

# Primer Progresif Multipl Sklerozda Demografik ve Klinik Özellikler

Serkan Özakbaş, Egemen İdiman, Burak Paköz, Burcu Örmeci, Beril Dönmez  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR

## ÖZET

**Bilimsel Zemin:** Primer progresif multipl skleroz (PPMS), başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı, klinik bulgular ve seyir, yani demografik ve klinik özellikler açısından, ataklar ve gerilemelerle seyreden hastalık formundan (RRMS) önemli farklılıklar gösterir.

**Amaç:** PPMS'li hastaların demografik ve klinik özelliklerini araştırarak ileride yapılacak patogeneze ve tedavi çalışmaları için veri toplamak.

**Bulgular:** İncelenen 43 PPMS olgusu, izlenen toplam 780 MS'li olgunun %5,6'sını oluşturmuyordu. Ortalama hastalık süresi çok değişken biçimde 4-22 yıl arasındaydı. Cinsiyet dağılımında anlamlı bir fark bulunamadı. Başlangıç yaşı açısından cinsiyete göre anlamlı bir fark bulundu (K>E). En sık görülen başlangıç bulgusu motor bozukluktu. EDSS skorunun 6.0'a ulaşma süresinde her iki cins arasında anlamlı fark bulundu (K>E). 10 yıl sonraki EDSS skorlarında ise anlamlı bir fark yoktu.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları PPMS'nin RRMS ve SPMS'den anlamlı farklarını vurgulamakta, hastalığın RRMS formuna göre daha geç başlaması, kadın egemenliğinin olmaması ve yüksek özürüllüğe daha erken ulaşılması gibi farklılıklarını desteklemektedir. Nedeni açık olmamakla birlikte PPMS kadınlarda erkeklere göre daha geç başlamakta ve yüksek özürüllüğe daha çabuk ulaşmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Primer progresif multipl skleroz (PPMS), ataklar ve gerilemelerle seyreden multipl skleroz (RRMS).

**Yazışma Adresi:** Dr. Serkan Özakbaş, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir  
Tel: 0232 412 40 64 - 412 40 50 Faks: 0232 - 277 77 21  
e-mail: serkano35@hotmail.com, serkan.ozakbas@deu.edu.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.06.2003  
Revizyon istenme Tarihi: 27.07.2003  
Kesin Kabul Tarihi: 25.08.2003

## ABSTRACT

**Demographic and Clinical Features in Primary Progressive Multiple Sclerosis**

**Background:** Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) represents a different entity in relation to age of onset, gender, clinical symptoms and the prognosis; demographic and clinical characteristics in other words, in comparison to relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

**Objective:** Evaluation of the demographic and clinical data in patients with PPMS in order to use in the future pathogenetic and clinical trials.

**Findings:** Forty-three patients who were diagnosed as PPMS had been participated in our study. Initial demographic and clinical features were investigated. EDSS was performed every 3 months and duration that EDSS score reached to 6 and the mean value of EDSS score that was reached after 10 years of the initial findings were calculated. PPMS cases were 5.6% of total MS patients. Sex rate was found 1.06:1 (F/M). Age of onset for women and men was approximately 37.75±5.72 and 33.00±7.67, respectively. Difference was significant according to age of onset (p<0.05). The most observed initial finding was motor disturbance. A significant difference was found between women and men, according to duration that EDSS score reached to 6. After 10 years, EDSS scores were found for women and men 6.3±1.84 and 5.7±2.12, respectively. This was not statistically significant. Family history was detected in one case.

**Conclusion:** The results of our study implicate the differences of PPMS from RRMS and SPMS, and support the differences such as late onset, absence of female dominancy, rapid progression to higher disability. Although its aetiology is unclear, PPMS starts later in women than men and reaches to higher disability rapidly.

**Key words:** Primary progressive multiple sclerosis (PPMS), Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS).

\*Çalışmanın bir bölümü 37. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) klinik gidişi oldukça değişkenlik gösteren kronik bir hastalıktır. İlk kez Charcot 1868'de kimi MS hastalarının herhangi bir akut relaps göstermeden ilerleyici bir gidişe sahip olabileceğini tanımlamış, o tarihten bu yana yaklaşık 150 yılda primer progresif MS (PPMS)'ye ilişkin bilgilerimiz belirgin ilerleme kaydetmiştir. MS hastalarının %15'i başlangıçtan itibaren ilerleyici bir seyir gösterirken bu hastaların yaklaşık üçte biri hastalığın ilerleyen dönemlerinde atak(lar) geçirirler<sup>(1,2,3,4)</sup>. Dolayısıyla MS olgularının yalnızca yaklaşık %10'u yaşam boyu sürekli ilerleyici özellik gösterir. PPMS, hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı, klinik bulgular ve seyir özellikleri açısından relapsing-remitting multipl sklerozdan (RRMS) önemli farklılıklar gösterir<sup>(5,6,7)</sup>. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha az bulgu saptanır<sup>(8)</sup>. İmmünohistokimyasal çalışmalar, PPMS'de patogenez ve oluşan patoloji açısından da RRMS'den çok önemli farklılıklar ortaya koymaktadır<sup>(9,10,11)</sup>. Gerek klinik, gerek görüntüleme, gerekse patolojik bulgular açısından farklılık gösteren bu MS popülasyonunun karakteristik özelliklerini tanımlayan çok az sayıda çalışma vardır<sup>(5,1,2,3)</sup>. PPMS'li hastalar relapsing-remitting MS (RRMS) ya da sekonder progresif MS (SPMS)'lilere göre çok değişik demografik özelliklere sahiptirler<sup>(1,6,7)</sup>.

Başlangıç yaşının daha geç oluşu, kadın egemenliğinin olmaması, yavaş kötüleşen paraparezinin baskın klinik özellik olması ve MRG'de intrakraniyal lezyonların görece olarak az görülmesi temel ayırıcı özelliklerdir. Prognoz daha kötüdür. PPMS'de lezyonlar sekonder progresif hastalığa göre daha az enflamatuvardır. İlk belirti olarak motor tutulumun görülme olasılığı görsel ve duysal tutulum olasılığından fazladır<sup>(1,2,3,4,5,7)</sup>.

Bu çalışmanın amacı; PPMS'li hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemek, RRMS'den farklı bir genetik zeminde geliştiği varsayılan bu hasta grubunun sonuçlarını ileride yapılacak patogenez ve tedavi çalışmaları için veri tabanı olarak kullanmaktır.

## YÖNTEM

Bu çalışmaya kliniğimiz Multipl Skleroz Polikliniği'ne kayıtlı hastalar arasından, başlangıçtan beri progresif gidiş gösteren ve izlem sırasında hiç relaps öyküsü olmayan hastalar dahil edildi. Tüm olgular çalışmaya alınmadan önce bir kez daha değerlendirildi. Ayırıcı tanı açısından kraniyal ve spinal MRG incelemeleri yinelenildi. Hastalık başlangıcındaki yaş, cinsiyet, başlangıç bulguları, ana klinik özellikler, klinik gidiş ve aile öyküsü gibi demografik ve klinik özellikler incelendi.

Hastalara, Ocak 1986 – Ocak 2002 tarihleri arasındaki 16 yıllık sürede 3 ayda bir EDSS uygulandı ve EDSS skorunun 6'ya ulaşması için geçen ortalama süre ve hastalık başlangıcından 10 yıl sonra ulaşılan EDSS skorunun aritmetik ortalaması hesaplandı.

## BULGULAR

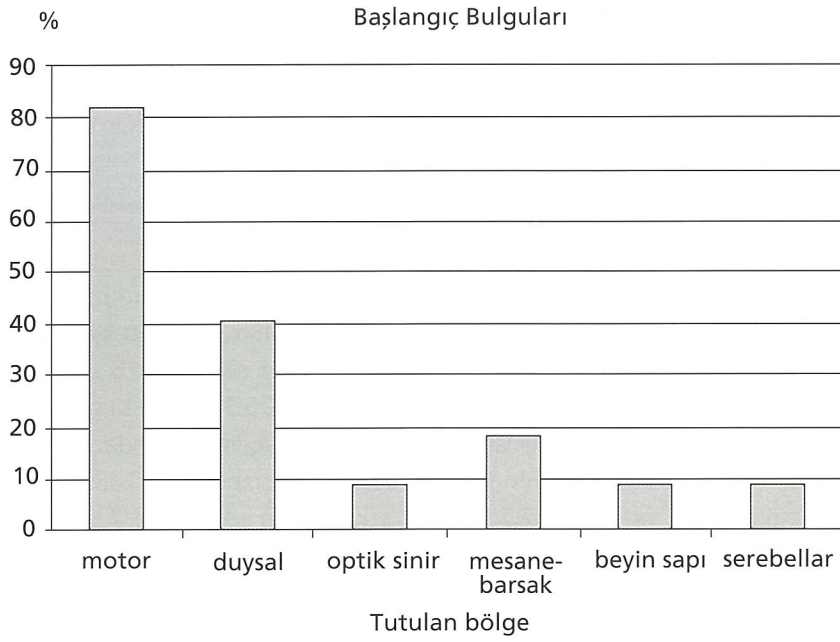
Kırk üç primer progresif seyirli olgu, kliniğimiz multipl skleroz polikliniğine kayıtlı 780 MS'li hastanın % 5.6'sını oluşturmaktaydı. Ortalama hastalık süresi  $12.15 \pm 4.30$  yıl (4-22 yıl), cinsiyet oranı (K/E) 1.06:1 olarak bulundu ve hastalığın cinsiyetler arasındaki dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). MS başlangıç yaşı kadınlar için ortalama  $37.75 \pm 5.72$ , erkekler için ise  $33.00 \pm 7.67$  olarak bulundu (Tablo 1). Hastalığın başlama yaşı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ). En sık görülen başlangıç belirtisi motor bozukluk olup (%81.8) bunu sırasıyla duysal tutulum (%40.9), mesane ya da barsak bozuklukları (%15) izlemekteydi (Şekil 1). Hastaların son kontrollerinde de en sık motor tutulum saptandı (Şekil 2). EDSS skorunun 6.0'a ulaşma süresinde, kadınlar ve erkekler arasında (sırasıyla 7.5 yıla karşılık 8.6 yıl) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.05$ ). MS başlangıcından itibaren 10 yıl sonraki EDSS skorları kadınlar için  $6.3 \pm 1.84$ , erkekler için  $5.7 \pm 2.12$  olarak bulundu ve iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1). Yalnızca bir hastada (%2.3) kız kardeşinde relapsing-remitting form MS olmak üzere pozitif aile öyküsü belirlendi.

**Tablo 1.** Olgulara ait klinik özellikler

	Erkek	Kadın
Ortalama hastalık başlangıç yaşı	$33.00 \pm 7.67$	$37.75 \pm 5.72$
EDSS 6'ya ulaşmak için geçen zaman (yıl)	$8.6 \pm 4.34$	$7.5 \pm 3.78$
Ortalama EDSS puanı (hastalık başlangıcından 10 yıl sonra)	$5.7 \pm 2.12$	$6.3 \pm 1.84$

## TARTIŞMA

Primer progresif multipl skleroz tanısına ilişkin zorluklar, bu hasta grubunun temel özelliklerinin RRMS'den farklı olmasından kaynaklanır. Yaygın olarak kullanılan MS tanı ölçütleri<sup>(12,13)</sup> PPMS tanısı için yeterli değildir. Bu nedenle, son yıllarda PPMS'ye özel tanı ölçütleri geliştirme çabaları yoğunlaşmıştır. PPMS tanı ölçütlerinde temel yaklaşım; klinik olarak ataksiz, progresif kötüleşme gösteren hastalarda destekleyici beyin-omurilik sıvısı, MRG ve görsel uyarılmış



**Şekil 1.**  
Hastalık başlangıç bulguları

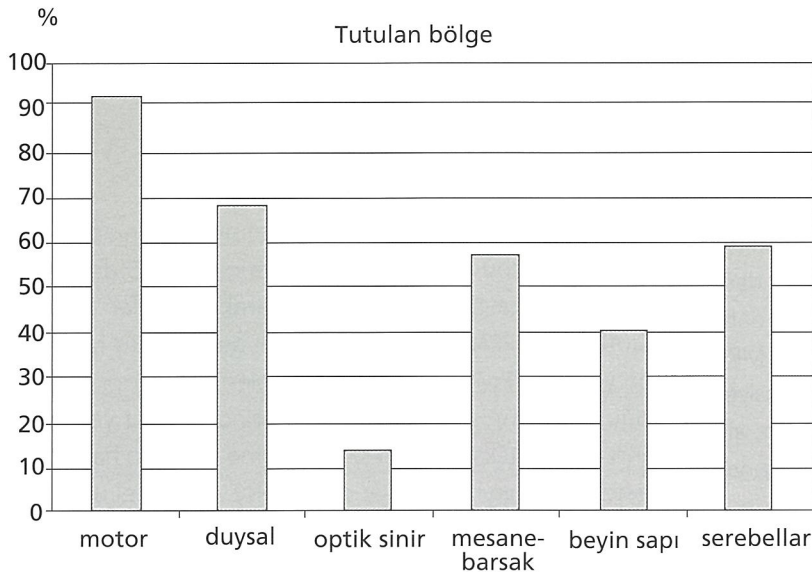
potansiyeller başta olmak üzere uyarılmış potansiyel bulgularının varlığına dayanır<sup>(14,4)</sup>. Thompson ve arkadaşları tanı ölçütlerini kesin, probabl ve possible olmak üzere 3 grupta değerlendirmiştir<sup>(14)</sup>. İlerleyici klinik kötüleşmeye ek olarak BOS'ta IgG artışı, MRG'de 9 beyin lezyonu, 2 spinal lezyon ya da 4-8 beyin lezyonu ve 1 spinal lezyon olduğunda kesin PPMS olarak tanımlanmaktadır. Buna göre bizim olgularımız kesin PPMS kategorisine giriyordu.

Cinsiyet dağılımı açısından PPMS'de belirgin fark bildirilmemiştir<sup>(15,16)</sup>; hatta erkek baskınlığı gösterilen çalışmalar vardır<sup>(17)</sup>. Bashir ve arkadaşlarının çalışmasında olgularının %36.5'ini erkeklerin oluşturduğu, bunun da sekonder progresif MS olgularından belirgin bir biçimde farklı olduğu bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Sunulan çalışmamızda saptadığımız oran hastalığın her iki cinsiyette eşit sıklıkta görüldüğüne ilişkin

bulguyu desteklemekte ve PPMS'nin RRMS ve onun progresif formu olan SPMS'den anlamlı farkını vurgulamaktadır.

Primer progresif multipl sklerozu diğer MS tiplerinden ayıran bir başka demografik özellik hastalığın başlama yaşıdır. RRMS yaklaşık olarak 30 yaş dolayında başlarken PPMS yaklaşık 40 yaşında başlar<sup>(7,16,18,19)</sup>. Bizim bulgularımız da bunu desteklemektedir. Bizim hasta grubumuzda dikkati çeken bir özellik, kadın hasta populasyonunda başlangıç yaşının erkeklere göre oldukça ileri oluşudur.

Primer progresif multipl sklerozda başlangıç semptom ve belirtileri çok değişkendir. En sık başlangıç bulgusu spastik paraparezi şeklinde ortaya çıkan motor tutulum olarak bildirilmektedir. Progresif serebellar bulgular da sık görülmekte<sup>(1,4,5,8)</sup> ve ayırıcı tanıda dejeneratif hastalıklardan ayırımı güçleşmektedir. PPMS'nin başlangıcında semptomlar



**Şekil 2.**  
Hastaların son kontrollerindeki tutulum paterni

genelde sinsi ve belirsiz olsa da bizim serimizde başlangıç yakınma ve bulguları belirlenebilmiştir. Hastalarımızın %75'i başlangıçta motor bozuklukla başvurmuştur. Bu PPMS'li hastaların önemli bir kısmının monosemptomatik miyelopatiye sahip olduğunu gösteren diğer çalışmalarla uygunluk göstermektedir<sup>(3,5)</sup>. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi optik nevrit PPMS'de nadirdir. Bununla birlikte progresif görme kaybı PPMS tanısını dışlatmamalıdır.

Primer progresif MS'de prognoz sekonder progresyon gösteren MS hastalarından daha kötüdür. Weinshenker ve arkadaşlarının 1989'da bildirdikleri geniş seride PPMS'lilerin EDSS skorunun 6'ya ve 8'e ulaşma süreleri sırasıyla 15 ve 46.4 yıl olarak bulunmuştur<sup>(16)</sup>. Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da elde edilmiştir<sup>(1,2)</sup>. Bizim çalışmamızda EDSS skorunun 6'ya ulaşma süresi diğer çalışmalardan biraz daha kısa gibi görünmektedir. Çalışmamız, geçmiş çalışmalarda üzerinde vurgu yapılmayan bir bulgu olarak, PPMS'de EDSS skorunun 6'ya ulaşma süresinin kadınlarda erkeklerden daha kısa olduğunu göstermektedir. Erkek PPMS'lilere göre daha geç yaşta hastalık başlangıcına sahip olan kadın PPMS popülasyonunun, erkek popülasyonuna göre yüksek özürlülüğe daha erken ulaşmaları dikkat çekicidir. Kadın hasta grubunda hastalık daha geç başlamakta ancak ağır özürlülüğe daha kısa sürede ulaşmaktadır. Bu bulgu, RRMS'de saptanana benzer biçimde geç başlayan olgularda prognozun daha kötü olması ile uyumludur.

Sonuç olarak, PPMS klinik özellikleriyle diğer MS formlarından farklılık göstermektedir. Hastalık daha geç başlamakta, RRMS'den farklı olarak kadın egemenliği göstermemekte ve ağır özürlülüğe daha erken ulaşmaktadır. Sunulan çalışmada göze çarpan bir özellik olarak kadınlarda PPMS erkeklere göre daha geç başlamasına karşın yüksek EDSS değerleri ile ortaya konulan ağır özürlülüğe daha erken ulaşmaktadır. Bu bulgunun nedeni açık değildir ve olasılıkla PPMS'nin farklı özelliklerinin bir yansımasıdır. Bu çalışma PPMS'nin klinik özelliklerine odaklanan bir çalışma olmakla birlikte hastalığın diğer MS formlarından ayrımı klinik ile sınırlı değildir. MRG, uyarılmış potansiyeller, BOS bulguları başta olmak üzere diğer paraklinik özelliklerin incelendiği yeni çalışmaların planlanması, PPMS'nin doğasının aydınlatılması ve diğer MS formlarından ayrımının belirlenmesine daha fazla ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bashir K, Whitaker JN. Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology*.1999;53:765-771.
2. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*.1999;122:625-639.
3. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*.1997;120:1085-1096.
4. Wolinsky JS, the PROMiSe Study Group. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*.2003;206:145-152.
5. Andersson PB, Waubant E, Gee L, et al. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol*.1999;56:1138-1142.
6. Rudick R. Mechanisms of disability progression in primary progressive multiple sclerosis: are they different from secondary progressive multiple sclerosis? *Mult Scler*.2003;9:210-212.
7. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*.1991;29:53-62.
8. Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance study. *BMJ*.1990;300:631-634.
9. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, et al. Brain atrophy in clinical early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*.2002;125:327-337.
10. Luks TL, Goodkin DE, Nelson SJ, et al. A longitudinal study of ventricular volume in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*.2000;6:332-337.
11. Rudick RA, Fisher, Lee J-C, et al. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*.1999;53:1698-1704.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*.1983;33:1444-1452.
13. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*.1965;122:522-568.
14. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*.2000;47:831-835.
15. Vukusic S, Confavreux C. Primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*.2003;206:153-155.
16. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographical based study. 1. Clinical course and disability. *Brain*.1989;112:133-146.
17. 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;50:121-127.
18. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*.1980;103:281-300.
19. Stevenson VL, Miller DH, Leary SM, et al. One year follow-up study of primary progressive multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand*.1992;85:212-218.