

Multipl Sklerozda Klinik ve Radyolojik Özellikler: Üç Olgu Sunumu

Clinical and Radiological Features of Multiple Sclerosis: Three Case Reports

Murat Terzi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey

Turk Norol Derg 2009;15(Ek 3):72-78

ÖZET

Multipl sklerozda tanı, başka hastalıkların olmadığına gösterildiği durumlarda, klinisyenin bilgi ve deneyimlerine dayanmaktadır. Multipl sklerozun klinik seyri, başlangıç semptomları ve hastalığın seyri boyunca görülebilecek problemler hastalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada klinik, demografik ve radyolojik özellikleri açısından farklı özellikler taşıyan ve santral sinir sisteminin idiyopatik inflamatuvar demiyelinizan hastalıkları spektrumunun içinde olan üç hasta sunulmaktadır. Ayrıca hastaların takip ve tedavisindeki farklı uygulamalar literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, manyetik rezonans görüntüleme, tanı.

ABSTRACT

Diagnosis of multiple sclerosis, showing that the cases of which have not any other disease, is based on the clinicians knowledge and experience. The clinical progress of multiple sclerosis, initial symptoms and problems during the course of a disease that can be seen, may vary

among the patients. In this study, we presented three patients who had different features about clinical, demographic and radiological characteristics and classified in the idiopathic inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. Moreover, different applications in the treatment of patients and follow-up are discussed in the literature accompanying.

Key Words: Multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, diagnosis.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), genellikle genç erişkin yaşlarda başlayan, yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, otoimmün karakterde inflamatuvar, demiyelinizan ve/veya nörodejeneratif bir hastalıktır (1). MS, kesin tanı koyduracak bir laboratuvar yönteminin geliştirilememiş olması nedeniyle, teknolojik gelişmelerin sağladığı bütün katkılara rağmen zor tanı koyulan bir hastalıktır. Tanı, başka hastalıkların olmadığına gösterildiği durumlarda, klinisyenin bilgi ve deneyimlerine dayanmaktadır. MS'in klinik seyri, başlangıç semptomları ve hastalığın seyri boyunca görülebilecek problemler hastalar arasında farklılık

gösterebilmektedir (2,3). Klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri bakımından farklılığın fazla olması, hastalığın tanını ve tedavi planında farklı uygulamaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz Polikliniğinde takip edilen; klinik, demografik, radyolojik özellikleri açısından farklı özellikler taşıyan ve santral sinir sistemi (SSS)'nin idiyopatik inflamatuvar demiyelinizan hastalıkları spektrumunun içinde olan üç hasta sunulmaktadır. Ayrıca hastaların takip ve tedavisindeki farklı uygulamalar literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMLARI

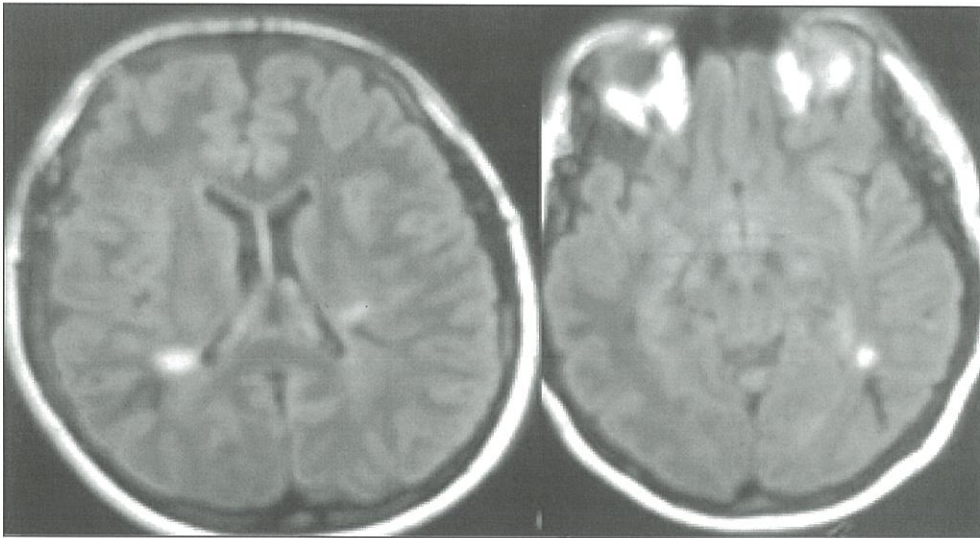
Olgu 1

21 yaşında sağ el tercihli erkek hasta, 2002 yılı Ekim ayında, iki gündür var olan ve son 12 saattir azalan, çok rahatsız etmeyen baş dönmesi şikayeti ile başka bir şehirdeki nöroloji kliniğine başvurmuş. Bu dönemdeki muayene bulguları bilinmiyor. Laboratuvar incelemelerinde karaciğer ve renal fonksiyon testleri, elektrolitler, kan şekeri, lipid profili, sedimentasyon, kan sayımı, B₁₂ vitamini, tiroid fonksiyon testleri normal bulunmuş. Bu döneme ait beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de her iki lateral ventrikül posterior horn komşuluğunda ve sol inferior temporal beyaz cevherde FLAIR incelemede hiperintens, kontrastlanmayan toplam üç adet lezyon vardı (Resim 1). O dönemde yapılan MRG anjiyo ve vaskülit paneli normaldi. Semptomatik tedavi ile klinikte 10 gün içinde tam düzelme olmuş. Hastaya bir yıl sonra (2003 yılı Kasım ayı) kontrol amaçlı beyin MRG yapılmış. Bu bir yıllık süre içerisinde hastanın herhangi bir şikayeti olmamış. Kontrol beyin

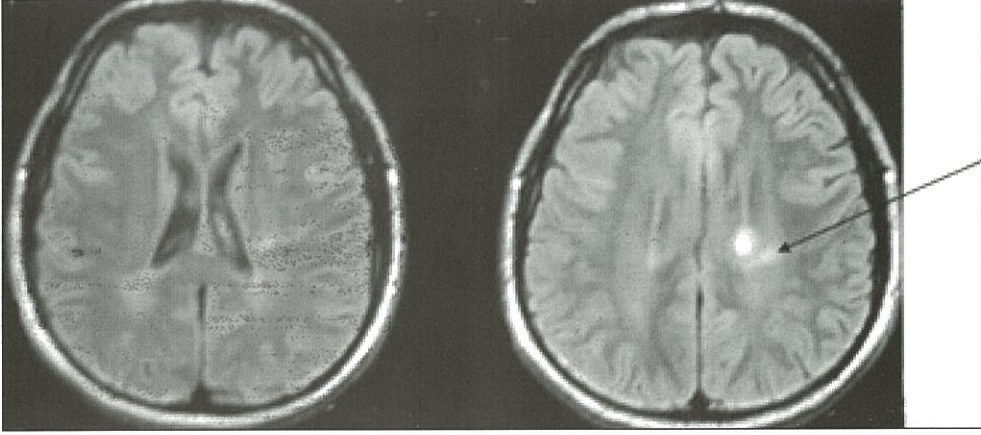
MRG'de sol pariyetal jukstakortikal bölgede FLAIR incelemede hiperintens, kontrastlanmayan yeni bir lezyon vardı (Resim 2). Hastaya beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapılmış ve BOS oligoklonal band negatif bulunmuş. Hastanın bu radyolojik incelemeden 1.5 yıl sonra (2005 yılı Mayıs ayı); sağ vücut yarısında, 10 gün süren ve tedavisiz düzelen uyuşma şikayeti olmuş. Hastanın bu dönemdeki beyin MRG'sinde jukstakortikal, periventriküler ve bilateral sentrum semiyovalede, T2 ve FLAIR incelemelerde hiperintes, bir iki lezyonda minimal kontrastlanmanın olduğu multipl lezyonlar vardı (Resim 3). Hastaya bu dönemde immünmodülatör tedavi başlanılmamış. Hasta bu klinik tablodan 1.5 yıl sonra (2006 yılı Eylül ayı), sağ üst ve alt ekstremitede 4 gündür olan uyuşma ve güçsüzlük şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın nörolojik muayenesinde sağda yüzü içine almayan hemihipoestezi ve sağ üst ekstremitede 4/5, sağ alt ekstremitede 3+/5 kas gücü vardı. Sağda plantar yanıt lakayttı. Bu dönemde yapılan beyin MRG'de lezyonlarda artma olduğu, servikal MRG'de C2-C3 ve C3-C4'te posterolateral yerleşimli iki vertebra aralığını aşmayan T2'de hiperintens, kontrastlanmayan lezyonlar görüldü (Resim 4). Görsel uyarılmış potansiyel (GUP)'de solda P100 latansı uzundu (126 milisaniye). Hastaya yedi gün boyunca, 1 g/gün intravenöz (IV) metilprednizolon tedavisi uygulandı ve klinikte tam düzelme görüldü. İmmünmodülatör tedavi başlandı ve tedavi aldığı 2.5 yıl boyunca klinik kötüleşmesi olmadı.

Olgu 2

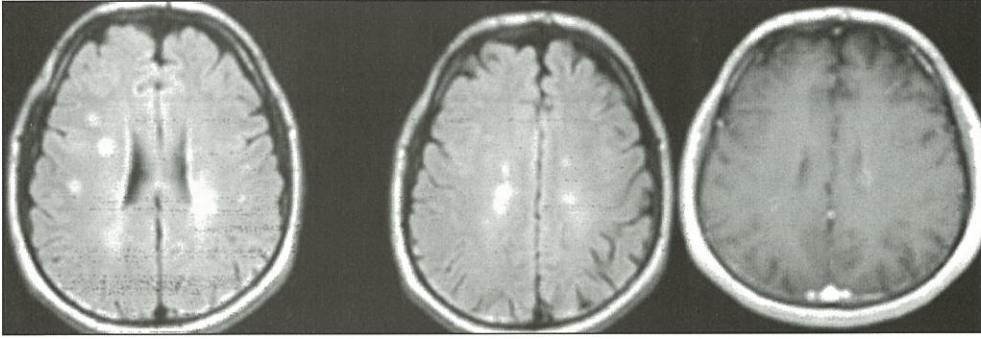
Otuz bir yaşında sağ el tercihli kadın hasta, 2006 yılı Şubat ayında kliniğimize kontrol amaçlı başvurdu. Hasta 2001 yılı Şubat ayında, sağ vücut yarısında gelişen güçsüzlük ve dengesizlik şikayeti ile başka bir şehirde gittiği nö-



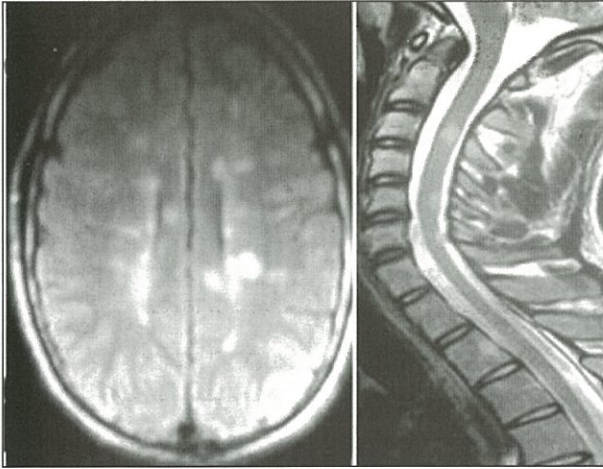
Resim 1. Beyin MRG'de, her iki lateral ventrikül posterior horn komşuluğunda ve sol inferior temporal beyaz cevherde FLAIR incelemede hiperintens lezyonlar.



Resim 2. Sol pariyetal jukstakortikal bölgede FLAIR incelemede hiperintens, yeni bir lezyon.



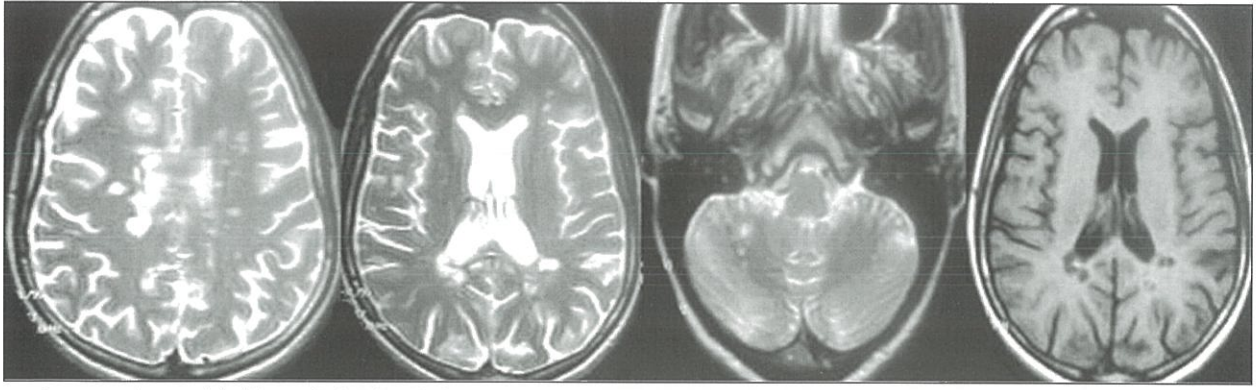
Resim 3. Beyin MRG'de jukstakortikal, periventriküler ve bilateral sentrum semiovalede FLAIR incelemelerde hiperintens, bir iki lezyonda minimal kontrastlanmanın olduğu multipl lezyonlar.



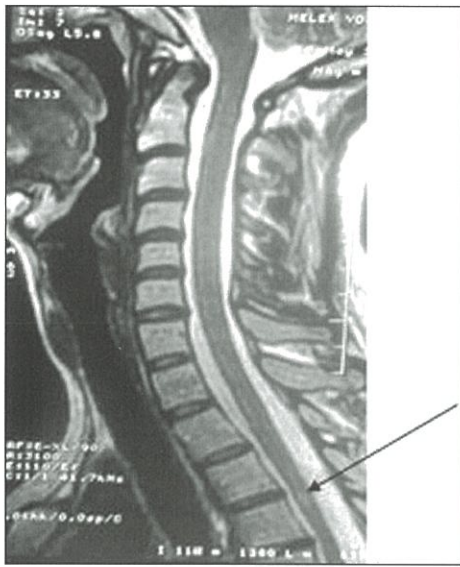
Resim 4. Beyin MRG'de multipl demiyelinizasyonla uyumlu görünüm. Servikal MRG'de C2-C3 ve C3-C4'te posterolateral yerleşimli iki vertebra aralığını aşmayan T2'de hiperintens lezyonlar.

roloji kliniğinde, yapılan beyin MRG incelemesinden sonra MS tanısı almış. O dönemde hastaya beş gün boyunca IV steroid tedavisi uygulanmış ve şikayetleri iki ay içinde tam olarak düzelmiş. Hastanın bu şikayetinden kliniğimize baş-

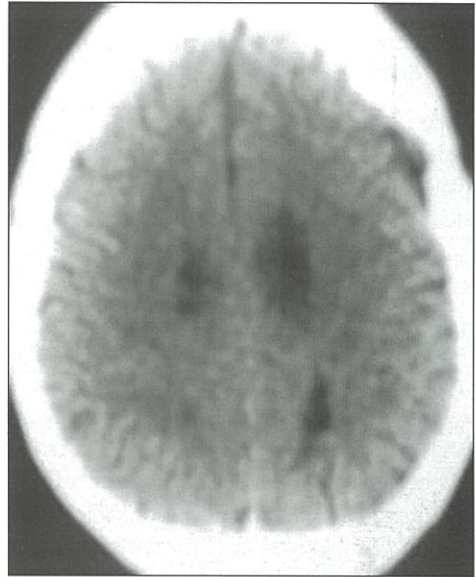
vurana kadar geçen beş yıllık süre içinde herhangi bir şikayeti olmamış. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde derin tendon refleksi canlı olup diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın rutin hematolojik incelemeleri de normaldi. Hastanın daha öncesine ait beyin MRG'si yoktu. Hastaya beyin ve servikal MRG çekildi. Beyin MRG'de bilateral jukstakortikal, periventriküler ve infratentöriyal bölgede T2 ve FLAIR incelemelerde hiperintens, T1 incelemelerde yer yer hipointens, kronik döneme ait demiyelinizasyonu düşündürülen multipl lezyon vardı (Resim 5). Sağ fontoparietal jukstakortikal yerleşimli lezyonlardan birinin etrafında halka tarzında, T2 incelemede hiperintens, ödemi düşündürülen görünüm vardı. Hastaya kontrastlı MRG yapılmamıştı. Servikal MRG'de C6-C7'de posterolateral yerleşimli iki vertebra aralığını aşmayan T2'de hiperintens lezyon görüldü (Resim 6). Klinik takibinin birinci yılında (2007 yılı Mart ayında) yapılan kontrol amaçlı kontrastlı beyin ve servikal MRG'sinde lezyonlarının sayı ve boyutlarında değişiklik olmadığı ve herhangi bir kontrast tutulumunun olmadığı görüldü. Hasta yaklaşık üç yıldır tedavisiz izlenmektedir. Ara ara, en fazla 30 dakika süren, çok rahatsız etmeyen parestezik şikayetlerinin dışında kliniğinde değişiklik olmadı.



Resim 5. Beyin MRG'de bilateral jukstakortikal, periventriküler ve infratentöriyal bölgede T2 incelemelerde hiperintens, T1 incelemelerinde yer yer hipointens kronik döneme ait demiyelinizasyonu düşündürülen multipl lezyonlar.



Resim 6. Servikal MRG'de C6-C7'de posterolateral yerleşimli iki vertebra aralığını aşmayan T2'de hiperintens lezyon.



Resim 7. Beyin BT'de sol pariyetal bölgede hipodens kistik ensefalomalazi ile uyumlu bir lezyon.

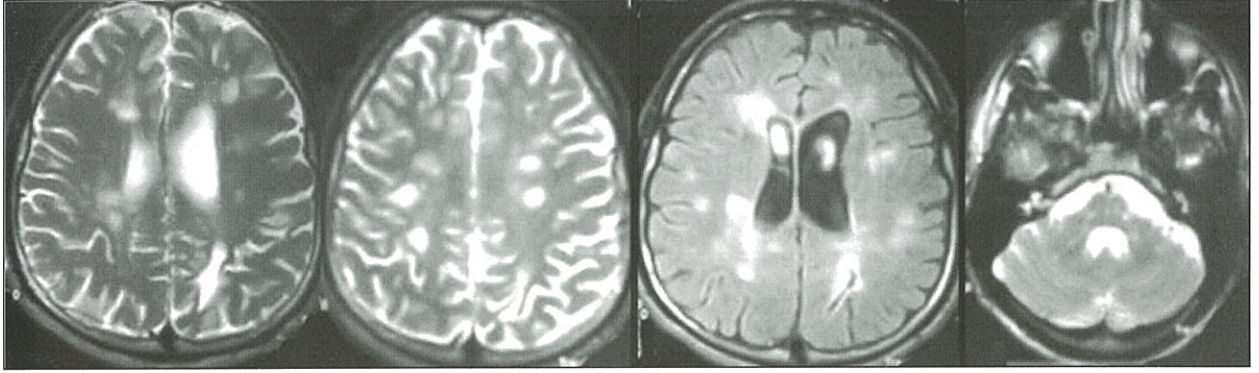
Olgu 3

On dokuz yaşında sağ el tercihlili erkek hasta 2006 yılı Şubat ayında kliniğimize başvurdu. Hasta kliniğimize başvurusundan 20 gün öncesinde bisikletten düşmüş ve yaklaşık 20 dakika kadar bilinç kaybı olmuş. Bu dönemde gittiği bir nöroloji kliniğinde beyin bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmiş. Beyin BT'de, sol pariyetal bölgede hipodens bir lezyon vardı (Resim 7). Hastanın öz geçmişinde bir yaşında geçirilmiş febril konvülsiyon ve dört yaşında geçirilmiş kafa travması öyküsü vardı. Hastaya beyin BT'de görülen bu lezyonun daha iyi değerlendirilmesi amacıyla beyin MRG yapılmış ve kliniğimize gönderilmişti. Hastanın nörolojik muayenesi normaldi. Beyin MRG'de, beyin BT'de görülen lezyon ile uyumlu bölgede T2'de hiperintens ve T1'de hipoizointens lezyon vardı. Bununla birlikte bu lezyondan farklı olarak, bilateral periventriküler, jukstakortikal ve infratentöriyal bölgede T2 ve FLAIR sekanslarda hi-

perintens, T1 sekanslarda ise yer yer hipointens görülen multipl lezyonlar vardı (Resim 8). Servikal MRG ve GUP normaldi. Vaskülit paneli negatifti. Bir yıl sonra çekilen beyin MRG'de lezyon sayı ve boyutlarında değişiklik olmadığı ve lezyonların kontrastlanmadığı görüldü. Hasta üç yılı aşkın süredir tedavisiz izlenmektedir. Bu süre içerisinde kliniğinde herhangi bir olumsuz değişiklik olmadı.

TARTIŞMA

MS tanısı için uluslararası panel kriterleri, McDonald kriterleri olarak da bilinen kriterlerde MS tanısının ana prensibi olan zamanda ve alanda yayılma kanıtı olarak iki klinik atak ve iki lezyonun gösterilmesi temel alınmıştır (4,5). İki klinik atak ve iki lezyon gösterilmediği durumlarda mekanda ve/veya zamanda yayılımı karşılamak için gerekli yaklaşımlar ile ilgili önerilerde bulunulmuştur. MRG, BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller klinik olarak tanı koyma ye-



Resim 8. Beyin MRG'de bilateral periventriküler, jukstakortikal ve infratentöriyal bölgede T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintens, multipl, demiyelinizasyonla uyumlu lezyonlar ve sol pariyetal bölgede ensefalomalazi ile uyumlu görünüm.

tersizliği olduğunda değerlendirmeye alınmaktadır (6). Birreylere "MS" ve "MS değil" diye değerlendirilirken, klinik tablo kriterleri doldurulmadığında "olası MS" denilmektedir.

MS'in en önemli özelliklerinden biri ataklarla seyretmesi diğeri de SSS'yi değişik zamanda ve değişik lokalizasyonlarda etkilemesidir. Seyrek olmakla birlikte kimi hastalarda hiçbir klinik bulgu ortaya çıkmaz, ancak otopside patolojik bulgu saptanabilir. Aksine bazılarında o kadar hızlı ilerler ki, hastalığın başlangıcıyla ölüm arasında ancak birkaç aylık bir süre vardır (2,7). İlk olgumuz, McDonald kriterlerinde belirtilen zamanda ve alanda yayılımın görüldüğü tipik bir "relapsing-remitting" MS olgusudur. Hastamızda farklı zamanlarda çekilen beyin MRG'lerinde yeni lezyonların ortaya çıktığı görülmüştür. Klinik kötüleşmenin olmadığı dönemlerde çekilen beyin MRG'lerinde de lezyon sayısında artış görülmüştür. İkinci olgumuzun kliniği klinik izole sendrom (KİS) ile uyumludur. İlk şikayetinden sonra izlendiği dokuz yıllık süre içerisinde klinik kötüleşmesi olmayıp, kliniğinin altıncı yılında çekilen beyin ve servikal MRG'de supratentöriyal ve infratentöriyal multipl demiyelinizan lezyonlar vardı. Üçüncü olgumuzun kliniği radyolojik izole sendrom (RİS) ile uyumludur. Hastanın herhangi bir kliniği olmamasına rağmen beyin MRG'de yaygın demiyelinizan lezyonlar vardı. Ayrıca her iki hastanın beyin MRG'sinde T1 incelemelerde bazı lezyonların hipointens karakterde olması nörodejenerasyonun varlığını desteklemektedir (8).

MS tanısında öykü ve ayrıntılı nörolojik muayeneden sonra kullanılan en önemli paraklinik bulgu hastanın MRG bulgularıdır (9). MRG'nin MS hastalarında ilk kullanıldığı 1981 yılında Young ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (8). MRG, günümüzde tanı, klinik-lezyon ilişkisini gösterebilmek, aktivasyon ve klinik seyirdeki varyasyonları değerlendirebilmek ve tedavi monitörizasyonu amacıyla kullanılmaktadır (10). MS'de MRG'de lezyonların ortaya çıkışı ve kayboluşu klinik ataklar ya da remisyonlarla korele olmadığı gibi; belirli bir klinik bulguya da karşılık düşmeyebilmektedir (11,12). İkinci ve üçüncü olgumuz, MS'de

MRG'deki lezyonların ortaya çıkışı ve kayboluşunun klinik ataklar ya da remisyonlarla korele olmadığını ve belirli bir klinik bulguya da karşılık düşmeyebileceği görüşünü desteklemektedir. Üçüncü olgumuzun beyin BT ve MRG incelemesinde sol pariyetal bölgesindeki lezyonun kistik ensefalomalazi ile uyumlu olduğu, diğer lezyonların ise bundan daha farklı bir natürde olup demiyelinizasyonla uyumlu oldukları düşünüldü.

MS'de, Barkhoff ve Tintore'nin geliştirdiği, MRG'de dört özelliğinin en az üç tanesinin bulunması zorunluluğuna dayanan yaklaşım temel alınmıştır (8). Bu özellikler; en az bir adet kontrast tutan lezyon ya da kontrastlanan lezyon yoksa en az dokuz adet T2 incelemede hiperintens lezyon, en az bir adet infratentöriyal lezyon, en az bir adet jukstakortikal lezyon ve en az üç adet periventriküler lezyon şeklindedir. İkinci ve üçüncü hastamızın MRG bulguları Barkhoff kriterlerini karşılıyordu. İlk hastamızın ise ilk iki MRG'si demiyelinizasyonu düşündürmekle birlikte Barkhoff kriterlerini karşılamıyordu. Diğer MRG bulguları ise zamanda ve alanda yayılım gösteren yeni lezyonlarla birlikte Barkhoff kriterlerini karşılıyordu. Ayrıca bu hastamız McDonald kriterlerine göre kesin MS olup, klinik seyri açısından tipik "relapsing-remitting" formdaydı. Üçüncü hastamızın klinik ve muayene bulgusu olmayıp radyolojik olarak Barkhoff kriterlerini karşılamaktadır. Bu tablo RİS olarak tanımlanabilir. RİS tanısı; öyküde nörolojik bozuklukla ilişkili düzelen klinik semptom olmaması, MRG bulgularının klinik, sosyal ya da işlevsel olarak bozukluğa neden olmaması, MRG bulgularının toksik maddeye maruz kalma, madde bağımlılığı ya da ilaç kullanımı ile ilişkili olmaması, korpus kallosum tutulumu göstermeyen lökoareozis ya da diğer yaygın beyaz cevher patolojilerinin dışlanması ve MRG bulgularını açıklayabilecek başka patolojilerin bulunmaması ile koyulmaktadır (13). Bu olgularda rastlantısal olarak SSS'de yayılım açısından Barkhoff kriterlerini karşılayan ve 3 mm'den büyük, T2'de hiperintens lezyonlar görülmektedir. Okuda ve arkadaşları RİS tanısı ile izlediği toplam 44 hastanın %59'unda radyolojik progresyon olduğu

ve 10 hastada ortalama 5.4 yılda KİS veya klinik kesin MS (KKMS) geliştiği görülmüştür (13).

İkinci hastamızın klinik ve radyolojik bulgusu KİS ile uyumludur. KİS SSS'nin bir veya birden fazla bölgesinde inflamasyon/demyelinizasyon sonucu ortaya çıkan ve en az 24 saat süren ilk nörolojik epizot olarak tanımlanmaktadır (14). Optik nörit, medulla spinalis, beyin sapı sendromu şeklinde ortaya çıkabilmektedir (10).

MS olgularının %85'i KİS ile başvurmaktadır ve ilk atakta olguların %50-80'inin kraniyal MRG'si patolojiktir (10). KİS'de, beş yıl içinde %43, 10 yıl içinde %59 ve 15 yıl içinde %68 oranında KKMS gelişmektedir (14,15). Miller ve arkadaşları KİS'de beş farklı tip tanımlamıştır. Tip 1: Klinik monofokal, en az bir asemptomatik MRG lezyonu, tip 2: Klinik multifokal, en az bir asemptomatik MRG lezyonu, tip 3: Klinik monofokal, MRG normal olabilir, tip 4: Klinik multifokal, MRG normal olabilir, tip 5: Demyelinizan hastalık düşündürecek klinik yok, MRG düşündürebilir şeklindedir (16). Tip 1 ve tip 2'de KKMS gelişme riski yüksektir. KİS'li kişiler KKMS'e dönüşme riski yüksek hastalar olarak kabul görmekte ve bu nedenle "erken dönem MS" olarak değerlendirilmektedir. Bu anlayış çoğu nöroloji uzmanının bu hastalara erken dönemde uzun süreli koruyucu tedavilere hemen başlanması görüşünü desteklemelerine yol açmıştır. MS'in immünmodülatuar ilaçlarla erken tedavisi KKMS'e dönüşümü geciktirmekte ve hastalığın MRG lezyon yükünü ve beyin atrofisini de anlamlı olarak azaltmaktadır (17,18). Bununla birlikte bazı KİS'li ve KKMS'li hastalarda hastalık çok iyi bir gidiş gösterebilir (15). Ayrıca, erken başlanan immünmodülatör tedavi ile KKMS'e dönüşümü geciktirmenin uzun dönemde MS üzerinde olumlu bir etkisi olduğuna dair henüz kanıt yoktur (17). MS'in doğal gidişini erken başlanan immünmodülatör tedavi ile değiştirmenin uzun dönemde gelişecek özür lülük üzerinde etkisi olup olmadığı da bilinmemektedir (18). Bu durum göz önünde tutularak hastalar tedavi başlanmadan bir süre klinik ve MRG ile izlenmelidir. Tedavi kararı alınırken hastanın isteği, uyumu, sosyal güvencesi, seçilecek tedavinin varlığı ve medikal olmayan etkenler de göz önünde tutulmalıdır. İkinci olgumuz tip 2 ile uyumlu KİS olup, ilk olaydan sonra geçen sekiz yıllık süre içerisinde tedavisiz izlenmiş ve kliniğinde ve radyolojik bulgularında değişiklik olmamıştır.

Medulla spinalis lezyonu bir beyin lezyonu olarak sayılır (8). Medulla spinalisin MS lezyonları oldukça iyi tanımlanmıştır. Sağlıklı bireylerde ve yaşlılarda ortaya çıkmamaları nedeniyle kraniyal lezyonlardan daha az yanlışığa neden olurlar. Bu lezyonlar, istisnalar hariç medulla spinaliste genişlemeye neden olmaz. En az 3 mm olur, daha çok posterolateral yerleşimlidir, boylamasına 2 vertebral aralığı aşmaz ve enlemesine bütün kesiti doldurmaz (8,10).

Medulla spinaliste bu özelliklerde lezyon saptanması, KİS'ler ya da primer progresif MS formunda, kraniyal MRG bulgularına ek bulgu olarak değerlendirilir. Kraniyumda lezyon yokken, medulla spinaliste tanımlanan özellikte bir lezyon varsa, zamana ve alana dağılım ilkesi doğrultusunda MS tanısı koymak için gereken kriter olduğu halde, tanının kuşkulu olduğu, duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazla olan ileri inceleme yöntemlerine gerek olduğu söylenmektedir (9,11,19). Spinal MS'de lezyonlara sıklıkla servikal bölgede rastlanmaktadır (9). Bu lezyonlar da beyinde tespit edilenler ile aynı görünüm özelliğindedir. Spinal bir lezyon saptandığında bunun bir MS plağına ait olduğunu söylemek sadece MRG ile mümkün olamaz. Klinik bulgularının yanında bu hastaların beyin MRG inceleme bulguları da tanıya ışık tutar. Birinci ve ikinci hastamızın servikal medulla spinalisteki lezyonları MS için tipiktir.

Tanı koyulduğunda, hastalığın nasıl seyir göstereceğini öngörmek oldukça zordur. Yaş, cinsiyet, başlangıç semptomları, atak sıklığı, klinik form gibi klinik ve demografik faktörlerin MS prognozunda belirleyici olduğu bilinmektedir (15,19). MS hastalarının klinik seyrinde ilerleyici dönemi erken evrelerde tespit etmemize yarayacak objektif laboratuvar ölçütleri henüz geliştirilememiştir. Bu nedenle hiçbirisi tek başına istatistik olarak sağlam olmamakla birlikte demografik değerlendirmeler göz önüne alınmaktadır. Özellikle ilk iki yıldaki atak sayısı, ilk iki atak arası sürenin kısalığı ve polisemptomatik başlangıcın erken dönemde progresif gidiş için prediktif özellikte olduğu genel kabul görmektedir (15). Ayrıca, polisemptomatik başlangıçlı olup, motor, otonomik ve serebellar klinik özellikler gösteren hastaların da yakın takip edilmesi erken dönemde tedavi monitörizasyonu ve gereğinde immünsüpresyon alternatiflerini başlamak yönünden önem taşımaktadır (1,15). MS'in klinik seyri, başlangıç semptomları ve radyolojik özellikleri bizim her üç hastamızda da olduğu gibi, tüm hastalar arasında farklılık göstermektedir. Klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri bakımından hastalar arasında çeşitlilik olması, hastalığın tanısı, izlemi ve tedavisinin planında her hastada farklı uygulamalara neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Miller AE. Clinical features. In: Cook SD (ed). *Handbook of Multiple Sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001:231-2.
2. Vukusic S, Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis. In: Cook SD (ed). *Handbook of Multiple Sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001:433-47.
3. Weinschenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995;13:119-46.
4. McDonald WI, Fazekas F, Thompson AJ. Diagnosis of multiple sclerosis. *Zh Neurol Psikiatr Im S S Korsakova* 2003;2:4-9.

5. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
6. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC (eds). *Multiple Sclerosis*. Philadelphia: FA Davis, 1997:48-134.
7. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-8.
8. Barkhof F, Filippi M, van Waesberghe JH, Campi A, Miller DH, Adèr HJ. Interobserver agreement for diagnostic MRI criteria in suspected multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1999;41:347-50.
9. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;103:1-11.
10. Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology* 1999;52:599-606.
11. Seewann A, Enzinger C, Filippi M, Barkhof F. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain: A review of reported findings. *J Neurol* 2008;255:1-10. Epub 2007 Nov 15
12. Chard D, Miller D. Is multiple sclerosis a generalized disease of the central nervous system? An MRI perspective. *Curr Opin Neurol* 2009;22:214-8.
13. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-5.
14. Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:572-5.
15. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:148-52.
16. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-74.
17. Coyle PK. Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *Neurology* 2008;71(24 Suppl 3):S3-S7.
18. Goodin D, Frohman E, Garmany G, et al. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:168-78.
19. Domzal TM. Multiple sclerosis-certain clinical and diagnostic problems. *Neurol Neurochir Pol* 1999;32:61-4.