

Optik Nöritli Hastalarda Multipl Skleroz Gelişimi: Öngörücü Etmenlerin Analizi

Development of Multiple Sclerosis in Patients with Optic Neuritis: Analysis of Predictive Factors

Hacer Durmuş¹, Murat Kürtüncü¹, Erdem Tüzün¹, Bora Akalın², Melike Mutlu¹,
Gülşen Akman Demir¹, Mefküre Eraksoy¹

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Türk Norol Derg 2009;15:119-123

ÖZET

Amaç: Optik nörit (ON), optik sinirin çoğunlukla geçici görme kaybına neden olan inflamasyondur. Tek taraflı ON, multipl skleroz (MS)'un sık görülen başlangıç bulgusudur; ancak klinik izole sendrom (KIS) olarak kalabilmektedir. Bu çalışmada, izole ON geliştiren hastaların MS'e dönüşmesi ile ilişkili faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Multipl Skleroz Birimi Polikliniğinde 1987-2003 yılları arasında görülen 2836 hastanın dosyası gözden geçirilmiş ve ilk başvuruda, ON tanısı alan 90 hasta (61 kadın, 29 erkek) 2008 yılında birimize davet edilerek, yeniden değerlendirilmiştir. Klinik ve demografik özellikler, görsel uyarılmış potansiyeller, beyin omurilik sıvısının (BOS) özellikleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri ve McDonald kriterlerine göre MS'e dönüşme tarihi tekrar gözden geçirilmiştir.

Bulgular: ON'un ortalama başlangıç yaşı 109 ± 82 aydı. MS'e dönüşen hastaların %50'sinin 13 ay içinde (%95 güven aralığı; 4.4-19.6) kesin MS geliştirdiği gözlemlendi. Yirmi dokuz erkek hastanın dokuzu, 61 kadın hastanın altısı bilateral ON ile başvurdu (ki-kare; $p=0.012$). İki hastanın izlemi sırasında nöromiyelitis optika gelişti. MS geliştirme riskinin T2/Flair lezyonlarının varlığı ($p=0.001$), BOS'ta oligoklonal bandlar (OKB)'in saptanması ($p=0.002$), papilödem olmaması ($p=0.027$), ileri düzeyde görsel kaybın olmaması ($p=0.016$) ve görsel kaybın subakut (> 1 gün) gelişmesi ($p=0.005$) ile anlamlı olarak arttığı belirlendi (log-rank testi). Cox orantılı hazard regresyon modeline göre incelenen parametrelerden MS'e dönüşümü en iyi şekilde öngören etmenlerin T2/Flair lezyonunun (hazard oranı 4.8, %95 güven aralığı 1.5-15.4) veya OKB'nin (hazard oranı 3.6, %95 güven aralığı 1.1-11.5) varlığı olduğu bulundu.

Yorum: Daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, T2 lezyonu ve BOS'ta OKB saptanması durumunda MS geliştirme riski belirgin derecede fazladır. Son zamanlarda MS patogenezinin erken dönemlerini daha iyi anlamamızı sağlayan çalışmalar, MS tedavisine erken başlamanın aksonal hasarı ve uzun dönemde nörolojik sekeli azaltmak gibi fayda sağlayacağına yönelik tartışmalar başlatmıştır. Bu sonuçların göz önünde bulundurulması erken tedavi için hasta seçimi ve prognozun belirlenmesi bakımından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Optik nörit, multipl skleroz, demiyelinize hastalık.

ABSTRACT

Development of Multiple Sclerosis in Patients with Optic Neuritis: Analysis of Predictive Factors

Hacer Durmuş¹, Murat Kürtüncü¹, Erdem Tüzün¹, Bora Akalın², Melike Mutlu¹,
Gülşen Akman Demir¹, Mefkür Eraksoy¹

¹Istanbul Faculty of Medicine, University of Istanbul, Department of Neurology, Istanbul, Turkey

²Istanbul Faculty of Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

Objective: Optic neuritis (ON) is inflammation of the optic nerve that generally leads to transient loss of vision. Unilateral optic neuritis is quite common upon first presentation in multiple sclerosis (MS) patients, but it may also remain as a clinically isolated syndrome. In this study we aimed to determine what factors are associated with the development of MS in isolated ON patients.

Patients and Methods: Medical charts of patients followed-up at Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Neurology between 1987 and 2003 were screened for patients with isolated ON at first presentation. A cohort of 90 patients was thusly obtained. Clinical and demographic features, visual evoked potential, cerebrospinal fluid (CSF), and magnetic resonance imaging findings, and time to definitive MS according to McDonald's criteria were recorded.

Results: In all, 50% of the patients developed definitive MS after 13 months (95% CI: 4.4-19.6). Two of the patients developed neuromyelitis optica during the course of their follow-up. The development of MS was significantly associated with the presence of a T2 lesion ($p=0.001$), oligoclonal bands (OCBs) in the CSF ($p=0.002$), absence of papilledema ($p=0.027$), absence of severe visual impairment ($p=0.016$), and subacute (>1 day) visual impairment ($p=0.005$), as per log rank testing. According to the Cox proportional hazard regression model, the presence of a T2 lesion (hazard ratio: 4.8; 95% CI: 1.5-15.4) and OCBs (hazard ratio: 3.6; 95% CI: 1.1-11.5) are strongly predictive of the progression to MS.

Conclusion: As some previous studies have noted, the risk of developing MS after ON is significantly higher in the presence of a T2 lesion and OCBs in the CSF. We think that this should be taken into account before starting early treatment for MS. Recent studies on the pathogenesis of MS have suggested that early treatment of MS reduces neurological disability in the long term. Our results might aid patient selection for early treatment and the determination of prognosis.

Key Words: Optic neuritis, multiple sclerosis, demyelinating diseases.

GİRİŞ

Optik nörit (ON), optik sinirin çoğunlukla geçici görme kaybına neden olan inflamasyonudur ve altta yatan patojenik etmen sıklıkla demiyelinizan süreçlerdir. Genç erişkin çağda kadınları ağırlıklı olarak etkileyen ON'un yıllık insidansı, yurt dışında yapılan çalışmalarda 5/100.000 olarak saptanmıştır (1). İzole, tek taraflı ON, multipl skleroz (MS)'un sık görülen başlangıç bulgusudur (2). Ancak bazı olgularda ON, klinik izole sendrom (KİS) olarak da kalabilir. Son yıllarda yapılan ve MS patogenezinin başlangıç dönemlerini daha iyi anlamamızı sağlayan çalışmalar, MS'te tedaviye erken başlamanın aksonal hasarı ve uzun dönemde nörolojik sekeli azaltacağını göstermiştir (3-5). Bu çalışmalar ışığında MS'e dönüşümü öngören etmenleri belirlemek önem kazanmıştır. Bu çalışmada; izole, tek veya çift taraflı ON hastalarının MS'e dönüşmelerinde rol oynayan etmenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Istanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Multipl Skleroz Birimi Polikliniğinde 1987-2003 yılları arasında görülen 2836 hastanın dosyası gözden geçirilmiştir. Bunun sonucunda kliniğimize ilk başvurusunda tek yakınması

görme kaybı olan 418 hastaya ulaşılmıştır. Bu hastalardan ise sadece ilk yakınması izole ON olan ve ilk ataktan itibaren en az beş yıl izlenen 90 hasta (61 kadın, 29 erkek) çalışmaya alınmıştır. Bu hastalar 2008 yılında birimize davet edilerek yeniden değerlendirilmiştir. Klinik olarak MS'e dönüşmemiş hastaların beyin görüntülemeleri tekrarlanmış ve "zaman içinde dağılım" kriterinin varlığı araştırılmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, başvuru sırasındaki "Expanded Disability Status Scale (EDSS)" skorları kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri, beyin omurilik sıvısı (BOS), görsel uyandırılmış potansiyeller (GUP) ve MS'e dönüşenlerin kesin MS olma tarihleri bir veri tabanına kaydedilmiştir (6). Hastaların ilk ataklarında yapılan kranial MRG incelemelerinin T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerindeki lezyonlar sayılmış; birden ve üçten fazla lezyonu olan hastalar kaydedilmiştir. Hastaların MS'e dönüşmelerinin kararında McDonald tanı kriterleri esas alınmıştır.

İstatistik programı olarak SPSS versiyon 15.0 kullanılmıştır. Verilerin analizinde ki-kare testi, sağkalım analizi (log rank testi) kullanılmıştır. Ayrıca, hastalarda MS gelişimini öngören temel faktörlerin hazard oranlarını belirlemek için Cox regresyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada, akut izole ON ile birimize başvuran 90 hasta (61 kadın, 29 erkek) değerlendirildi. Hastaların ortalama takip süresi [ortalama \pm standart deviasyon (SD)] 109 ± 82 aydı. Hastaların yakınmalarının ortalama başlangıç yaşı (ortalama \pm SD) 28.3 ± 9.7 yaş idi. Kadın/erkek oranı 2/1 idi. Üç hastanın ailesinde MS öyküsü vardı ve bu hastaların ikisinde, takipleri sırasında MS gelişti. Kesin MS'e dönüşen hastalardan biri MS dışı nedenlerle eksitus oldu. On beş (%16.7) hasta bilateral ON (BON) ile başvurmuştu. Yirmi dokuz erkek hastanın dokuzu BON ile başvururken, 61 kadın hastanın yalnızca altısında ilk atakta BON vardı ($p=0.012$, ki-kare testi). Takipleri sırasında hastaların 34 (%37.7)'ünde MS, 2 (%2.2)'sinde nöromiyelitis optika gelişti. MS gelişen hastaların %50'si ortalama 13 ayda (%95 GA, 4.4-19.6) kesin MS'e dönüştü (Tablo 1).

MS geliştirme riskinin, ilk atakta yapılan kraniyal MRG incelemelerinde hem T2, hem de FLAIR ağırlıklı kesitlerde birden fazla lezyonun varlığı ile anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p=0.001$, log-rank testi). Aynı şekilde T2 veya FLAIR ağırlıklı kesitlerde üçten fazla lezyonu olan olgularda da MS geliştirme riski anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$, log-rank testi). ON'lu hastaların BOS'unda oligoklonal bandların saptanması anlamlı bir şekilde MS'e dönüşüm riskini artırmaktaydı ($p=0.002$, log-rank testi). Hastaların ilk atak sırasındaki fundus muayenesinde papilödem olmaması ($p=0.027$, log-rank testi) anlamlı şekilde MS'e dönüşümü öngörmekteydi. Hastaların ilk ataktaki görsel kayıplarının düzeyi EDSS'nin alt skorlarından görsel işlevsel puana göre derecelendirildi. Hastalar, vizyon kaybı düzeyine göre iki gruba ayrıldı. Görme kaybı daha az olan hastaların (görsel işlevsel puanı ≤ 3) daha yüksek olasılıkla MS'e dönüştüğü görüldü ($p=0.016$, log-rank testi). Görme kaybı subakut (> 1 gün) yerleşimli olan hastaların MS'e dönüşüm sıklığı da daha yüksekti ($p=0.005$, log-rank testi) (Tablo 2). Verilerimizi Cox regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde, ON ile başvuran hastalarda, kraniyal MRG'de lezyonların varlığının (hazard oranı 4.8, %95 GA, 1.5-15.4 $p=0.001$)

Tablo 1. Optik nörit ile başvuran hastaların demografik ve klinik özellikleri

Toplam hasta sayısı	90
Kadın/erkek oranı	2/1
Ortalama takip süresi	109 ± 82 ay
Ortalama başlangıç yaşı	28.3 ± 9.7 yıl
Ortalama MS olma yaşı	30.2 ± 10 yıl
İlk atakta BON oranı	%15
Ailede MS öyküsü	3 hasta
MS'e dönüşüm oranı	%37.7 (34 olgu)
MS: Multipl skleroz, BON: Bilateral optik nörit.	

Tablo 2. MS'e dönüşümü öngören risk faktörleri

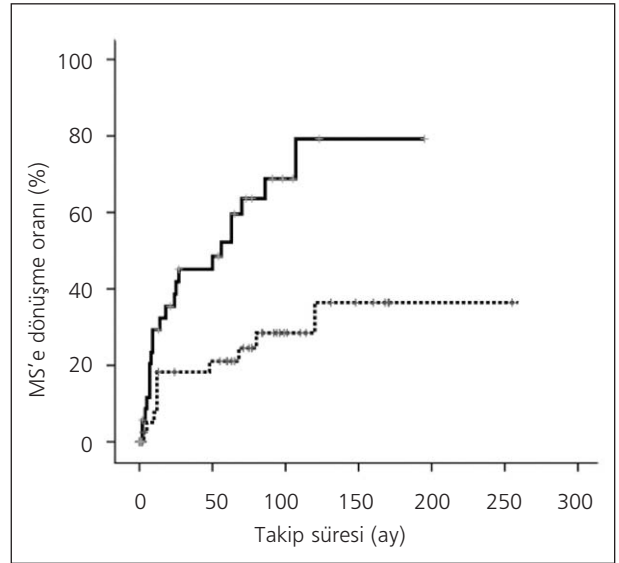
Risk faktörleri	p
T2 lezyon varlığı (> 1 veya > 3 lezyon)	0.001
FLAIR lezyon varlığı (> 1 veya > 3 lezyon)	0.001
BOS'ta OKB pozitifliği	0.002
Fundus muayenesinde papilödem olmaması	0.027
Görsel işlevsel puanın ≤ 3 olması	0.016
Görme kaybının subakut başlangıçlı olması (> 1 gün)	0.005
MS: Multipl skleroz, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band.	

ve BOS'ta oligoklonal band (OKB) pozitifliğinin (hazard oranı 3.6, %95 GA, 1.1-11.5), MS'e dönüşümü en iyi öngören faktörler olduğunu saptadık (Şekil 1,2).

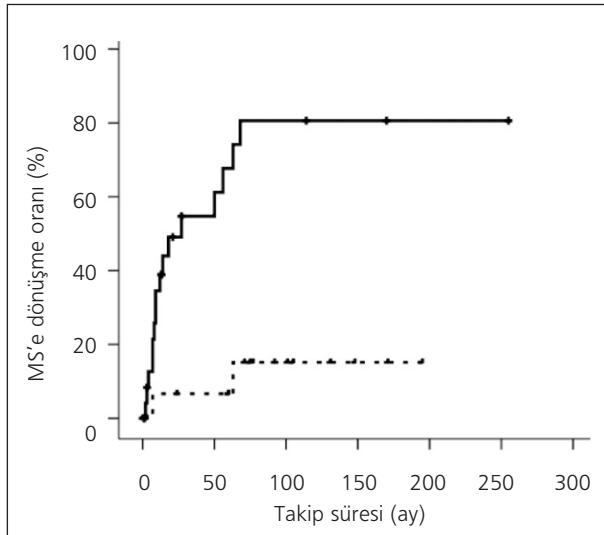
Ağır başlangıç, cinsiyet farkı, BON ile başlangıç ve görsel uyarılmış potansiyel incelemelerinde elde edilen latans değerleri MS'e dönüşümde anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

ON, çalışmamıza alınan hasta grubunda olduğu gibi, genç erişkin yaş grubunda kadınları ağırlıkla etkileyen optik sinirin genellikle geçici inflamasyondur (1). ON'un, etyolojisinde birinci sırada MS yer alsa da; bazı olgularda klinik izole bir atak olarak da kalabilir. MS morfolojik olarak santral sinir sisteminde ortaya çıkan demiyelinizasyon, inflamasyon, gliozis ve aksonal hasar ile karakterizedir. Son



Şekil 1. ON'un MRG lezyon durumuna göre MS'e dönüşüm oranını sağkalım grafiği. MRG'de T2/FLAIR ağırlıklı kesitlerde lezyonu olan (—) hastaların olmayanlara (---) göre anlamlı şekilde MS'e daha sık dönüştüğü izlenmektedir ($p=0.001$, log-rank testi).



Şekil 2. ON'un OKB durumuna göre MS'e dönüşme oranı sağ-kalım grafiği. OKB testi pozitif olan (————) hastaların OKB testi negatif olanlara (.....) göre anlamlı şekilde MS'e daha sık dönüştüğü izlenmektedir (p= 0.002, log-rank testi).

yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda, bu faktörlerden aksonal hasarın klinik kalıcı nörolojik dizabiliteye neden olan temel morfolojik değişiklik olduğu yönündeki kanıtlar artmıştır. Kuhlmann ve arkadaşlarının 2002 yılında 39 MS'li hastanın (biyopsi ve otopsi materyalleri) beyin dokusu üzerinde yaptıkları çalışma, akut aksonal hasarın erken dönemde belirgin olduğu ve ilerleyen yıllarda azaldığını göstermiştir (8-10). Stefano ve arkadaşlarının 88 hasta üzerinde yaptığı proton MRG spektroskopisi çalışmasında da benzer şekilde erken dönemde, normal görünen ak maddede dahi aksonal hasar olduğu ve aksonal hasarın dizabiliteye katkısı olduğu gösterilmiştir (11).

Yakın zamanlı tüm bu çalışmalar hastalığı başlatan ve ilerlemesine neden olan faktörler tam olarak anlaşılmasa bile MS'te erken dönemde hastalık modifiye edici tedavilerin kullanılmasını gündeme getirmiştir. KİS'li hastalar üzerinde yapılan ve tamamlanan klinik çalışmaların hepsinde (CHAMPS, ETOMS, BENEFIT, PRECISE) erken tedavinin fayda sağladığı gösterilmiştir (12,13). Bu bilgiler ışığında KİS'li hastaların MS'e dönüşümünü öngören risk faktörlerini belirlemenin önemi açıktır.

Yaptığımız literatür taramasında Türk ON'lu hastalar üzerinde yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma bulamadık, bu da çalışmamızın özgün değerini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır, ancak hastaların tümü 2008 yılında geri çağrılarak yeniden değerlendirilmiş ve bu kısıtlılık aşılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamıza alınan ve en az beş yıl boyunca takip edilen hastaların %37.7'si klinik olarak kesin MS'e dönüştü ve %2.2'sinde ise nöromiyelitis optika gelişti. Yurt dışında yapılan benzer çalışmalarda ON'un MS'e dönüşüm kümü-

latif riski benzer şekilde %30-50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (14-16). Hasta grubumuzda BOS'ta OKB'nin pozitif bulunmasının (hazard oranı 3.6, %95 GA 1.1-11.5) ve kraniyal MRG incelemesinde T2/FLAIR ağırlıklı kesitlerde bir ve daha fazla tipik ak madde lezyonunun varlığının (hazard oranı 4.8, %95 GA, 1.5-15.4) ON'dan MS'e dönüşümü en iyi öngören faktörler olduğu saptanmıştır. MS'e dönüşümü öngören diğer risk faktörleri arasında fundus muayenesinde papilödem olmaması (p= 0.027), ileri düzeyde görsel kaybın olmaması (görsel işlevsel puan ≤ 3 , p= 0.016) ve çalışmamızın özgün bulgusu olan görsel kaybın subakut (> 1 gün) gelişmesi (p= 0.005) yer almaktadır. Çalışmamızın bir diğer ilginç bulgusu da, BON'un erkeklerde daha sık oranda görüldüğünü göstermesidir.

Son zamanlarda MS patogenezinin erken dönemlerini daha iyi anlamamızı sağlayan çalışmalar, MS tedavisine erken başlamanın aksonal hasarı ve uzun dönemde nörolojik sekeli azaltmak gibi faydalar sağlayacağına yönelik tartışmalar başlatmıştır. Bu sonuçların göz önünde bulundurulması erken tedavi için hasta seçimi ve prognozun belirlenmesi bakımından yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995;45:244-50.
2. Ebers GC. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985;42:702-4.
3. Bjartmar C, Kinkel PR, Kidd G, Rudick RA, Trapp BD. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology* 2001;57:1248-52.
4. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123:1174-83.
5. Coyle PK. Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *Neurology* 2008;71(24 Suppl 3):3-7.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
7. 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.
8. Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: Relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci* 2000;174:85-91.
9. Fisher E, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Miller D, Weinstock-Guttman B, et al. Relationship between brain atrophy and disability: An 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2000;6:373-7.
10. Tanja K, Gueanelle L, Andreas B, Jana S, Wolfgang B. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002;125:2202-12.

11. De Stefano N, Filippi M. MR spectroscopy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007;17(Suppl 1):31-5.
12. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: A 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389-97.
13. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neuro* 2002;51:481-90.
14. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49:1404-13.
15. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: Final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65:727-32.
16. Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis: Evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol* 2005;252:396-402.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Asistan Dr. Hacer Durmuş

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Çapa, İstanbul/Türkiye

E-posta: durmushacer@yahoo.com

geliş tarihi/received 07/04/2009

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 25/05/2009