyelopati, CVT olabilir

Antifosfolipid antikor sendromu

Klinik kriterler		Laboratuvar kriterler	
1. Vasküler tromboz	Her hangi bir yerde, bir veya daha fazla Arteriyel, venöz veya küçük damar trombozu. Doppler veya histoloji ile gösterilmeli. Histolojide tromboz yanında infarktasyon olmamalı.	Antikardiolipin antikorları IgM veya IgG	6 hafta ara ile iki kere orta veya yüksek düzeyde
2. Gebelik morbiditesi:	Oruncu hafta ve sonrası açıklanamayan, morfolojik olarak normal görünümü bir veya daha fazla fetal kayıp.	Lupus antikoagulanı	6 hafta ara ile iki kere pozitif bulunmalı
	Veya		
	34. haftada veya öncesi ağır preeklampsi veya eklampsi sonucu normal görünümü bebek kaybı		
	Veya		
	Oruncu haftada veya öncesi üç veya fazla, peş peşe ve açıklanamayan kayıp.		

En az 1 klinik ve 1 laboratuvar kriter varlığında antifosfolipid sendromu tanısı konur.

Sistemik lupus eritematosus

- MSS tutulumu \approx % 20 - 50 & periferik nöropati
- Klinik: optik nörit & miyelopati - NMO benzeri tablo; fokal/multifokal/diffüz MSS tutulumu (lupus serebriti) nöropsikiyatrik belirtiler (lupus psikozu)
- BOS: \uparrow IgG ve OCB (+) [MSS lupuslularda \approx % 50-70]
- MRG: MS benzeri ! / NMO benzeri !
- MSS tutulumu genelde hastalığın sistemik tutulumu sonrası ortaya çıktığından MS ile karıştırılması zordur

Sistemik lupus eritematosus ON ve/veya miyelit ile seyreden nöro-lupus!

NMO spektrumunun bir alt grubu mu?/hastalık birlikteliği mi?

Panel 1: Neuromyelitis optica spectrum
Neuromyelitis optica
Limited forms of neuromyelitis optica

- Idiopathic single or recurrent events of longitudinally extensive myelitis (≥ 3 vertebral segment spinal cord lesion seen on MRI)
- Optic neuritis: recurrent or simultaneous bilateral

Asian optic-spinal multiple sclerosis

Optic neuritis or longitudinally extensive myelitis associated with systemic autoimmune disease

Optic neuritis or myelitis associated with brain lesions typical of neuromyelitis optica (hypothalamic, corpus callosal, periventricular, or brainstem)

Wingerchuk et al. Lancet Neurology, 2007

Sjögren

Nöro(MSS)-tutulumu
"Primer progresif MS"le karışabilir mi???

Co-morbidite (hastalık birlikteliği)?
Tesadüfi - beraberlik?
Konfüzyon ?

Lab: (+) seroloji SS-A (Ro) & SS-B (La) otoantikorlar
Göz ve ağız kuruluğu, tükürük bezi biopsisi tanısız

TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS) ve MS

NEUROLOGY

TNFRSF1A R92Q MUTATION IN ASSOCIATION WITH A MULTIPLE SCLEROSIS LIKE DEMYELINATING SYNDROME
L. A. Hoffmann, P. Lehen, F. B. König, W. Tuschberg, S. Hübenthal and T. Kumpfel
Neurology 2008; 70:1115-1116, originally published online Feb 20, 2008.
DOI: 10.1212/01.wnl.0000296779.68236.8a

TRAPS and MS
Two diseases or an MS mimic?

Sakrancahan Sivas, MB, BS
The report by Hoffmann et al. raises an interesting issue regarding the association between tumor necrosis factor (TNF) and CNS demyelinating disorders. The presence of oligoclonal bands and more importantly, the presence of a lower density band of

Neurology® 2008;70:1077-1078; Neurology® 2008;71:1812-1820

TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS) ve MS

Multiple sclerosis and the TNFRSF1A R92Q mutation
Clinical characteristics of 21 cases

ABSTRACT
Objective: Tumor necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS) is an autoinflammatory disorder resulting from mutations in the TNFRSF1A gene, which encodes the p55 receptor for tumor necrosis factor- α . We recently identified the R92Q mutation encoded by exon 4 in six patients with multiple sclerosis (MS) who reported at least two symptoms suggestive of TRAPS. The current study presents the characteristics of a larger cohort of MS patients carrying this mutation.

700 MS hastası (2006 - 2008)
158 (23%) TRAPS ile uyumlu semptomlar (+)
21'inde (13%) TNFRSF1A R92Q mutasyonu (+)
ANA (+) 10 hasta (% 48 \rightarrow 1:120 - 1:3,840)

Kumpfel et al. Neurology 2008;71:1812-1820

TRAPS*

Herediter oto-inflamatuar bir hastalık!

- TNF receptor associated periodic syndrome
- otosomal dominant geçişli oto-inflamatuar hastalık (TNFRSF1A geni ile ilişkili mutasyonlar [MIM 191190])
- Klinik özellikler: tekrarlayıcı inflamatuvar episödlar (ateş, abdominal ağrı, miyalji, artralji/artrit, deri döküntüleri, aftöz stomatit, oküler tutulum-konjunktivit & periorbital ödem, farenjit) + MSS tutulumu (ilişkili-nedensel? / birliktelik?)
- Nörolojik etkilenme: "MSS-TRAPS" / "MS plus TRAPS!"
 - MSS-TRAPS → Anti-TNF tedavisi (+)
 - MS plus TRAPS (???) → Anti-TNF tedavisi kontrendike!!! / DMD ve immün sup ile daha çok yan etkil!!!

*Hoffmann et al. Neurology 2008 & *Kumpfell et al. Neurology 2008

MS'i taklit edebilen durumlar

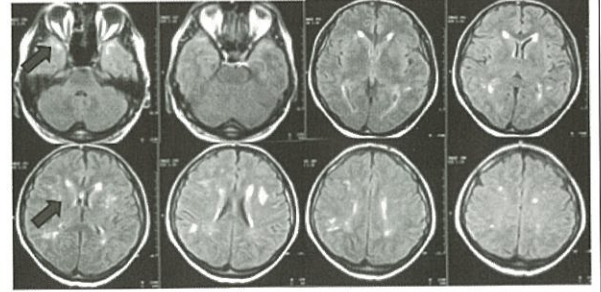
- S.Y. 40 y, E
- Öykü: Dalgalanmalı seyreden başdönmesi yakınması, arada çift görme, bir yıldır ekstremitelerinde uyuşukluk, başka bir merkezde görülüyor
- 02 01 03 MRG → raporu MS ile uyumlu
Tedavi IVMP, anlamlı değişim yok, gd tutulumu (-)
- 24 04 04 MRG tekrarlanıyor, değişim yok
07/04 te INF β1a/hft1 başlanıyor
- 11/04 CTF MS Kliniğimize başvuruyor

MS'i taklit edebilen durumlar

- S.Y. 40 y, E
- Öykü: Dalgalanmalı seyreden başdönmesi yakınması, arada çift görme, bir yıldır ekstremitelerinde uyuşukluk, başka bir merkezde görülüyor
- 02 01 03 MRG → raporu MS ile uyumlu
Tedavi IVMP, anlamlı değişim yok, gd tutulumu (-)
- 24 04 04 MRG tekrarlanıyor, değişim yok
07/04 te INF β1a/hft1 başlanıyor
- 11/04 CTF MS Kliniğimize başvuruyor

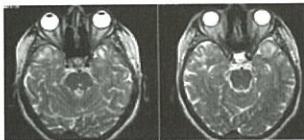
MS'i taklit edebilen durumlar

S.Y. 40 y, E

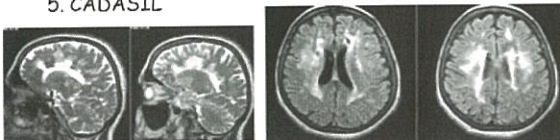
**MS'i taklit edebilen durumlar**

Olası tanınız nedir?

1. Post-ADEM
2. Multipl Skleroz
3. SLE serebriti
4. Binswanger
5. CADASIL



Hastanın annesinin MRG

**CADASIL**

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy
with Subcortical Infarcts and
Leukoencephalopathy

CADASIL

Etyoloji & Patoloji

- Primer olay → vaskülopati
- Non-ateromatöz, non-amiloid bir angiopati
- Genetik bir hastalık, otozomal dominant geçiş, sorumlu gen: Notch3 - 19q13 yerleşimli; mutasyonları var - tanı: Notch3 geninin moleküler genetik analizi ile ya da deri biyopsisi ile konuyor
- Arterial damarların media tabakasındaki düz kas hücrelerinin yerine granular, elektron-yoğun, osmiofilik ve eosinofilik bir materyalin geçerek damar duvarını konsantre bir şekilde daraltarak damar tıkanıklığına yol açması söz konusu...

CADASIL

Klinik bulgular

- Genellikle 40 -60 yaşlar arasında başlayan tekrarlayıcı (subkortikal) iskemik inme atakları,
 - serebrovasküler risk faktörleri yok;
 - psödobulbar paralizi ve demansla sonuçlanabiliyor!
- Psikiyatrik bozukluklar (depresif veya manik episodlar, vd)
- Migren-benzeri baş ağrıları

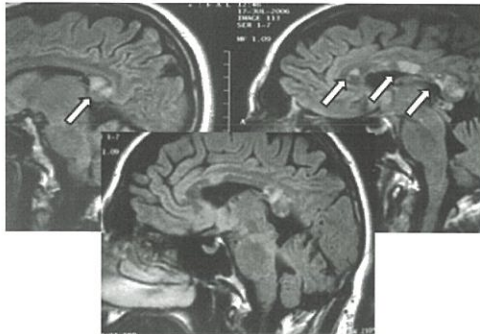
CADASIL

- CADASIL'in klinik spektrumu heterojen
- Hem aileleler arası - hem de aynı ailede fertler arası farklar belirgin...
- Sporadik olgular da bildirilmiş - aile öyküsü koşul ∅
- CADASIL olasılıkla sanıldığından daha sık, ve bazı migrenlilerde, etyolojisi belirgin olmayan birçok inmede ve psikiyatrik tabloda neden!!!???
- CADASIL → "MSS" hastalığı olarak ortaya çıkmakla birlikte sistemik bir vaskülopati

MS'i taklit edebilen durumlar

- S.Y. 34 y, E
- Sx. 07/06 sol bacakta uyuşukluk & güçsüzlük, bir hafta sonra diplopi ve dizartri
- Başka bir hastaneye başvuruyor
- 17 07 06 MRG → raporu MS ile uyumlu
- Tedavi IVMP 1000 mg/g X 7 gün + oral taper
- Klinik düzelme ile taburcu oluyor

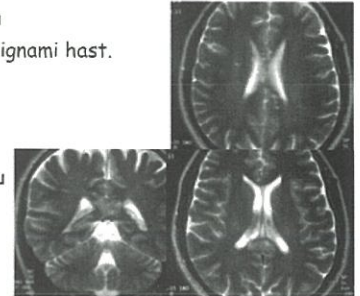
MS'i taklit edebilen durumlar



MS'i taklit edebilen durumlar

Olası tanınız nedir?

1. MSS Lemfoması
2. Marchiafava - Bignami hast.
3. PML
4. Multipl Skleroz
5. MSS vaskülit
6. Susac Sendromu



MS'i taklit edebilen durumlar

- S.Y. 34 y, E
- Semptomlar 1 hafta sonra yineliyor, hasta tekrar IVMP 1000 mg/g X 3 gün, geçici kısmi düzelme
- 07 08 06 - CTF MS Kliniğimize başvuruyor
- NM: dizatri, ataksi
- MRI tekrarlanıyor, MS??
- EP: VEP & SEP - normal
- OCB: (+) - hem serum & hem BOS'ta aynı bandlar!
- Ek IVMP'ye rağmen hastanede kognitif kötüleşme
- Sterotaktik beyin biopsisi yapıldı...

Susac Sendromu

- Klinik triad: ensefalopati, retinopati, and işitme ↓
- Seyir: başlangıçtaki dalgalanma ve alevlenmeler (aylar - yıllar içinde 1 - 8 atak) sonrası genelde sınırlı etkilenme
- Epidemiyoloji: < 100 hst, K >>> E, > 4&5. onyıllar
- Tanı: odyogram, retinal anjiyografi, beyin MRG
- Patolojik bulgular: beyin, retina, iç kulak arteriollerini etkileyen mikroinfarktlar
- Beyin biopsisi: küçük infarktlar ve minimal perivasküler inflamatuvar değişiklikler
- Tedavi: Kortikosteroidler, immunsuppressan ted, IVIg?

MS'i taklit edebilen durumlar

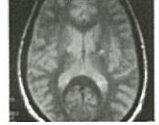
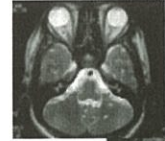
N.M. 36 y, K (2007)

- 10/93 (21y) diplopi ve konuşma bozukluğu, tedavisiz 2 haftada düzeliyor, tanı yok
- 12/95 başka bir merkezde başdönmesi & dengesizlik nedeniyle görülüyor, BT'de kapsula internada lezyon
- Tanı: MS? (genç, K, 2 atakl):
- Rt: ACTH - düzelme, ardından oral Ctx + kortikosteroid
- 04/96 Ağır depresyon
- 11/97 Merkezimize ilk başvuru: dizatri, disfaji, yürüme boz/dengesizlik

MS'i taklit edebilen durumlar

Olası tanınız nedir?

1. Nöro-Behçet Sendromu
2. Primer MSS vaskülit
3. Fabry Hastalığı
4. Moya moya hast.
5. Multipl Skleroz
6. MSS tüberkülozu



MS'i taklit edebilen durumlar

N.M. 36 y, K

- Lab: vaskülit paneli (-)
- infeksiyon hast seroloji (-)
- BOS: OCB (-)
- Dermatoloji: angiokeratomatosis
- Deri biopsisi: tanısal değil
- Tit: proteinüri (+) → nefroloji konsültasyonu →
- PBL: Alpha-galactosidase A aktivitesi (0)
- Tanı: Fabry hast
- Tedavi: Fabryzyme x 2/ay



MS'i taklit edebilen durumlar Fabry hastalığı

- X-linked, resesif, lisosomal depo hastalığı
(α-galactosidase A eksikliğine bağlı endotelial vaskülopati)
- Klinik: progresif renal, KV ve SV disfonksiyon + ağrılı nöropati
- Tanı: ↓↓ alpha-galactosidase A aktivitesinin gösterilmesi
- Tedavi: i.v. alpha-galactosidase infüzyonu ile enzimin yerine konması

MS'i taklit edebilen durumlar

	MS	FABRY
Yaş	20 - 40	30 - 40
Etyoloji	otoimmün!	Genetik-enzim def
Patoloji	Nöroinflam - (Demyz) Nörodegeneratif	İskemik-infarkt
Klinik özellikler	ON, Sens & motor, BS, med spinalis bulg.	Hemiparezi, BS-Cblr, EPS, Psikiyatrik, PNP
MRG	PV, SC, CC, PF lezyonları	İskemik / posterior sistem >

MS'i taklit edebilen durumlar

MS'i taklit edebilen serebral vaskülopatiler!

- PCNSA
- SLE
- Sjogren
- Nöro - Behçet
- CADASIL
- Susac
- Fabry

son derece nadir görülürler ve ya klinik ya da görüntüleme bulguları MS için atipik özellikler taşırl!

MS'i taklit edebilen durumlar

MS'i taklit edebilen durumlar

K, 32; bekar, 2 yıldır çalışmıyor!

(İstanbul dışından geliyor)

07/08 - "MS" ön tanısıyla başvuruyor

- Öykü: 30y - günler içinde gelişen ve 1 ay içinde belirgin yürüme bozukluğu ile şekillenen alt ekstremitelerde güç kaybı; ardından dalgalanmalı seyir
- Psikiyatrik öykü: + major depresyon - çalışmayı bırakıyor, 2 ay öncesine kadar dr a gitmeyi reddediyor

MS'i taklit edebilen durumlar

K, 32; bekar, 2 yıldır çalışmıyor!

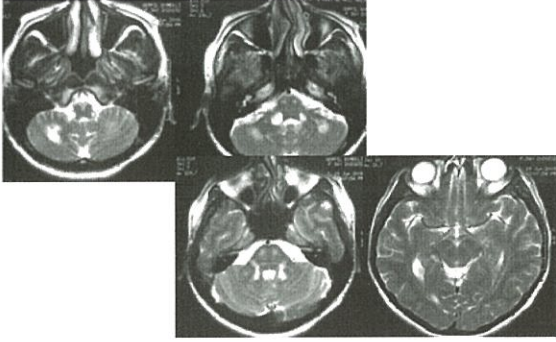
- Yerel sağlık kurumu; NM & MR yapılıyor ve MS tanısı alıyor!
- NM: konjenital strabismus, DTR artmış, plantar yanıtlar kayıtsız, orta derecede paraparezi, azalmış vibrasyon, solda düşük ayak, spastik paretik ve sensoriyal ataksi
- Lab & EMG: Normal
- MR →

MS'i taklit edebilen durumlar

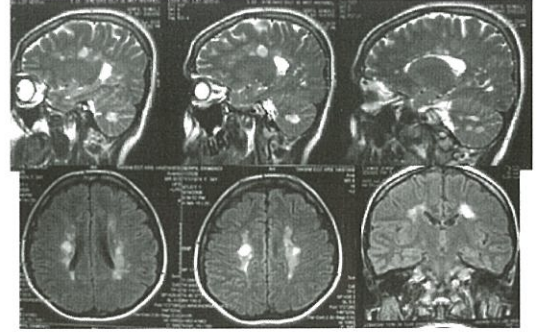
K, 32; bekar, 2 yıldır çalışmıyor!

- Yerel sağlık kurumu; NM & MR yapılıyor ve MS tanısı alıyor!
- NM: konjenital strabismus, DTR ↑↑, plantar yanıtlar kayıtsız, orta derecede paraparezi, vibrasyon ↓, solda düşük ayak; yürüyüş: spastik paretik ve sensoriyal ataksi
- Lab & EMG: Normal
- MR →

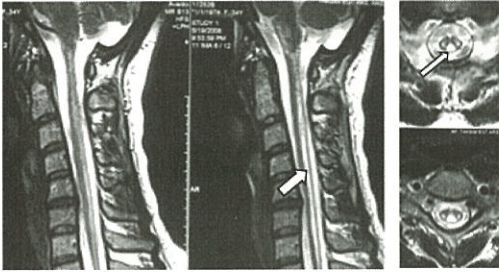
MS'i taklit edebilen durumlar



MS'i taklit edebilen durumlar



MS'i taklit edebilen durumlar*



*Erturk O, Yalcinkaya C, Siva A, van der Knaap. Adult onset leucoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and normal lactate
Türk Nöroloji Dergisi (baskıda)

MS'i taklit edebilen durumlar

A New Leukoencephalopathy
with Brainstem and Spinal
Cord Involvement and
High Lactate

Maïje S van der Knaap, MD, PhD,¹
Barak van der Vliet, MD,^{2,3}
Ezraïk Bakker, MD, PhD,²
Rudy Van Coillie, MD, PhD,²
Ingeleng Kijleghelshon, MD,²
Ariette Paganoni, MD,⁴ Scott Blum, MD,⁵
John S. Li 'Yu, MD, PhD,⁶ Ben F. Beckwith, MD,⁷
and Peter J. W. Pouwels, PhD⁸

We identified eight patients with a distinct magnetic resonance imaging pattern of subcortical white matter abnormalities and selective involvement of brainstem and spinal tracts. Proton magnetic resonance imaging showed increased lactate in the abnormal white matter. Clinically, the patients had slowly progressive pyramidal, cerebellar, and dorsal column dysfunction. The uniform, high characteristic magnetic resonance imaging pattern and the similarities in clinical and magnetic resonance spectroscopy findings provide evidence for a new disease entity. Anomalous lactate inheritance is likely.

Ann Neurol 2008;63:252-258

Adult onset leucoencephalopathy
with brain stem and spinal cord
involvement and normal lactate

Leucoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and raised lactate (LBSL) is a white matter disease that has recently been described based on typical

Adult onset leucoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and normal lactate
S. S. Kijleghelshon, A. Bakker, A. Paganoni, M. S. van der Knaap and P. J. W. Pouwels

brain stem and spinal cord tracts. Increased white matter lactate levels are usually found on magnetic resonance spectroscopy (MRS). Clinically, the condition is characterized by a childhood onset, slowly progressive course. Here we report two patients who presented with adult onset LBSL and normal lactate on MRS.

Case report

A 25 year old woman and her 25 year old brother were referred to our department because of a slowly progressive gait disorder.

MS'i taklit edebilen durumlar

Leucoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate

- otozomal resesif / hastalık geni → DARS2
- Genelde belirtiler erken çocukluk ya da genç erişkin dönemde ortaya çıkar; bildirilmiş erişkin dönemde başlayan formları var
- klinik görünüm: yavaş progresif piramidal, serebellar ve arka kolon tutulum bulguları

MS'i taklit edebilen durumlar

Leucoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate

The MRG paterni özgün:

- inhomojen ve noktasal serebral beyaz cevher anomalileri (PV and deep cerebral WM, sparing the temporal lobes and the U-fibers; post CC & post internal capsule)
- selektif piramidal tractus tutulumu
- serebellar bağlantılarda seçici etkilenme
- trigeminal sinirin ve & mesensefalik trigeminal tractusun intraparenkimal yollarının tutulumu

MRG: ↑beyaz cevher lactate düzeyleri (tüm olgularda yok!)

MS'i taklit edebilen durumlar

Adult-onset leukoencephalopathy with
neuroaxonal spheroids

- otosomal dominant geçiş özelliği
- genelde çocuklukta başlar
- progresif kognitif ve motor etkilenme
 - Tüm hastalarda başlangıçta asimetrik lökoensefalopati ve belirgin progresyon
 - derin predominant kortikal-tip demans
 - asimetrik motor etkilenme
- MR: diffüz gd-tutmayan subkortikal beyaz cevher lezyonları
- serebral-tip MS'i taklit edebilir*

*Keegan et al. Sporadic adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids mimicking cerebral MS. Neurology, 2008

MS'i taklit edebilen durumlar

Adrenomiyelönöropati

- AMN - adrenolökodistrofinin (ALD) bir varyantı
- tipik klinik tablo: yavaş ilerleyici spastik paraparezi ve hafif polinöropati, erişkin erkeklerde sfinkter disfonksiyonu (yaş:20-40)
- Nörolojik belirtilerden önce hypoadrenalizm
- Kadın taşıyıcılarda yavaş ilerleyici spastik paraparezi (ancak daha hafif ve daha geç yaşta ortaya çıkıyor)
- Hastalık patolojisi genelde med spinalis ve periferik sinirlere kısıtlı kalıyor
- AMN'li erkeklerin % 20-50 sinde serebral beyaz cevher değişiklikler gelişiyor

MS'i taklit edebilen durumlar

Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı

- PMH - X e bağlı resessif (Xq22) - PLP1 gen mutasyonu ile ilişkili hasarlı MSS miyenilizasyonu
- Prevalans: 2-3/10⁶
- Klinik özellikler: nistagmus, spastisite (altta), ataksi; mutations in the PLP1 gene gen mutasyonları ayrıca spastik parapleji tip 2 ye de yol açabiliyor
- hastalık tipik olarak bebeklikte başlıyor
- daha hafif PLP1 alleleri için heterozigot olan kadınlarda genelde erişkin çağda başlayan daha progresif ve düzelme göstermeyen bir sendrom ortaya çıkabilmekte

MS'i taklit edebilen durumlar

Geç başlangıçlı lökodistrofiler

Ne zaman düşünmeli?...

(Alexander; Pelizaeus-Merzbacher; AMN)

- Lezyonlar simetrik olduklarında (> PF)
- Aileden birçok ve özellikle genç kuşak ferдин etkilendiği durumlarda
- Hasta en başından beri IVMP tedavisine yanıtız ise
- Pelizaeus-Merzbacher'li erkeklerin taşıyıcı kadınlarında

PPMS ve ayırıcı tanısı

(PPMS'i taklit edebilen durumlar)

Primer Progresif MS ile karışabilecek bazı durumlar

- Hereditör spastik paraparezi
 - MR (-) BOS (-) Aile Öyküsü (±) Genetik test (±) ?
- Spinoserebellar ataksiler
 - MR >> (-) BOS (-) Aile Öyküsü (±) Genetik test (±) !
- Primer lateral skleroz
 - MR (-) BOS (-) VEP (-) sf disfonks (-)
- Geç başlangıçlı lökodistrofiler
Adrenolökodistrofi & adrenomiyelönöropati
 - Serumda yüksek VLCF acids değerleri
- Lökoensefalopati sendromları

PPMS ve ayırıcı tanısı

(PPMS'i taklit edebilen durumlar)

Primer Progresif MS ile karışabilecek bazı durumlar

- HTLV-I infeksiyonu
 - Genelde Karabililer veya Asya kökenlilerde; HTLV-1 (+)
- Servikal Spondiloz
 - Servikal MR: (+) degeneratif deđl. / kranial MR: Normal
 - Sorun !: miyelopatik değişiklikler varsa / ya da her iki durum birliktr ise / Cerrahi? Ne zaman??
- Spinal AVM / spinal dural fistül
 - Tatlı bir olasılık ! Ancak saptanması güç !
- İntramedüller tümörler (ör. ependimoma; astrositom)
 - progresif ve kitle etkisi gösteren med. sp. lezyonu / MR da başka sp ve kranial lezyon yok!

