

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PRİMER PROGRESİF MULTİPL SKLEROZLU  
HASTALARDA SPASTİN (SPG4) VE PARAPLEJİN  
(SPG7) GEN MUTASYONLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Burak ÇOPUROĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA - 2021**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PRİMER PROGRESİF MULTİPL SKLEROZLU  
HASTALARDA SPASTİN (SPG4) VE PARAPLEJİN  
(SPG7) GEN MUTASYONLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr.Burak ÇOPUROĞLU

TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr.Ali Ulvi UCA

KONYA - 2021

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitim sürecimde büyük yardım ve katkıları olan değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Ali Ulvi UCA' ya

Usta- çırak ilişkisi üzerine kurulu güzide doktorluk mesleğindeki uzmanlık eğitimimin her aşamasında önemli katkı ve destekleri olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Orhan DEMİR, Prof. Dr. Muazzez Betigül YÜRÜTEN ÇORBACIOĞLU, Prof. Dr. Bülent Oğuz GENÇ, Prof. Dr. Figen GÜNEY, Prof. Dr. Emine GENÇ, Prof. Dr. Osman Serhat TOKGÖZ, Doç. Dr. Hasan Hüseyin KOZAK, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ALTAŞ' a ve eğitim sürecimin henüz başında aramızdan ayrılan ama birlikte çalıştığımız kısa süre içerisinde bile bana katkısı büyük olan rahmetli Prof. Dr. Zehra AKPINAR' a

Uzmanlık tezimde emekleri olan Genetik Anabilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Mahmut Selman YILDIRIM, Doç. Dr. Ayşegül ZAMANİ ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Uzmanlık eğitim sürecinde birlikte görev aldığımız, iş arkadaşlığının ötesinde dostluklar kurduğumuz, bu süreçte aramızdan uzman olarak ayrılan ve şu an asistanlık eğitimine devam etmekte olan tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Nöroloji kliniğinde gece gündüz birlikte emek verdiğimiz hemşire, hasta bakım personeli, sekreter, EEG ve EMG teknisyeni ve temizlik personeli olan çalışma arkadaşlarıma,

Ve hayatımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık tez sürecimde de maddi ve manevi destekleri her daim benimle birlikte olan sevgili annem, babam ve kardeşime sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Burak ÇOPUROĞLU

KONYA-2021

## ÖZET

### **Primer progresif multipl sklerozlu hastalarda spastin (spg4) ve paraplejin (spg7) gen mutasyonlarının değerlendirilmesi**

**Dr.Burak ÇOPUROĞLU**

**UZMANLIK TEZİ/ KONYA, 2021**

**AMAÇ:** Primer progresif multipl skleroz (PPMS) klinik olarak herediter spastik parapleji (HSP), kalıtsal lökodistrofi ve mitokondriyal hastalıklar gibi nörodejeneratif bozukluklarla örtüşebilen, yavaş ilerleyen uzun trakt disfonksiyonunun klinik belirtileri ile kendini gösteren bir MS formudur. Bazı MS vakalarında immün sistem aracılı mekanizmalardan bağımsız olarak ilerleyici engelliliğe katkıda bulunabilecek patojenik genler tanımlanmıştır. Literatürde birkaç olgu sunumunda HSP' ye neden olan bazı gen mutasyonlarının PPMS hastalarında tespit edilmesi ve PPMS ile HSP' de uzun traktlarda benzer aksonal kayıp profilinin olması bu iki hastalık arasında patogenetik bir ilişki olduğu fikrinin yaygınlaşmasına sebep olmuştur. HSP genlerinin; PPMS' e olan duyarlılığını ve hastalık şiddeti üzerindeki rolünü belirlemek ve spastik parapleji kliniğine yol açan motor yollar üzerinde olası etkilerini açıklamak amacıyla bir PPMS kohortunda spastin (SPG4) ve paraplejin (SPG7) gen mutasyonlarının taramasını amaçladık

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ve MS polikliniğinde takipli, 18 yaş üstü kadın ve erkeklerden oluşan toplam 25 PPMS' li hasta üzerinde gerçekleştirildi. Spastik paraparezi kliniği olan (n=16) ve olmayan (n=9) PPMS hastalarının kan numunelerinden DNA'lar izole edildi. Elde edilen pürifiye DNA'lardan SPG4 ve SPG7 genleri, tüm ekzon ve intronları içerecek şekilde dizildi. Analiz sonucu saptanan varyasyonlar, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarında "IGV 2.8.6" uygulaması kullanılarak okuma parametrelerinin uygunluğu açısından değerlendirildi. "gnomAD" veritabanı ile popülasyonlardaki varyant frekansları, bu varyantların homozigot biçimde bireylerde bulunma sayıları incelendi. Saptanan varyantlardan yalnızca klinik ile ilişkilendirilebilecek olan patojenik ve olası patojenik varyantların raporlanması uygun görüldü.

**BULGULAR:** Hem spastik paraparezi kliniğine sahip olan hem de olmayan PPMS' li iki grubun genotiplenmesinde, HSP' nin patogenezinde yer alan genler (SPG4-SPG7) bakımından patojenik ve olası patojenik varyant izlenmedi.

**SONUÇ:** Hasta gruplarında SPG4 ve SPG7 genlerinin PPMS patogenezi ve klinik seyrinde rol aldığını önermek için herhangi bir kanıt bulunamadı. Buna rağmen, MS' e duyarlılık ve MS seyrini değiştirmede bu genlerin minör etkilerinin ne olduğu konusu ise dışlanamaz görünmektedir. MS' deki progresyonda aksonal kaybın önemli olduğu ve geri döndürülemez klinik sakatlığın bu tür aksonal kayıpla ilişkili olduğu göz önüne alındığında, aksonal bütünlüğün korunmasında yer alan genlerin MS ile ilişkili varyantlarını taramak daima ilgi çekici olacaktır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Spastin, Paraplejin, Multipl skleroz, Herediter spastik parapleji

Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri - 201518030

## ABSTRACT

### **Evaluation of spastin (spg4) and paraplegine (spg7) gene mutations in patients with primary progressive multiple sclerosis**

**Dr.Burak OPUROĞLU**

**MASTER THESIS / KONYA –2021**

**BACKGROUND:** Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) is a form of MS that manifests clinically with clinical manifestations of slowly progressive long tract dysfunction that may overlap with neurodegenerative disorders such as hereditary spastic paraplegia (HSP), hereditary leukodystrophy, and mitochondrial diseases. Pathogenic genes have been identified that may contribute to progressive disability independent of immune-mediated mechanisms in some MS cases. The detection of some gene mutations causing HSP in PPMS patients in a few case reports in the literature and the similar axonal loss profile in long tracts in PPMS and HSP have led to the idea that there is a pathogenetic relationship between these two diseases. We aimed to screen for spastin (SPG4) and paraplegia (SPG7) gene mutations in a PPMS cohort to determine the role of HSP genes on susceptibility to PPMS, disease severity, and to explain the possibility of their effects on motor pathways leading to spastic paraparesis.

**METHOD:** The study was carried out on 25 patients with PPMS, consisting of men and women over the age of 18, who were followed up in the Neurology and MS outpatient clinic of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital. DNAs were isolated from blood samples of PPMS patients with (n=16) and without (n=9) spastic paraparesis clinic. SPG4 and SPG7 genes from the obtained purified DNAs were sequenced to include all exons and introns. The variations detected as a result of the analysis were evaluated in terms of the suitability of the reading parameters using the "IGV 2.8.6" application in the laboratory of the Department of Medical Genetics. The frequencies of variants in populations and the number of homozygous variants in individuals were analyzed with the "gnomAD" database. Among the detected variants, it was deemed appropriate to report only pathogenic and possibly pathogenic variants that could be clinically associated.

**RESULTS:** In the genotyping of the two groups with PPMS, both with and without spastic paraparesis, no pathogenic or possibly pathogenic variant was observed in terms of genes (SPG4-SPG7) involved in the pathogenesis of HSP.

**CONCLUSION:** No evidence was found to suggest that the SPG4 and SPG7 genes are involved in the pathogenesis and clinical course of PPMS in the patient groups. However, the minor effects of these genes in changing the susceptibility and course of MS cannot be excluded. Given that axonal loss is important in progression in MS and irreversible clinical disability is associated with such axonal loss, it will always be of interest to screen for MS-associated variants of genes involved in maintaining axonal integrity.

**KEYWORDS:** Spastin, Paraplegin, Multiple sclerosis, Hereditary spastic paraplegia



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Multipl Skleroz.....	2
2.1.1. Tanımı.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Risk Faktörleri.....	3
2.1.3.1 Genetik.....	3
2.1.3.2. Çevresel Faktörler.....	4
2.1.3.2.1. Viral Enfeksiyonlar.....	4
2.1.3.2.2. Coğrafi Faktörler.....	5
2.1.3.2.3. Güneş ışığı ve D vitamini.....	5
2.1.3.2.4. Diğer Faktörler.....	6
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.5. Tanı.....	7
2.1.6. Tedavi.....	10
2.1.7. MS Preklinik ve Klinik Tipleri.....	11
2.2. Klinik İzole Sendrom.....	12
2.3. Radyolojik İzole Sendrom.....	12
2.4. Relapsing- Remitting Multipl Skleroz.....	13
2.5. Sekonder Progresif Multipl Skleroz.....	13

2.6. Primer Progresif Multipl Skleroz.....	14
2.6.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	14
2.6.2. Genetik .....	15
2.6.3. Klinik bulgular .....	16
2.6.4. Tanı.....	17
2.6.5. Ayırıcı Tanı.....	17
2.6.6. Tedavi.....	19
2.7. Herediter Spastik Parapleji.....	19
2.7.1. Tanım ve Genel Bilgiler.....	19
2.7.2. Epidemiyoloji.....	20
2.7.3. Patofizyoloji.....	20
2.7.4. Klinik Bulgular.....	20
2.7.5. Tanı.....	21
2.7.6 Ayırıcı Tanı.....	23
2.7.7. Tedavi.....	23
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
3.1. Katılımcı Seçimi.....	24
3.1.1. Dahil edilme Kriterleri.....	25
3.1.2. Dışlanma Kriterleri.....	26
3.2. Kullanılan Yöntemler.....	26
3.2.1. DNA İzolasyonu.....	26
3.2.2. Kalıp Hazırlama.....	26
3.2.3. Yeni Nesil Dizileme.....	26
3.2.4. Veri Analizi.....	26
3.3. İstatistiksel Analiz.....	27
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>39</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları.....	8
Tablo 2. McDonald 2001,2005 ve 2010 kriterleri .....	9
Tablo 3. RRMS ve PPMS 'in karşılaştırmalı olarak özellikleri.....	15
Tablo 4. Progresif spastik paraplejinin ayırıcı tanısı.....	18
Tablo 5. Çalışmaya alınan tüm PPMS hastalarına ilişkin klinik, demografik ve genetik verileri.....	25
Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2 PPMS hastalarının demografik, klinik ve genetik verilerin karşılaştırmalı istatistikî analizleri.....	29
Şekil 1. Çalışmaya dahil edilmiş olan SPG4 ve SPG7 genlerinin 20x derinlikte gen kapsamı oranlarının görüntüsü.....	30
Şekil 2. SPG7 geninde izlenmiş olan c.1032 C>T varyantının IgV 2.8.6. uygulamasındaki görüntüsü, okuma kalitesi parametreleri ile birlikte.....	30
Şekil 3. SPG7 geni c.1032 C>T (rs116319889) varyantının gnomAD (The Genome Aggregation Database) veritabanı üzerinde belirtilmiş olan toplum frekansı değerleri ve homozigot birey sayısı.....	31
Şekil 4. SPG7 geni c1032. C>T sinonim varyantının Varsome (A) ve Franklin (B) veritabanlarına ait ACMG sınıflaması görüntüsü.....	31-32

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACMG: Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Topluluğu

ALS: Amyotrofik lateral skleroz

BOS: Beyin omurilik sıvısı

DMT: Hastalığı modifiye edici tedavi

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EBV: Epstein-Barr virüsü

Gd: Gadolinyum

HSP: Herediter Spastik Parapleji

HTLV-1: İnsan T lenfotropik virüsüne karşı antikorlar – 1

IgG: Immunglobulin G

IgV: Integrative Genomics Viewer

KBB: Kan beyin bariyeri

KİS: Klinik izole sendrom

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multipl Skleroz

OKB: Oligoklonal band

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

RİS: Radyolojik izole sendrom

RRMS: Relapsing- Remitting Multipl Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

SPG: Spastic paraplegia

SPG4: Spastin geni

SPG7: Paraplejin geni

VZV: Varisella zoster virüsü

VEP: Görsel uyandırılmış potansiyeller

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), etiyojisi kısmen anlaşılan, genetik ve çevresel faktörlerin etkilemesi ile ortaya çıktığı düşünülen merkezi sinir sistemini etkileyen enflamatuvar bir otoimmün demiyelinizan hastalıktır [1, 2]. Sekiz hastanın bir tanesinde aile öyküsü olması, MS duyarlılığında genetik etki olduğunu göstermektedir [3]. Kapsamlı genom boyu birliktelik çalışmaları ile MS duyarlılığı ile ilişkili 150' den fazla tek nükleotid polimorfizmini tanımlanmıştır [4].

Primer progresif MS (PPMS), hastalığın relapsing-remitting formunun (RRMS) aksine ataklar gözlenmeyen, hastalık başlangıcından sonra ilerleyici sakatlık birikimi ile karakterize nadir görülen bir MS formudur [5]. Araştırmalar değişiklik gösterse de tüm MS hastalarının % 5-15' ini PPMS hastaları oluşturmaktadır [6]. PPMS, hastalığı modifiye edici tedavilere zayıf yanıtı ve nörodejeneratif bozuklukları andıran kötü klinik seyri nedeniyle bakım gerektiren nörolojik hastalıklar içerisinde yer almaktadır [7]. RRMS ile karşılaştırıldığında PPMS hastalarının başlangıç yaşı ileridir, erkekler ve kadınlar eşit oranda etkilenmekte olup, en sık görülen klinik tablo progresif spastik paraparezi ve yürüme zorluğudur [6, 8].

PPMS mendeliyan geçiş gösteren bazı nörolojik hastalıklar ile benzer klinik belirtiler göstermektedir, bu genetik hastalıklar içinde herediter spastik parapleji (HSP), kalıtsal lökodistrofiler ve mitokondriyal hastalıklar vardır [9]. Yapılan geniş çaplı bir tüm genom dizileme (WES) çalışması RRMS ve PPMS arasındaki genetik farklılıkları ve klinik tabloda izlenen fenokopiyi ortaya çıkarmıştır [9].

Bazı MS vakalarında immün sistem aracılı mekanizmalardan bağımsız olarak ilerleyici engelliliğe katkıda bulunabilecek patojenik genler tanımlanmıştır. Literatürde birkaç olgu sunumunda HSP' ye neden olan bazı gen mutasyonlarının PPMS hastalarında tespit edilmiş olması ve PPMS ile HSP'de uzun traktlarda benzer aksonal kayıp profilinin olması bu iki hastalık arasında patogenetik bir ilişki olduğu fikrinin yaygınlaşmasına sebep olmuştur. HSP genlerinin; PPMS' e olan duyarlılığını ve hastalık şiddeti üzerindeki rolünü belirlemek ve spastik parapleji kliniğine yol açan motor yollar üzerinde olası etkilerini açıklamak amacıyla bir PPMS kohortunda spastin (SPG4) ve paraplejin (SPG7) gen mutasyonlarının taramasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Multipl Skleroz

#### 2.1.1. Tanım

MS, merkezi sinir sisteminin immün aracılı olan inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır [10]. MS, patolojik olarak oligodendrosit kaybı ve astroglial skarla birlikte multifokal demiyelinizasyon alanları ile karakterizedir [11].

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

Merkezi sinir sistemi bozuklukları arasında MS, genç erişkinlerde kalıcı sakatlığın travma dışındaki en sık nedenidir [12, 13]. Kadınlarda, erkeklerden daha fazla görülür. 28 epidemiyolojik çalışmanın sistematik bir incelemesinde, 1955'ten 2000'e, MS insidansının tahmini kadın / erkek oranının 1,4: 1'den 2,3: 1'e yükseldiği görülmüştür [14]. Bunun nedeni bilinmemektedir [15]. Girit'te yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, 1980'den beri olan kadınlarda MS insidansındaki artışın, kırsal alanlardan kentsel alanlara bir nüfus kayması ile eşzamanlı olduğu görüldü; bu çalışma kentleşmeye eşlik eden çevresel faktörlerin MS gelişimini tetikleyebileceğini belirtti [16].

MS başlangıç yaşı çeşitli çalışmalarda 28 ila 31 arasında değişmektedir; klinik olarak hastalık genellikle 15 ile 45 yaşları arasında belirgin hale gelir, klinik başlangıç nadiren yaşamın ilk yıllarında veya yedinci on yılda ortaya çıkar [17]. Ortalama başlangıç yaşı, kadınlarda erkeklere göre birkaç yıl daha erkendir [13]. RRMS, ortalama 25 ile 29 yaşları arasında ortaya çıkarak daha erken bir başlangıca sahiptir; RRMS, 40 ile 49 yaşları arasında sekonder progresif MS (SPMS) 'e dönüşebilir [17]. PPMS' in ortalama başlangıç yaşı ise 39 ila 41'dir.

MS' in dünyanın farklı coğrafi bölgelerindeki prevalansında farklılıklar mevcuttur [18]. En sık olduğu bölge Kuzey Amerika (140/100.000) ve Avrupa (108/100.000) iken en az olarak da Doğu Asya (2.2/100.000) ve Sahra altı Afrika'da (2.1/100.000) görülmektedir [18]. Uluslararası MS fedarasyonu tarafından 2008'de 30/100.000 olan median global MS prevalansının 2013 yılında 33/100.000'e geldiği açıklanmıştır [18]. Başka bir çalışmada ABD'de 400.000, dünya genelinde ise 2.1 milyon kişinin MS hastası olduğu ifade edilmiştir [19].

### 2.1.3 Risk Faktörleri

#### 2.1.3.1 Genetik

Çeşitli çalışmalarda MS ile ilişkili olan 200'den fazla polimorfizm tespit edilmiştir [20]. En güçlü ilişki ise Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) belirli sınıf I ve sınıf II alelleri ile, özellikle de HLA-DRB1 lokusu ile saptanmıştır [21-26]. Artan kanıtlar, MS riskinin MHC dışındaki bazı genlerle de ilişkili olduğunu göstermektedir (örneğin; CD6, CLEC16A, IL2RA, IL7R, IRF8 ve TNFRSF1A) [4, 24, 25, 27, 28]. Bunlara ilaveten IL7R genindeki polimorfizmlerin de MS riskini artırabildiği görülmüştür [22, 29, 30].

HLA-DRB1 allellerinin hepsinin olmasa da çoğunun promoter bölgesinde bulunan bir D vitamini yanıt elemanının (VDRE) varlığı, D vitaminindeki çevresel farklılıkların MS riskini etkilemek için HLA-DRB1 ile etkileşime girebileceğini düşündürmektedir [31]. 466 MS vakası ile 498 kontrolü karşılaştıran Avustralyalı Kafkasyalılar üzerinde yapılan bir çalışmada, MS geliştirme riski, HLA-DRB1 alel tipine ve promoter bölgesindeki ilişkili sekans varyasyonuna göre 10 kattan fazla farklılık gösterdi, olasılık oranları 0.28 ile 3.06 arasında değişiyordu [32]. MS prevalansının yüksek olduğu Sardunya'da yapılan bir çalışmada, Sardunyalılar' da MS riskiyle bağlantılı bazı HLA-DRB1 varyantları ile ilişkili VDRE' lerin genellikle mutasyona uğramış olduğu ve işlevsel olmadığı görüldü, bu sonuçlar, en azından Sardunya'da, D vitamininin, VDRE' nin aracılık ettiği HLA-DRB1 ekspresyonu üzerindeki etkisinin oldukça sınırlı olduğunu göstermektedir [33].

İkiz çalışmalarında, dizigotik ikiz çiftler için MS geliştirme riski kardeşleriyle aynı iken (yüzde 3 ila 5); monozigotik ikizler için risk en az yüzde 20'dir ve hatta yüzde 39'a yaklaşmaktadır [34]. Ailesel MS sıklığı farklı çalışmalarda yüzde 3 ile yüzde 23 arasında değişmektedir. MS' li 8205 Danimarkalı hastayı içeren iyi tasarlanmış bir popülasyon çalışması, MS' in yaşam boyu riskinin birinci derece akrabalar arasında (n = 19.615) yedi kat arttığını (% 95 CI 5.8-8.8) bulmuştur [35]. Birinci derece akrabalar için yaşam boyu risk, Danimarkalı kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla yüzde 0,5 ve 0,3' lük sporadik mutlak MS riskine ek olarak yüzde 2,5 (% 95 CI 2,0-3,2) idi. Danimarka nüfusunun sporadik MS riski oranları dünyanın en yüksekleri arasındadır [35].

Biriken veriler, MS duyarlılığının etkilenilen ebeveynin cinsiyetinden etkilendiğini göstermektedir [36-42]. Çalışmaların tümü olmasa da çoğunda MS duyarlılığının aşırı maternal kalıtımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [36, 40, 41]. Buna karşılık, MS'li

ebeveyn-çocuk çiftleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda da, babadan bulaşmanın anneden bulaşma ile aynı veya daha fazla olduğu görülmüştür [37-39]. Bu tutarsızlığın açıklaması net değildir, ancak hücre bölünmesi yoluyla iletilen epigenetik mekanizmalar (örn. DNA sekansını değiştirmeyen histon asetilasyonu ve DNA metilasyonu gibi DNA modifikasyonları) etkilenen bir ebeveyninden doğrudan iletimde yer alabilir [42].

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının boyutu arttıkça, MS duyarlılığında çok küçük artışlar sağlayan risk alellerini tespit etme yeteneği artar. Bir 2019 raporunda, MS riskiyle bağlantılı genetik varyantların sayısı 200' den fazla olarak bulunmuştur [20]. Bu varyantların kesin fonksiyonel etkileri çoğunlukla bilinmemekle birlikte immünolojik fonksiyonla ilişkili genlerin kodlama bölgelerinin aksine, düzenleyici olarak fazla temsil edilirler ve birçok varyant, diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir [2]. Örnek olarak, MS ve sistemik lupus eritematozus (SLE) prevalansının yüksek olduğu Sardunya'dan bir popülasyona odaklanan genom çapında bir ilişki çalışması verilebilir [43]. TNFSF13B genindeki, B hücre aktivasyon faktörünü (BAFF) kodlayan bir varyant, hem MS hem de SLE ile ilişkilendirilmiştir [43]. Düşünülen mekanizma, TNFSF13B varyantının daha yüksek çözünür BAFF üretimine neden olmasına ve bunun sonucunda humoral bağışıklığın artarak otoimmünite riskinin artmasına yol açmasıdır [43].

### **2.1.3.2. Çevresel Faktörler**

MS riskini belirlemede çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bunlar arasında viral enfeksiyonlar, coğrafi bölge ve doğum yeri, güneş ışığına maruz kalma ve D vitamini seviyeleri ve diğer bazı nedenler bulunur.

#### **2.1.3.2.1. Viral Enfeksiyonlar**

Literatür, MS için enfeksiyöz bir uyarının, bağışıklık sistemini aşılımadan gelen herhangi bir etkiden tetikleyici olarak daha fazla etkilediğini göstermektedir [44, 45]. Birçok virüs MS ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen [46], virüsleri doğrudan MS gelişimine bağlayan hiçbir spesifik kanıt bildirilmemiştir. Hepatit B aşısı ile olası ancak kanıtlanmamış bir bağlantı olmasına rağmen, hepatit B enfeksiyonu ile MS geliştirme veya kötüleştirme riski ile ilişkilendiren hiçbir kanıt mevcut değildir.

MS'in olası bir nedeni veya tetikleyicisi olarak enfeksiyöz mononükleozise neden olan Epstein-Barr virüsüne (EBV) dikkatleri çekmektedir [47-49]. 14 vaka kontrol ve kohort

çalışmasının bir meta-analizinde, MS riski enfeksiyöz mononükleozdan sonra artmıştır (bağıl risk 2.3,% 95 CI 1.7-3.0) [50].

Sitomegalovirüs enfeksiyonunun, biri pediatrik başlangıçlı, diğeri daha geniş bir başlangıç yelpazesine sahip MS'ye odaklanan iki vaka-kontrol çalışmasında MS'den korunma ile potansiyel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [51, 52]. İkinci çalışma, pediatrik başlangıçlı MS vakaları analizden çıkarıldığında negatif ilişkinin kalıcı olduğunu buldu ve bu da sitomegalovirüs enfeksiyonunun yetişkin başlangıçlı MS için de koruyucu olduğunu düşündürmüştür [52]. Bu ilişkinin nedensel mi yoksa suni mi olduğu açık değildir ve böyle bir enfeksiyonun nasıl koruyucu olacağı da kesin olarak bilinmemektedir.

Varisella zoster virüsü (VZV) de bazı çalışmalarda MS ile ilişkilendirilmiştir [53-55]. Bir vaka-kontrol çalışmasında, MS akut relapsları olan hastalardan alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde VZV' ye özdeş viral partiküller ve VZV DNA' sı bulundu [54]. Viral partiküller, remisyondaki MS vakalarından alınan BOS örneklerinde ve kontrol deneklerinden alınan örneklerde görülmedi buna ek olarak VZV DNA, remisyondaki hastaların çoğunda görülmedi [54]. Bu bulgular, VZV' nin MS ataklarına neden olabileceğini düşündürmektedir fakat bu konu hakkında ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **2.1.3.2.2. Coğrafi Faktörler**

MS prevalansındaki coğrafi farklılığın daha önce kısmen ırksal farklılıklarla açıklandığı düşünülüyordu; beyaz popülasyonlar, özellikle Kuzey Avrupa'dan olanlar en duyarlıyken, Asya, Afrika veya Amerikan Kızılderilileri en düşük riske sahip gibi görünürdü. Fakat Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan sonraki çalışmalar, siyah yetişkinlerde ve çocuklarda MS insidansının arttığını gösterdi ve bu durum ırksal duyarlılığın değişebileceğini düşündürdü [56-58].

Güneyden kuzeye artan MS prevalansı ile enlem ve MS prevalansı arasında iyi belgelenmiş bir ilişki vardır [14, 59].

#### **2.1.3.2.3. Güneş ışığı ve D vitamini**

MS ile enlem arasındaki olası ilişki için ileri sürülen bir açıklama da, güneş ışığına maruz kalmanın ultraviyole radyasyonun veya D vitamininin etkisi nedeniyle koruyucu olabileceği düşüncesidir [60]. Bir dizi çalışma, güneşe maruz kalma, ultraviyole radyasyona maruz kalma veya serum D vitamini seviyeleri ile MS riski veya prevalansı

arasında ters bir ilişki bulmuştur [61-68]. Yapılan başka bir çalışmada da MS' i düşündüren klinik izole sendromu olan 450' den fazla hastanın prospektif bir incelemesinde, ilk 12 ayda ölçülen serum 25-hidroksivitamin D düzeyleriyle, sonraki dört yıl içinde klinik olarak kesin MS' e dönüş riskleri, Manyetik rezonans görüntüleme (MR) yeni aktif lezyonların varlığı ve MS progresyonu ters orantılıydı [69].

#### **2.1.3.2.4. Diğer Faktörler**

Sigara, obezite, aşular ve hatta doğum ayı ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar ve yorumlar mevcuttur.

#### **2.1.4. Patogenezi**

MS'in karakteristik nöropatolojik özelliği, merkezi sinir sistemi içinde fokal demiyelinize plakların varlığı ve buna bağlı olarak değişken derecelerde inflamasyon ve gliozun yanı sıra aksonların kısmi korunmasıdır [70, 71]. Bu lezyonlar optik sinirler, spinal kord, beyin sapı, serebellum ve jukstakortikal ve periventriküler beyaz cevherde yer alma eğilimindedir [11]. Ek olarak, demiyelinize plaklar korpus kallozumda ve kortikal gri cevherde de bulunabilmektedir [72-74].

Geleneksel olarak fokal beyaz cevher lezyonlarının bir hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, MS patolojisinde Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) normal görülen beyaz ve gri cevher yapılarının da etkilendiği anlaşılmıştır [75]. MS' in relapsing ve progresif formlarında beyin hasarının patolojisi muhtemelen temelde farklı değildir. Bazı kanıtlar; PPMS' in de MS' in klinik spektrumunun bir parçası olduğunu ve SPMS' e dönüşen RRMS' ten patofizyolojik olarak farklı olmadığını göstermektedir [5, 76, 77].

MS, değişken klinik ve patolojik özelliklere sahip heterojen bir hastalıktır [78]. Patogenezi en yaygın kabul gören teori, otreaktif lenfositlerle karakterize, inflamatuvar, immün aracılı bir bozukluk olarak başlamasıdır [78, 79]. Daha sonra hastalıkta mikroglial aktivasyon ve kronik nörodejenerasyon hakim hale gelmektedir [10].

İnflamatuvar T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar tipik olarak biyopsilerde veya otopside MS lezyonlarının histopatolojik incelemesinde görülmektedir [80]. Miyelin reaktif T hücreleri MS plaklarında, BOS' ta ve MS' li hastaların periferik dolaşımında bulunmaktadır [81, 82]. Kısmen interlökin 23 ekspresyonunun aracılık ettiği T helper 17 tipi bağışıklık aktivasyonu aktif MS lezyonları ile ilişkilidir [83-85].

MS immünoopatogenezi T ve B hücrelerinin kompleks interaksyonu ile gelişmektedir. Patogenezi en temel olayın otoreaktif CD4+T lenfositlerinin aktivasyonu olduğu düşünülmektedir [86]. CD4+T hücrelerin yanında, CD8+T hücreler, gamma/delta T hücreler, farklı T hücre alt grupları (TH17 hücreler, CD4+, CD25+, regülatör T hücreler (Treg), natural-killer hücre (NK) hücreler), B hücreler, aktive dendritik hücreler (DH), mikroglia/makrofajlar immünoopatogenezi de almaktadır [87].

TH-17; TNF-alfa, IL-17, IL-6 üreterek, Treg' lerle beraber hastalık patogenezi ve inflamasyonun kontrolünde ve kan beyin bariyerinin (KBB) hasarlanmasında rol alır. T lenfositler viral peptid antijenleri ile kostimüle olur. Aktive olan otoreaktif T lenfositlerin yüzeyinde KBB endoteline tutunmalarını sağlayan yüzey adhesive molekülleri ekspresyon eder, T lenfositlerin ürettiği matrix metalloproteinazla KBB' ini bozarak aktive T lenfositlerin serebral parankime girmesini sağlar [86, 88].

Santral sinir sistemine geçen periferik aktive edilmiş otoreaktif T hücreler daha sonra beyin parankiminde otoantijenik peptitler ile karşılaştığında reaktif hale gelerek inflamasyon kaskadının tetiklenmesine yol açar. Bu durum sitokin ve kemokinlerin salınması, T hücrelerinin yanında monositler ve B hücreleri de dahil olmak üzere ek inflamatuvar hücrelerin katılması, miyelin hasarına yol açan mikroglia ve makrofajların sürekli aktivasyonu ile neticelenir [89, 90].

### **2.1.5. Tanı**

MS tanısındaki temel prensip, santral sinir sisteminin (SSS) içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır.

Hastanın kliniği santral sinir sisteminin (SSS) fokal veya multifokal demiyelinizasyonu düşündürdüğünde MS tanısı akıllara gelmelidir. Tipik olarak genç hastalarda; optik nörit, motor semptomlar, beyin sapı hasarı semptomları, spinal kord sendromu gibi bir veya birkaç santral sinir sistemi bölgesinin disfonksiyonu ile karakterizedir. MS' in en sık görülen başlangıç semptomları Tablo 1' de belirtilmiştir. Semptomlar genellikle saatler veya günler içerisinde ortaya çıkar ve ardından sonraki haftalar ila aylar içerisinde kademeli olarak geriler, ancak tamamen remisyon olmayabilir.

Semptomlar monofokal (tek bir lezyonla uyumlu) veya multifokal (birden fazla lezyonla uyumlu) olabilir.

Tablo 1. Hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları

<b>Motor güçsüzlük</b>	<u>%35</u>
<b>Optik nörit</b>	<u>%20</u>
<b>Parestezi</b>	<u>%20</u>
<b>Diplopi</b>	<u>%10</u>
<b>Vertigo</b>	<u>%5</u>
<b>Mesane problemleri</b>	<u>%5</u>
<b>Diğer</b>	<u>&lt;%5</u>

MS tanısı ayrıntılı bir anamnez ve muayene ile başlar. MS tanı kriterleri son 20 yıl içerisinde revize edilmiştir. İlk olarak 1965 Schumacher MS için tanı kriterlerini belirlemiştir [91]. Daha sonra 1983 yılında Poser ve arkadaşları da klinik olarak kesin MS, klinik olarak olası MS, laboratuvar olarak kesin MS, laboratuvar olarak olası MS şeklinde 4 farklı tanımları ileri sürmüştür; laboratuvar verileri de tanıda kendine yer bulmuştur. Temel laboratuvar kanıt BOS’ da oligoklonal band (OKB) varlığı olmakla birlikte MRG ve uyandırılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir [92].

2001 yılında ise McDonald ve arkadaşları tarafından oluşturulan McDonald kriterleri ile zaman ve mekanda yayılımı göstermek için MRG bulguları kullanılmaya başlanmış, uyandırılmış potansiyellerden görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir [93]. BOS bulgularının tanı için önemi devam etmiştir fakat sadece OKB pozitifliği değil immunglobulin G (IgG) indeks yüksekliği de tanıyı destekleyici BOS bulgusu olarak kabul edilmiştir [93]. Klinik olarak MS, olası MS ve MS dışı kategorilerine ayrılmıştır. Bu kriter sayesinde ilk ataktan sonra bile MS tanısı

koyma şansı oluşmuştur. McDonald kriterleri 2005 ve 2010 (Tablo 2) ve 2017 yıllarında revize edilmiştir. MS tanısında günümüzde halen McDonald kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 2. McDonald 2001,2005 ve 2010 kriterleri

	<u>Mekanda Yayılm</u>	<u>Zamanda Yayılm</u>
<b>McDonald 2001</b>	<p>Aşağıda tariflenen dört kriterin üçünün pozitif olması:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 gadolinyum pozitif (Gd) (+) lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon</li> <li>• <math>\geq 1</math> juxtakortikal lezyon</li> <li>• <math>\geq 3</math> periventriküler lezyon</li> <li>• <math>\geq 1</math> infratentoriyal lezyon</li> </ul> <p>Not: 1 spinal lezyon, beyin lezyonlarından birinin yerine geçer (spinal lezyon: <math>&gt; 3</math>mm, <math>&lt; 2</math> vertebra segment; enine kısmi spinal tutulum)</p>	<p>İlk klinik ataktan en az 3 ay sonraki kontrol MRG' da atakla ilişkisiz yerleşimli Gd (+) lezyon</p> <p>Bu MRG' da Gd (+) lezyon yoksa, en az 3 ay sonra yinelenen yeni MRG' da Gd (+) lezyon/yeni T2 lezyon saptanması</p> <p>MRG ilk atağı izleyen 3 ay içerisinde çekilmişse, ikincisi en az 3 ay sonra çekilmek üzere yukarıdaki MRG kriterlerine uyum</p>
<b>McDonald 2005</b>	<p>Aşağıda tariflenen dört kriterin üçünün pozitif olması</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Gd (+) lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon</li> <li>• <math>\geq 1</math> juxtakortikal lezyon</li> <li>• <math>\geq 3</math> periventriküler lezyon</li> <li>• <math>\geq 1</math> infratentoriyal lezyon ya da spinal kord lezyonu</li> </ul>	<p>İlk klinik ataktan 3 ay sonra çekilen MRG' da atakla ilişkisiz yerleşimli yeni Gd (+) lezyon ya da ilk MRG' dan bir ay sonra yinelenen MRG' da yeni T2 lezyon saptanması</p>
<b>McDonald 2010</b>	<p>Aşağıda tariflenen alanların iki ve daha fazlasında <math>\geq 1</math> lezyon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periventriküler</li> <li>• Juxtakortikal</li> <li>• Posterior fossa</li> <li>• Spinal kord</li> </ul>	<p>İlk MRG' dan sonra yapılan (süre kısıtlaması olmadan) takip MRG' larında yeni T2 lezyon saptanması</p>

2017 yılındaki revizyonda panel, 2010 kriterlerinin klinik ve araştırmalar bazında iyi bir temele oturduğuna karar vermiş ve majör bir değişiklik yapmamıştır. 2017 revizyonunda 2010'dan farklı olarak, MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar, jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiştir. Alanda yayılım kriterlerinde; infratentorial ve spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ek olarak, BOS' da OKB varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır. PPMS tanısında da lezyonların semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır [94].

McDonald tanı kriterleri, MS'de mekan ve zamanda lezyon yayılımının gösterilmesi için MRG' a gereksinim olduğunu göstermektedir [94]. MRG' ın mekânsal yayılımı göstermedeki duyarlılık ve özgülük oranları sırasıyla % 87 ve % 73'tür [95]. MRG 'da görülen lezyonların çoğu patolojik lezyondur [96]. MS' i düşündüren fokal MRG lezyonları tipik olarak periventriküler ve jukstakortikal bölgeler, korpus kallozum, infratentoryal bölgeler (özellikle pons ve serebellum) ve omurilik (özellikle de servikal segment) gibi spesifik beyaz cevher alanlarında bulunur [97]. MS lezyonları T2 sekans görüntülerde hiperintens görülmekle birlikte ileri dönemde T1 sekansında hipointens olarak bir karadelik izlenimi verir.

### 2.1.6. Tedavi

MS' in RRMS formu ataklarla ilerlemektedir ve tedaviler genelde bu form için yoğunlaşmıştır. Atak; 24 saatten uzun süren, inflamasyon ve demiyelinizasyon ile ortaya çıkan yeni nörolojik bulguların ortaya çıktığı kötüleşme dönemi olarak tanımlanmaktadır. Özellikle motor fonksiyon kaybına neden olan ve günlük yaşam aktivitelerini bozan ataklar tedavi edilmesi önem arz etmektedir. Atak tedavisinde metilprednizolon birinci tercih olmakla birlikte ACTH ve plazmaferez ve tedavileri de atağın seyrine göre dirençli olgularda tercih edilebilmektedir [98].

Klinik olarak kesin RRMS tanısı olan herkes, hastalığı modifiye edici tedaviye (Disease modifying therapies-DMT) başlamalıdır [99-101]. DMT' ler; infüzyon, oral ve enjekte edilebilir ilaçlar olarak uygulama yöntemine göre gruplandırılmaktadır. MS için infüzyon tedavileri arasında natalizumab, ocrelizumab ve alemtuzumab bulunmaktadır. Bu tedaviler hastalığın ileri dönemlerinde tercih edilmektedir. MS için oral tedaviler, dimetil fumarat, teriflunomid, fingolimod ve kladribini içermektedir. Enjekte edilebilir (kas içi ve

deri altı) formlar ise rekombinant insan interferon beta-1b, rekombinant insan interferon beta-1a, glatiramer asetat ve ofatumumab' tır. İnterferonlar ve glatiramer asetat, MS için en eski DMT 'lerdir ve bazen bu nedenle "platform" terapileri olarak adlandırılırlar. Ofatumumab, CD20' yi (normal B lenfositlerinin yüzeyinde ifade edilen bir protein) hedefleyen ve seçici B hücresi tükenmesine neden olan bir monoklonal antikordur, yakın zamanda ülkemize de gelmesi beklenmektedir. Sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışmaya, dolaylı çapraz araştırma karşılaştırmalarına, gözlemsel çalışmalara ve klinik deneyime dayanan mevcut kanıtlar; infüzyon DMT' lerinin (natalizumab, ocrelizumab ve alemtuzumab), enjekte edilebilir ofatumumabın ve oral kladribinin en yüksek etkililiğe, oral fingolimod ve oral dimetil fumarat tedavilerinin orta düzeyde bir etkililiğe, oral teriflunomid ve eski enjeksiyon DMT' lerin (interferonlar ve glatiramer asetat) ise en düşük etkililiğe sahip olduğunu göstermektedir [102-113].

DMT' nin tedavideki birincil hedefi, MS ataklarını engellemek, nörolojik bozukluk ve sakatlığın birikimini azaltmak ve beyin inflamasyon ve hasarını azaltmaktır [114].

Tedavide kullanılan ajanlar 3 basamak olarak değerlendirilmektedir:

- 1) Birinci basamak tedaviler: İnterferonlar, Glatiramer asetat, Teriflunamid, Dimetil fumarat
- 2) İkinci basamak tedaviler: Fingolimod, Natalizumab, Kladribin, Okrelizumab
- 3) Üçüncü basamak tedavi: Alemtuzumab ve İmmüsüpresif diğer ajanlar (Siklofosfamid, mitoksantron)

### **2.1.7. Preklinik Tipleri ve Klinik Tipleri**

MS' in seyrine göre RRMS, SPMS ve PPMS şeklinde üç kliniğe ayrılmıştır [5, 115]. Bunlara ek olarak klinik izole sendrom (KİS) ve radyolojik izole sendrom (RİS) olarak iki preklinik tipi mevcuttur.

## 2.2. Klinik İzole Sendrom

KİS, aşağıdaki özelliklerle karakterize olan ve MS' i düşündüren ilk klinik epizoddur [5, 94, 116].

- 1) Santral sinir sisteminde fokal veya multifokal inflamatuvar demiyelinizan bir olayı yansıtan semptomlar ve objektif bulgular ile prezente olan monofazik bir klinik epizottur.
- 2) İyileşme olsun veya olmasın, en az 24 saat süreyle akut veya subakut olarak gelişir.
- 3) Ateş veya enfeksiyon ile ilişkisizdir
- 4) Tipik bir MS atağına benzer fakat MS tanısı olmayan bir hastada ortaya çıkar.

Tipik klinik prezentasyonları [94, 117]:

- 1) Bulanık görme veya skotomdan oluşan ağrılı, monoküler görme kaybı ile ortaya çıkan tek taraflı optik nörit
- 2) İnternükleer oftalmoplejiye bağlı ağrısız diplopi (bazen iki taraflı) veya altıncı kranial sinir felci
- 3) Beyin sapı veya serebellar sendrom, örneğin yukarıda açıklanan diplopi, bakışla uyarılan nistagmuslu ataksi, baş dönmesi, yüz uyuşması veya paroksizmal dizartri veya vertigo atakları
- 4) Kısmi Brown-Sequard sendromu veya Lhermitte bulgusu dahil olmak üzere genellikle baskın duyuşsal semptomlara sahip olan kısmi transvers miyelit; diğer belirtiler arasında sfinkter semptomları, mesane tutulumu (örneğin idrar kaçırma) ve erektil disfonksiyon olabilir.

Semptomlar genellikle saatler ile günler arasında gelişir ve ardından sonraki haftalar ile aylar arasında kademeli olarak geriler, ancak tam remisyona olmayabilir. Belirtiler ve bulgular monofokal (tek bir lezyonla uyumlu) veya multifokal (birden fazla lezyonla uyumlu) olabilir. KİS, çoğu hastada MS' in öncüsü olarak düşünülür ve MS için tanı kriterleri daha az katı hale geldiğinden daha az hasta KİS tanısı almaktadır.

## 2.3.Radyolojik İzole Sendrom

RİS; herhangi bir MS öyküsü, semptomu veya belirtisi olmayan asemptomatik bir hastada merkezi sinir sistemi içindeki yerleşimi ve morfolojisine dayalı olarak MS' i yüksek oranda düşündüren ve insidental olarak saptanan beyin veya omurilik MRG

bulguları ile tanımlanır [118]. Genellikle MR görüntüsü; baş ağrısı veya travma gibi farklı bir durum sonucu için elde edilmiştir [119].

Bu hastalar MR görüntülemeleri ile takip edilmelidir. Spinal kord lezyonu olan, VEP anormallikleri olan veya MRG' de kontrast tutan lezyonu olan RİS' lerin MS' e dönme riski daha fazladır. RİS vakalarının yaklaşık üçte ikisinin sonraki MRG incelemeleri radyolojik bir ilerleme gösterir. Yaklaşık üçte biri de, iki ila beş yıllık bir ortalama takip süresi aralığına sahip kohortlarda KİS ve/veya MS' ye klinik bir dönüşüm gösterir. [118, 119].

#### **2.4. Relapsing- Remitting Multipl Skleroz**

RRMS, tam veya kısmi iyileşme ile sonuçlanan ataklar ile karakterizedir. Hastalık atakları arasında minimal hastalık ilerlemesi vardır, ancak ataklar hastada ciddi olabilen sakatlıklar bırakabilir. Bu ataklar için süre en az 24 saat olarak kabul edilmektedir fakat daha uzun da sürebilmektedir. RRMS, tüm MS hastalarının yaklaşık yüzde 85-90' lık kısmını oluşturur [120].

195 hastadan oluşan bir kohorttan ileriye dönük olarak toplanan verilerin analizi, erken RRMS' deki semptomatik demiyelinizan olayların aynı yerde (örn., omurilik, optik sinir, beyin sapı) tekrarlama eğiliminde olduğunu düşündürmektedir, bununla birlikte, nöksler, MS' in tipik klinik belirtilerinden herhangi biri ile ortaya çıkabilir [121].

RRMS hastaların bir kısmı hastalık seyirleri sırasında nörolojik fonksiyonlarının giderek kötüleşmesi ile birlikte yıllar içinde SPMS' e dönüşebilmektedir [5].

Hastalık modifiye edici ilaçlar RRMS tipindeki hastalarda daha etkin olarak kullanılmaktadır [122].

#### **2.5. Sekonder Progresif Multipl Skleroz**

SPMS; RRMS olarak başlayan sürecin zaman içerisinde ataktan bağımsız ve geri dönüşümsüz olarak yeti kaybına yol açtığı klinik olarak tanımlanmaktadır [123]. SPMS evresinde hiç atak olmayabilir veya progresif seyir üzerine ataklar eklenebilir [123].

Bununla birlikte, RRMS' in ne zaman SPMS 'e dönüştüğünü belirlemek için belirlenmiş bir kriter yoktur; SPMS tanısı geriye dönük olarak yapılmaktadır [5].

Genellikle bu süre hastalık başlangıcından 10 ila 20 yıl sonra gerçekleşir. Yapılan bir araştırmada MS' in ilk semptomlarından (KİS) SPMS gelişimine kadar geçen medyan süre 19 yıl iken, MS tanısından SPMS' e kadar geçen medyan süre 12 yıl olarak tespit edilmiştir [124].

## **2.6. Primer Progresif Multipl Skleroz**

### **2.6.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

PPMS, RRMS' de olduğunun aksine ataklar gözlenmeyen, hastalık başlangıcından sonra ilerleyici sakatlık birikimi ile karakterize nadir görülen bir MS formudur[5]. PPMS, DMT' lere zayıf yanıtı ve nörodejeneratif bozuklukları andıran kötü klinik seyri nedeniyle bakım gerektiren nörolojik hastalıklar içerisinde yer almaktadır [7]. MS hastalarının % 10-15'inde PPMS tablosu görülür. Çoğu hasta, Kuzey Amerika ve Avrupa gibi MS' in yaygın olduğu bölgelerde bulunmakla birlikte, dünyanın diğer yerlerinde de PPMS' li hastalar bildirilmiştir [125-129]. RRMS erkeklerde kadınlardan iki ila üç kat daha yaygındır; ancak, PPMS' de cinsiyet üstünlüğü yoktur [130]. PPMS ve RRMS' in özelliklerinin karşılaştırmalı şeklindeki hali Tablo.3 de özetlenmiştir.

Progresif MS klinik izlemine göre dört tipe ayrılmıştır;

- 1) Progresif ve aktif
- 2) Progresif ve aktif değil
- 3) Stabil ve aktif
- 4) Stabil ve aktif değil

Bu ayırımında klinik aktivite (atak şeklinde) veya MRG aktivitesi (yeni kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyon veya önceki T2 lezyonda büyüme) dikkate alınmıştır [131].

Tremlett ve arkadaşları, kesin MS tanısı olan ve uzunlamasına takip edilen Kanada, Britanya ve Kolombiya 'daki 2837 hastadan oluşan bir alt grupta PPMS' nin doğal seyrini tanımladılar buna göre 352 (% 12.4) hasta PPMS tanısı aldı, ortalama hastalık başlangıç yaşı 40 idi, hastaların % 53' ü (187) kadındı ve ortalama hastalık süresi 17 yıl olarak tespit edildi [127].

Tablo 3. RRMS ve PPMS 'in karşılaştırmalı olarak özellikleri

	RRMS	PPMS
<b>Prevalans</b>	% 85-90	%10-15
<b>Ortalama başlangıç yaşı</b>	30 yaş	40 yaş
<b>Kadın:Erkek oranı</b>	2-3:1	1:1
<b>Başvuru semptomu bölgeleri</b>	Optik sinir (% 25), beyin sapı (% 20) ve spinal kord (% 45, duyu> motor)	Spinal kord (% 80, motor > duyu), beyin sapı ve serebellum (% 15)
<b>MR' daki beyin lezyonu</b>	Orta	Küçük
<b>Gadolinyum tutan lezyonlar</b>	Yaygın	Seyrek
<b>Spinal kord lezyonu</b>	Sıklıkla	Sıklıkla
<b>BOS oligoklonal bant</b>	%90	%80
<b>Erken spinal kord atrofi</b>	Yok	Var
<b>Geç kortikal demiyelinizasyon</b>	Hafif	Belirgin

### 2.6.2. Genetik

Hem PPMS hem de RRMS' de benzer HLA ilişkileri bildirilmiştir ve her iki alt tip de MHC' nin kromozom 6 üzerindeki sınıf II bölgesinde DR2 haplotip DRB1 \* 1501 ile ilişkilidir, bu durum yakın zamanda 1339 aileden oluşan çok merkezli bir çalışmada doğrulanmıştır [132-135]. Haplotip ve hastalık şiddeti arasında net bir ilişki bulunamamıştır, ancak geniş bir ailesel MS araştırması RRMS' in başlangıcından veya bir

aşamasından sonra muhtemelen genetik olan ailesel faktörlerin, çevresel faktörlerden daha fazla olarak ilerleyici bir klinik olma olasılığını artırdığını bildirmiştir [136].

PPMS' li hastalarda başka gen ilişkileri bildirilmiştir, ancak bu tür raporlar genellikle izoledir ve MHC bölgesi dışında herhangi bir tutarlı genetik ilişki bildirilmemiştir [130]. PPMS 'li hastalarda T-hücresi proliferasyon geninin (IL7R) yetersiz ekspresyonu rapor edilmiştir fakat bu genin daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır [137].

Bunlara ilaveten 2020 yılında yayımlanan bir olgu sunumunda ailesinde HSP öyküsü olan bir PPMS' li hastada SPG4 gen mutasyonu tanımlandı [138]. Yine başka bir olgu sunumunda progresif spastik paraparezi ile takip edilen bir kadın hastanın PPMS ile takip edilen erkek kardeşine yapılan genetik test ile hastada SPG7 gen mutasyonu tespit edildi [139]. MS ile takip edilen ve aile öyküsünde; annesinde MS ve epilepsi, kız kardeşinde MS, teyzesinde HSP, teyzesinin oğlunda MS olan hastanın oğluna HSP tanısı konulduğu bunun üzerine hasta ve oğluna yapılan genetik analiz ile SPG4 gen mutasyonu tespit edildiği başka bir olgu sunumunda görüldü [140]. PPMS hastalarında SPG4 gen mutasyonuna ilk bakılan makale olarak da görülen başka bir olgu çalışmasında HSP aile öyküsü olan fakat ailenin hiç bir üyesinde MS olmayan iki kız kardeşin MS tanısı alması sonrası yapılan genetik incelemede kız kardeşlerde SPG4 geninin 10.ekzonunda mutasyon tespit edildi [141].

### **2.6.3. Klinik bulgular**

Progresif başlangıçlı MS yavaş gelişir, fonksiyonel bozukluklar aylar ve yıllar içinde istikrarlı bir şekilde artar ve - küçük dalgalanmalar dışında - tersine dönmez [130]. En yaygın görülen klinik progresif spastik paraparezidir. Motor kayıp ve sfinkter kontrol kaybı, duyuşal belirtilerden daha bariz görülmektedir fakat birçok hasta muayenede anormal duyuşal bulgulara sahiptir [130]. Ana semptomlar halsizlik, eklemlerde katılık, hantallık ile hareket bozukluğu ve genel olarak asimetric olan alt ekstremitelerin sürükleyerek yürünmesidir [130]. Ortak bir özellik de egzersize bağı gelişen yorgunluktur, hastalar ne kadar mesafe katederse o kadar yürümeleri zorlaşır ve dinlenmeleri gerekebilir. İdrar inkontinansı ve erektil disfonksiyon yaygın olarak görülür. Duyusal semptomlar arasında karıncalanma, uyuşma ve disestezi olabilir [130].

Muayenede; piramidal tipte motor defisit, derin tendon reflekslerinde artışla birlikte asimetric bir spastik paraparezi veya kuadriparezi görülür [130].

İkinci en yaygın klinik bulgu ise hastaların yaklaşık% 15' inde görülen belirgin serebellar özelliklere sahip ilerleyici bir ataksik sendromdur. Nadir bir prezentasyon da optik nöropatiye bağlı ilerleyici görme kaybıdır. Alt motor nöron bulguları bazen omurilik gri cevherinin tutulumu nedeniyle görülebilir fakat bu tür bir bulgu görüldüğü zaman diğer potansiyel tanılarının yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir [130]. PPMS' de bilişsel işlev ile ilgili yapılan bir araştırmada dikkat, çalışma belleği, sözel bellek, muhakeme ve sözel akıcılıkta bozulmalar olduğu bildirilmiştir [142].

#### **2.6.4. Tanı**

MRG, progresif başlangıçlı MS şüphesi olan hastalarda tanıya yönelik olarak en faydalı tetkiktir. Progresif spastik paraplejili hastalarda hem spinal MRG hem de beyin MRG çekilmelidir. Demyelinizasyon için tipik olan lezyonlar genellikle her iki yerde de görülür; bununla birlikte, beyin MRG' ı negatif olduğunda, omurilik lezyonları özel tanısal değere sahip olmaktadır [143]. Diğer MS formlarında olduğu gibi, lezyonlar için yaygın yerler periventriküler, jukstakortikal ve infratentoryal bölgedir [130].

McDonald kriterlerine göre; PPMS' i düşündüren ve sinsi bir nörolojik klinik progresyon gösteren ve başka bir tanı konulamayan hastalarda, klinik relapstan bağımsız olarak bir yıllık hastalık progresyon kanıtına (geriye dönük veya ileriye dönük olarak belirlenmiş) aşağıdaki üç kriterden en az iki tanesinin bulunması ile tanı konulmaktadır [144]. Bu kriterler; Periventriküler, kortikal veya jukstakortikal veya infratentoryal alanların bir veya daha fazlasında MS' e özgü bir veya daha fazla hiperintens T2 lezyonu, spinal kordda iki veya daha fazla hiperintens T2 lezyonu, BOS' da oligoklonal IgG bantları veya artmış IgG indeksi (BOS IgG: serum IgG / BOS albümini: serum albümini) veya her ikisidir [144].

#### **2.6.5. Ayırıcı Tanı**

Ayırıcı tanıda hastanın yaşı, aile öyküsü ve hatta yaşadığı coğrafya bile dikkate alınmalıdır. Alt ekstremitelerde spastisite ve pleji ile giden hastalıklar Tablo 4.' de gösterilmiştir [130].

Tablo 4. Progresif spastik paraplejinin ayırıcı tanısı

<b>Kord kompresyonu</b>	Servikal spondiloz Tümör
<b>Hereditör</b>	Hereditör Spastik Parapleji Friedreich ataksisi Lökodistrofiler
<b>Metabolik</b>	B12 eksikliği Fenilketonüri Bakır eksikliği
<b>İnflamatuvar</b>	Nörosarkoidoz SSS vaskülit
<b>Enfeksiyon</b>	HTLV-1 (İnsan T lenfotropik virüsü-1) Sifiliz HIV Bruselloz
<b>Dejeneratif</b>	Motor nöron hastalığı
<b>Toksik</b>	Nitrik oksit
<b>Vasküler</b>	Dural arteriyovenöz malformasyon CADASIL
<b>Paraneoplastik</b>	

## 2.6.6. Tedavi

PPMS tedavisinde etkinliği gösterilen ve onay alabilmiş olan tek ilaç ocrelizumab'dır ve ocrelizumab'ın özürllülük progresyonu riskini % 24 azalttığı bildirilmiştir [145]. Ocrelizumab, B hücresi üzerine etkili bir rekombinant insan anti-CD20 monoklonal antikorudur.

## 2.7. Herediter Spastik Parapleji

### 2.7.1. Tanım ve Genel Bilgiler

HSP, kortikospinal yolların progresif dejenerasyonu ile karakterize olan bir grup ailesel hastalığı ifade eder. Klinik olarak alt ekstremitte spastisitesi ve güçsüzlüğü ile karşımıza çıkar.

Ailesel spastik parapleji olarak da adlandırılan HSP, başlangıçta, 19. yüzyılın sonlarında spastik paraplejinin temel özelliklerini bağımsız olarak tanımlayan iki hekime verilen bir isim olan Strumpell-Lorrain hastalığı olarak adlandırıldı. Zaman içerisinde HSP' nin tek bir hastalık olmadığı, ancak genel olarak örtüşen klinik özelliklerle sonuçlanan genetik olarak heterojen bir hastalıklar grubu olduğu ortaya çıkmıştır.

HSP' ler, tek klinik bulgusu mesane tutulumu ile birlikte olan spastik parapleji ise klinik olarak "saf" formlara ve ek nörolojik veya sistemik anormallikler var ise "kompleks" formlara ayrılır. Genetik öncesi dönemde, HSP ' yi başlangıç yaşına, spastisite derecesine ve progresyon oranına göre sınıflandırmak için denemelerde bulunuldu [146]. Günümüzde artık, HSP' nin sınıflandırılması, özellikle aynı genetik kusuru barındıran aynı aile içindeki HSP' nin fenotipik heterojenliği göz önüne alındığında, giderek artan bir şekilde genetiğe dayanmaktadır.

HSP' ler arasında otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağılı formlar bulunur. HSP' de Otozomal ve X' e bağılı geçiş için 39 lokus ve 16 gen bildirilmiştir [147]. Genetik lokuslar SPG (SPastic parapleGia) olarak adlandırılır ve sırayla SPG1, SPG2, SPG3 vb. olarak numaralandırılır. SPG' lerin numaralandırılması, genetik aktarım mekanizmasına değil de lokus keşif sırasına göre yapılmaktadır [148]. Klinik sınıflandırmanın (saf veya kompleks) genetik sınıflandırma (SPG tipi) ile korelasyonu uyumlu değildir ve bazı genetik HSP türleri hem saf hem de kompleks fenotiplerle ilişkisi mevcuttur [149].

### 2.7.2. Epidemiyoloji

HSP nadir bir hastalıktır, prevalansı çeşitli araştırmalarda 100.000' de yaklaşık 1 ila 10 arasında değişmektedir [149-151] .Başlangıç yaşı değişkendir ve yenidoğanlardan yaşlı yetişkinlere kadar değişiklik gösterir.

### 2.7.3. Patofizyoloji

HSP 'ler genetik olarak çeşitli olmakla birlikte, patofizyolojik olarak kortikospinal yol aksonlarının ve fasciculus gracilis' teki dorsal kolon aksonlarının dejenerasyonu ile klinik oluşturmaktadır [149, 150]. HSP öncelikli olarak spinal kord aksonlarının uzun traktuslarının bir patolojisi olarak düşünülse de bir çok HSP tipinin nöropatolojisinde serebellum ve korpus kallozumdaki daha kısa aksonların anormallikleri, alt motor nöronlar, periferik sinirler ve miyelin dahil olmak üzere merkezi ve periferik sinir sisteminin ek bileşenleri de yer almaktadır. Laboratuvar ve genetik çalışmalar; hücre içi trafiğinde bozulma, nükleotid metabolizması, sinaps oluşumu ve akson gelişimi, aksonal taşıma, mitokondriyal fonksiyon ve miyelin tamiri ve oluşumu dahil olmak üzere HSP için çeşitli moleküler nedenler olduğunu göstermektedir [148-150, 152].

### 2.7.4. Klinik Bulgular

HSP genellikle; alt ekstremité güçsüzlüğü ve genellikle simetrik olan spastisitenin neden olduğu yürüyüş bozukluğunun yanı sıra, canlı derin tendon refleksleri ve ekstansör plantar (yani Babinski) yanıt gibi diğer kortikospinal yol hasarı belirtileri ile kendini gösterir. Yürüme gücüğü hafiften şiddetliye kadar değişken klinikte olabilmektedir. Buna ilaveten, duysal şikayetler genellikle minimal olsa da, distal olarak azalan vibrasyon duysusu ile bacaklarda hafif dorsal kolon bozukluğu görülebilmektedir[153]. Mesane disfonksiyonu HSP' de nispeten yaygındır, ek olarak pes kavus ve çomak parmak da görülebilir.

Saf HSP tiplerinde semptomlar, spinal kordun uzun yollarının tutulumu ile sınırlıdır. Konuşma etkilenmez, bulber sinirlerde etkilenme veya kollarda güçsüzlük olmaz.

Kompleks HSP tiplerinde paraplejiye ek nörolojik veya sistemik bozukluklarla meydana gelir. Bunlar spastik paraplejiye ek olarak periferik nöropati, distal amyotrofi, mental retardasyon, demans, MRG beyin anormallikleri, ataksi, ekstrapiramidal semptomlar, görme kaybı, işitme kaybı, iskelet anomalileri ve disformik özellikler, epilepsi veya dizartridir [149, 154].

Genetik geçiş olarak otozomal dominant, otozomal resesif ve X e bağlı olarak meydana gelen mutasyonlar içerisinde her SPG mutasyonunun ait olduğu genetik geçiş modeli de farklıdır. Bu doğrultu da araştırmamıza konu olan SPG4 ve SPG7 mutasyonlarının klinik bilgilerinden bahsedilecektir.

SPG4; otozomal dominant geçişe sahiptir ve otozomal dominant HSP' nin en yaygın görülen şeklidir [149, 150]. Tipik olarak saf HSP fenotipi ile karakterizedir. Ortalama başlangıç yaşı 34' tür [155], fakat tamamlanmamış penetrasyon nedeniyle doğumdan sekizinci dekata kadar uzanan bir aralıktaki farklılık göstermektedir [153]. Diğer birçok saf HSP formunda olduğu gibi, SPG4 vakalarının küçük bir kısmı, bilişsel bozukluk, psikiyatrik bozukluklar, ataksi, ince korpus kallozum veya kas kaybı gibi diğer özelliklerle de ilişkilidir [156-161]. Aynı ailede bile, önemli değişkenlik olabilmektedir [162]. SPG4, SPAST genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelmektedir [163, 164].

SPG7; otozomal resesif geçişe sahiptir. Saf veya kompleks fenotip ile karakterizedir [149]. Başlangıç yaşı genellikle yetişkinlik döneminde olmakla birlikte belirtiler 11 yaş gibi erken bir zamanda da başlayabilmektedir [150]. Kompleks formların, dizatri, disfaji, optik disk solukluğu, aksonal nöropati ve vasküler tip lezyonlar, serebellar ataksi, serebellar atrofi veya serebral atrofi dahil MRG beyin anormallikleri ile değişken şekillerde ilişkileri mevcuttur [149, 165-167]. SPG7, paraplejin genindeki mutasyondan kaynaklanır ve otozomal resesif HSP' lerin yüzde 1 ila 4'n oluşturur [150, 168]. Heterozigot SPG7 mutasyonları ile otozomal dominant bir bozukluk olarak ortaya çıkan SPG7 raporları da mevcuttur [169].

#### **2.7.5. Tanı**

HSP tanısı, karakteristik klinik belirtilerin varlığına (alt ekstremite spastisitesi ve yürüme bozukluğuna ek olarak idrar inkontinansı), benzer bir aile öyküsüne ve ilerleyici spastik paraparezinin edinilmiş nedenlerinin dışlanmasına dayanır [154]. Herhangi bir SPG genindeki patojenik bir varyantın moleküler genetik testlerle tanımlanması tanıyı doğrular [154]. Özetle tanı, ailede spastik parapleji öyküsü olması ve hastada kronik seyirli piramidal disfonksiyonun klasik semptom ve bulgularının olduğunun görülmesi ile en kolay şekilde konur.

HSP şüphesi olan bir hastanın değerlendirilmesi aşağıdakileri içermelidir:

- 1) Tipik olarak iki taraflı alt ekstremite güçsüzlüğü ve spastisitesi (biri veya diğeri baskın olabilir veya her ikisi de ciddiyet açısından yaklaşık olarak eşit olabilir), hiperrefleksi, ekstansör plantar (Babinski) yanıt ve alt ekstremite distalinde değişken şekilde vibrasyon duyu kaybını belirten nörolojik muayene bulguları
- 2) Olası HSP' li akrabaları taramak ve kalıtım modunu belirlemek için üç nesil aile öyküsü
- 3) Yapılacak aşağıdaki tetkikler ile diğer ayırıcı tanıların ekarte edilmesi;
  - a) Yapısal, demiyelinizan ve dejeneratif merkezi sinir sistemi lezyonlarını tanımlamak için beyin ve spinal MRG görüntülemesi, (HSP' de, özellikle servikal ve torakal bölgelerde spinal kordun enine kesit alanı azalmış olabilir ek olarak bazı kompleks HSP' ler, ince bir korpus kallozum gibi ilişkili beyin anormalliklerine sahip olabilir.)
  - b) Spinal dural arteriyovenöz fistül aramak için spinal MRG anjiyografi,
  - c) Kronik enfeksiyonları (nörosifiliz ve nöroborelyoz gibi) ve demiyelinizan durumları (PPMS vb.) dışlamak için beyin omurilik sıvısı çalışmaları,
  - d) Sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi ile yapılan elektrodiagnostik testler, (Motor nöron hastalığını dışlamak için faydalıdır. Ön boynuz hücre tutulumu veya periferik nöropati gibi bulgular kompleks HSP' de görülebilir.)
  - e) Nöromiyelitis optikanın atipik sunumlarını dışlamak için anti-aquaporin-4 antikolları,
  - f) Adrenolökodistrofi' yi dışlamak için C 22-26 uzun zincirli yağ asidi seviyeleri,
  - g) HTLV-1 testi
  - h) HIV testi
  - i) Serum B12 ve bakır seviyeleri
  - j) Kompleks HSP' si olan seçilmiş hastalarda pigmenter retinopatiyi aramak için oftalmolojik çalışmalar
- 4) Genetik test (Genetik test, HSP' ye neden olan tüm genleri içermediğinden dolayı HSP' ye neden olan bir gende bir mutasyonun olmaması teşhisi dışlamamaktadır.)

### 2.7.6 Ayırıcı Tanı

HSP'nin ayırıcı tanısı geniştir ve aşağıdaki hastalık kategorilerini içermektedir [154, 170].

- 1) Motor nöron hastalığı (Amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve primer lateral skleroz)
- 2) Spinal kordun yapısal patolojileri
- 3) Lökodistrofiler ve demiyelinizan bozukluklar (PPMS, Nöromyelitis optica, Adrenomyelonöropati, Krabbe hastalığı [171], Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, Metakromatik lökodistrofi)
- 4) B12 vitamini ve bakır eksikliği
- 5) Spinal kord vasküler malformasyonları
- 6) Dopa' ya yanıtı distoni
- 7) Metabolik hastalıklar (Metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği ve kobalamin C eksikliği vb.)
- 8) Enfeksiyonlar (HTLV-1, HIV, nörosifiliz vb.)
- 9) Spastisite ile giden herediter ataksiler (Spino-serebellar ataksi, Friedreich ataksisi vb.)
- 10) Erken başlangıçlı demanslar (ALS ile giden frontotemporal demans vb.)

### 2.7.7. Tedavi

Çoğu nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi, HSP için de hastalığı değiştiren bir tedavi mevcut değildir. Semptomatik tedaviler uygulanmaktadır. Bunlar içerisinde de; spastisiteye yönelik olarak baklofen ve tizanidin, idrar inkontinansına yönelik olarak oksibutinil medikal tedavilerine ek olarak fiziksel rehabilitasyon tedavileri kullanılmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kurumsal etik kurulumuz tarafından onaylandı ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Aynı zamanda Helsinki iyi klinik uygulama kılavuzlarına göre yürütüldü. [Etik Onayı: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu- 2020/2800 karar sayısı].

#### 3.1. Katılımcı Seçimi

Çalışma Eylül 2020 - Şubat 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ve MS polikliniğinde takipli McDonald tanı kriterlerine uygun olarak klinik ve laboratuvar destekli PPMS tanısı konan toplam 25 hasta üzerinde prospektif olarak gerçekleştirildi. Hasta grubu 18 yaş üstü kadın ve erkeklerden oluşturuldu. PPMS grubu kendi içinde, HSP kliniğine çok benzeyen spastik paraparezisi olanlar (Grup 1, n=16) ile olmayanlar (Grup 2, n=9) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Tüm hastaların klinik, demografik ve genetik verileri Tablo.5' de verilmiştir.

Poliklinik kontrolü sırasında hastaların anamnez, nörolojik muayene bulguları, demografik özellikleri, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS) değerleri kaydedildi. Çalışmaya katılacak bireylere çalışma öncesi sözlü bilgi verildi ve bireylerden yazılı onam alındı.

Kontrol muayeneleri sırasında rutin olarak alınan kanlardan arta kalanlar çalışmaya dahil edildi. Kan örnekleri EDTA' lı tüplere alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarındaki -20° C derecelik soğutucuda bekletildi. SPG4 ve SPG7 genleri için normal popülasyonda patojenik varyant beklenmediği için çalışmaya kontrol grubu dahil edilmedi.

Tablo 5- Çalışmaya alınan tüm PPMS hastalarına ilişkin klinik, demografik ve genetik verileri

Hasta No	CİNSİYET	YA Ş	EDSS* SKORU	BAŞLANGIÇ YAŞI	TANI YAŞI	GRUP	HSP* AİLE ÖYKÜSÜ	SPG4* MUTASYONU	SPG7* MUTASYONU
1	E	54	3	47	47	1	YOK	YOK	YOK
2	E	32	6	28	28	1	YOK	YOK	YOK
3	E	52	4	45	48	1	YOK	YOK	YOK
4	E	49	6	42	42	1	YOK	YOK	YOK
5	E	42	6	36	36	1	YOK	YOK	YOK
6	K	34	7.5	28	30	1	YOK	YOK	YOK
7	K	57	6	38	41	1	YOK	YOK	YOK
8	E	48	4	29	31	1	YOK	YOK	YOK
9	K	58	8	32	32	1	YOK	YOK	YOK
10	K	35	6	27	27	1	YOK	YOK	YOK
11	E	56	6	42	45	1	YOK	YOK	YOK
12	E	50	4	41	43	1	YOK	YOK	YOK
13	K	45	5	32	32	1	YOK	YOK	YOK
14	K	49	4	36	36	1	YOK	YOK	YOK
15	K	54	6.5	44	44	1	YOK	YOK	YOK
16	K	40	5	25	28	1	YOK	YOK	YOK
17	K	34	4	32	32	2	YOK	YOK	YOK
18	K	48	4	32	37	2	YOK	YOK	YOK
19	E	35	4	24	28	2	YOK	YOK	YOK
20	E	46	3	43	43	2	YOK	YOK	YOK
21	E	45	3	32	32	2	YOK	YOK	YOK
22	E	49	3	43	47	2	YOK	YOK	YOK
23	K	44	4	33	38	2	YOK	YOK	YOK
24	K	37	3	34	34	2	YOK	YOK	YOK
25	E	47	2	44	44	2	YOK	YOK	YOK

\*EDSS: expanded disability status scale; \*HSP: herediter spastik parapleji; \*SPG4: spastin; \*SPG7; paraplejin

### 3.1.1. Dahil edilme Kriterleri

18 yaş üstü, PPMS tanılı, çalışma için yazılı onam veren erkek ve kadın hastalar çalışmaya dahil edildi.

### **3.1.2. Dışlanma Kriterleri**

KİS, RİS, RRMS, SPMS tanılı hastalar ve çalışma için yazılı onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

## **3.2. Kullanılan Yöntemler**

### **3.2.1. DNA İzolasyonu**

Hasta ve kontrol gruplarından alınan periferik kan örnekleri “MagPurix 12A® Automated Nucleic Acid Purification Instrument” (Zynexts, Taiwan) platformunda, “Magpurix Blood DNA Extraction Kit 200 - V1.1” kiti kullanılarak otomatik olarak izole edildi. Tüm bireylerin DNA örneklerinin kalite kontrolü sağlanmış şekilde izole edildiği doğrulanarak ileri basamaklara geçildi.

### **3.2.2. Kalıp Hazırlama**

Elde edilmiş olan örnekler “SimpliAmp Thermal Cycler – Thermo Fisher Scientific” cihazı kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile uygun sıcaklık düzenlemeleri kullanılarak amplifiye edildi.

### **3.2.3. Yeni Nesil Dizileme**

Elde edilen pürifiye DNA’lardan cDNA kütüphanesi hazırlandıktan sonra SPG4 ve SPG7 genleri, “Celemics Neuromuscular Diseases Kit” ile “Illumina Miniseq Platformu (Illumina, San Diego, CA, USA)” üzerinde daha önce tanımlanan iş akışları kullanılarak, tüm ekzon ve intronları içerecek şekilde dizilendi.

### **3.2.4. Veri Analizi**

Dizileme sonucu elde edilen ham veriler; 20x okuma derinliğinde, hedeflenen genlerin %95’inden fazlasını kapladığı kontrol edilerek analize alındı. Analiz sonucu saptanan varyasyonlar, Tıbbi Genetik Anabilim dalı araştırma görevlisi doktor ve öğretim üyesi hocalarının katkılarıyla “IGV (Integrative Genomics Viewer) 2.8.6” uygulaması kullanılarak okuma parametrelerinin uygunluğu açısından değerlendirildi. “gnomAD” veritabanı ile popülasyonlardaki varyant frekansları, bu varyantların homozigot biçimde bireylerde bulunma sayıları incelendi. “Clinvar” veritabanında yer alan değerlendirmeler, Franklin ve Varsome veritabanlarının ACMG klasifikasyonları; MutationAssessor, SIFT,

PolyPhen2, MutationTaster, FATHMM, Dann, REVEL gibi in-siliko öngörü programlarının tahminleri, bu bölgelerin evrimsel olarak korunmuşluk dereceleri, saptanan varyantta yer alan, varsa aminoasit değişiminin korunmuşluk durumu; hastaların klinik bilgileri ve “Pubmed” de yer alan literatür bilgileri ile de birlikte değerlendirildi. Bu varyantlar İnsan Genom Varyasyon Cemiyeti (HGVS) kurallarına göre ACMG (Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Topluluğu)[172] kriterlerine uygun olarak sınıflandırıldı. Saptanan varyantlardan yalnızca klinik ile ilişkilendirilebilecek olan patojenik ve olası patojenik varyantların raporlanması uygun görüldü.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizleri, IBM SPSS sürüm 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) istatistik yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) cinsinden ifade edildi. İki grup arasındaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson Ki-kare testi, sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. 0.05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Grup 1'deki 16 katılımcının yaş ortalaması  $47.19 \pm 8.40$  yıl (aralık: 32-58 yıl); 8'i (%50) erkek, 8'i (%50) kadındı. Grup 2'deki 9 katılımcının yaş ortalaması  $42.78 \pm 5.83$  yıl (aralık: 34-49 yıl); 5'i (%55,6) erkek, 4'ü (%44,4) kadındı.

Grup 1'de ortalama başlangıç yaşı  $35.75 \pm 7.20$  yıl ve ortalama tanı yaşı  $36.87 \pm 7.35$  idi. Grup 2'de ise ortalama başlangıç yaşı  $35.22 \pm 6.72$  yıl ve ortalama tanı yaşı  $37.22 \pm 6.38$  bulundu.

Grup 1 ve Grup 2 arasında cinsiyet, yaş, başlangıç yaşı ve tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.790$ ,  $p=0.112$ ,  $p=0.977$  ve  $p=0.755$ ).

Ortalama EDSS skoru Grup 1' de  $5.44 \pm 1.38$  Grup 2'de  $3.33 \pm 0.71$  idi ve Grup 1'de EDSS skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p < 0.001$ ).

PPMS hastaların hiçbirinde HSP yönüyle aile öyküsü yoktu. Hem spastik paraparezi kliniğine sahip olan (Grup 1) hem de olmayan (Grup 2) PPMS' li iki grubun genotiplenmesinde HSP'nin patogenezinde yer alan genler (SPG4-SPG7) bakımından patojenik ve olası patojenik varyant izlenmedi.

Grup 1 ve Grup 2 katılımcıların demografik, klinik ve genetik verilerin karşılaştırması Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2 PPMS hastalarının demografik, klinik ve genetik verilerin karşılaştırmalı istatistiksel analizleri

	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=9)	<i>p value</i>
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek (n, %)	8, 50.0%	5, 55.6%	0.790*
Kadın (n, %)	8, 50.0%	4, 44.4%	
<b>Yaş (Yıl) (Ortalama±SS)</b>			
	47.19±8.40	42.78±5.83	0.112**
<b>Başlangıç Yaşı (Yıl) (Ortalama±SS)</b>			
	35.75±7.20	35.22±6.72	0.977**
<b>Tanı Yaşı (Yıl) (Ortalama±SS)</b>			
	36.87±7.35	37.22±6.38	0.755**
<b>EDSS Skoru (Ortalama±SS)</b>			
	5.44±1.38	3.33±0.71	<b>0.001**</b>
<b>HSP Aile Öyküsü</b>			
Var (n, %)	0, 0.0%	0, 0.0%	
Yok (n, %)	16, 100.0%	9, 100.0%	
<b>SPG4 Mutasyonu</b>			
Var (n, %)	0, 0.0%	0, 0.0%	
Yok (n, %)	16, 100.0%	9, 100.0%	
<b>SPG7 Mutasyonu</b>			
Var (n, %)	0, 0.0%	0, 0.0%	
Yok (n, %)	16, 100.0%	9, 100.0%	

Grup 1: spastik paraparezik PPMS hastaları; Grup 2: spastik paraparezik olmayan PPMS hastaları; EDSS: expanded disability status scale; HSP: herediter spastik paropleji; SPG4: spastin; SPG7: paroplejin; SS: standart sapma

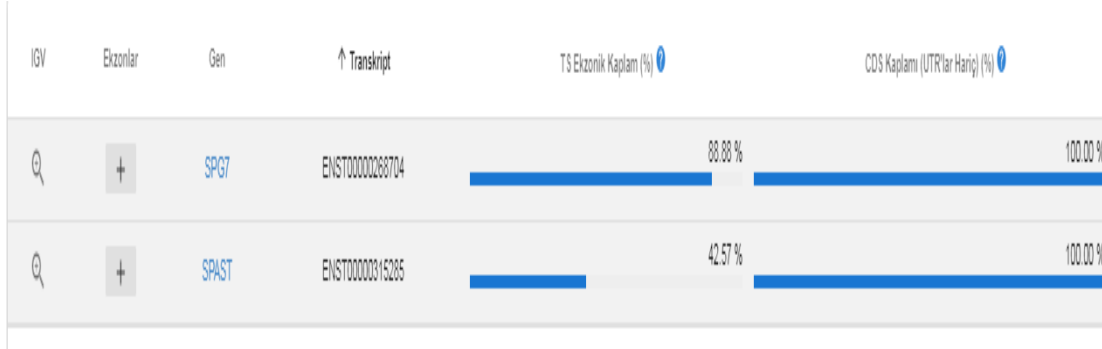
\* Statistical significance in the Pearson's Chi – squared test

\*\* Statistical significance in the Mann-Whitney U test

**Bold:** statistically significant results

Çalışmaya dahil edilen hastaların SPG4 ve SPG7 genlerinin gen kapsam oranları %95 in üzerindedir (Şekil 1).

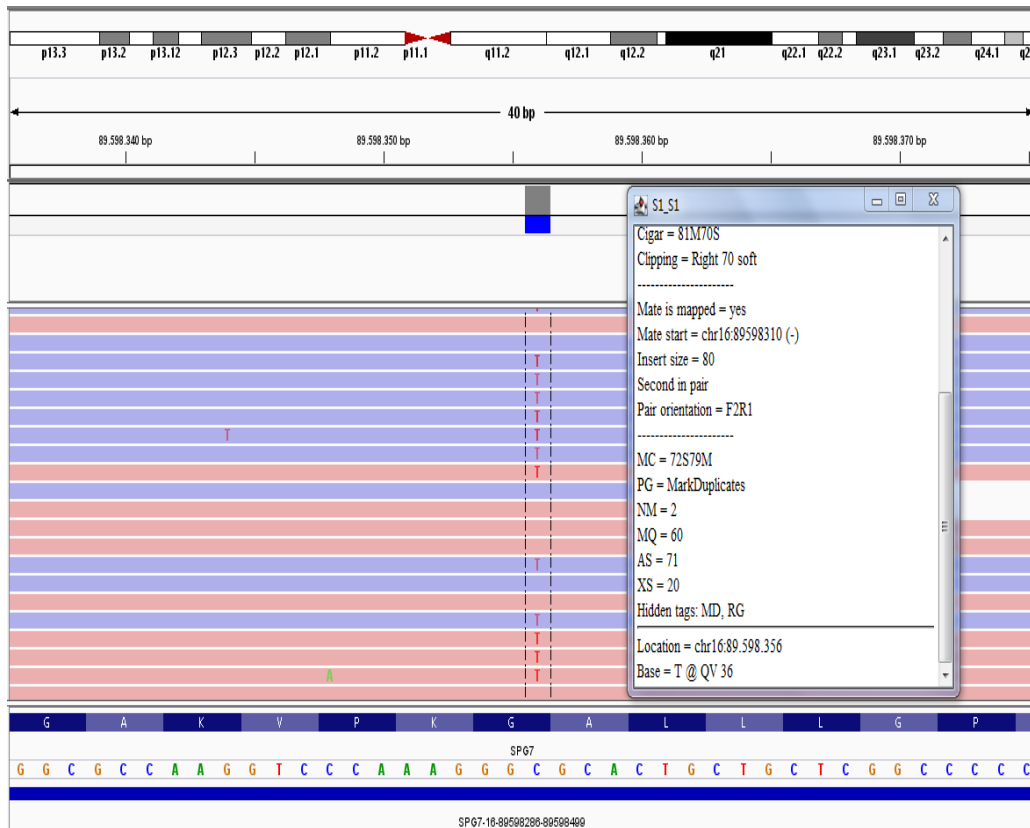
Şekil 1. Çalışmaya dahil edilmiş olan SPG4 (SPAST) ve SPG7 genlerinin 20x derinlikte gen kapsam oranlarının görüntüsü



\*SPG7: Paraplejin geni \*SPAST: Spastin geni (SPG4) \*Kaplam: Toplam okuma sayısı

1 ve 16 numaralı hastaların SPG7 geninde sinonim varyant tespit edildi. Ancak bu varyant anlamlı klinik değişiklik ile uyumlu bir varyant değildir (Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4).

Şekil 2. SPG7 geninde izlenmiş olan c.1032 C>T varyantının IgV 2.8.6. uygulamasındaki görüntüsü, okuma kalitesi parametreleri ile birlikte



Şekil 3. SPG7 geni c.1032 C>T (rs116319889) varyantının gnomAD (The Genome Aggregation Database) veritabanı üzerinde belirtilmiş olan toplum frekansı değerleri ve homozigot birey sayısı

### Single nucleotide variant: 16-89598356-C-T

	Exomes	Genomes	Total
Filter	<b>Pass</b>	<b>Pass</b>	
Allele Count	1240	127	1367
Allele Number	250820	31394	282214
Allele Frequency	0.004944	0.004045	0.004844
Popmax Filtering AF (95% confidence)	<u>0.007329</u>	<u>0.005631</u>	
Number of homozygotes	10	0	10

Şekil 4. SPG7 geni c1032. C>T sinonim varyantının Varsome (A) ve Franklin (B) veri tabanlarına ait ACMG sınıflaması görüntüsü

A)

The screenshot shows the Varsome interface for the variant chr16-89598356-C-T (SPG7:p.G344-). The variant is classified as 'Benign' with the following details:

- Chromosome: chr16
- Position: 89598356
- REF Sequence: C
- ALT Sequence: T
- Variation type: SNV
- Cytoband: 16q24.3
- HGVS: SPG7(NM\_003119.4):c.1032C>T (p.Gly344-)
- RS ID: rs116319889 | dbSNP
- Gene symbol: SPG7

The ACMG Classification is 'Benign' with the following text: 'NM\_003119.4, canonical, protein length 796, gene SPG7, synonymous variant'. A note indicates that users of Varsome Premium benefit from additional data sources included in the automated classification.

B)

The screenshot displays the Franklin by Genoox variant classification interface. At the top, the Franklin by Genoox logo is on the left, a search bar with the text "Search any variant" is in the center, and "SEARCH" and "MY VARIANTS" buttons are on the right. Below the search bar, the text "Search Page > SPG7:c.1032C>T" is shown. The main heading is "SPG7:c.1032C>T" in large white font. Below the heading, the variant details are listed: "chr16-89598356 C>T | p.Gly344Gly | NM\_003119.3 | dbSNP, rs116319889 | UCSC, TraP, gnomAD". There are four action buttons: "Classify Variant", "Follow", "Save Case", and "Export Summary". Below the buttons, there are four tabs: "Genoox ACMG Classification" (selected), "Variant Assessment", "Publications", and "Gene Assessment". The main content area shows a "Suggested Classification" of "Benign" in a dark blue box. Below this is a horizontal scale with five categories: "Benign", "Likely Benign", "VUS", "Likely Pathogenic", and "Pathogenic". A vertical line indicates the current classification level, which is positioned at the "Benign" category. The background of the main content area features a large, stylized, light gray graphic of the letters "X", "Y", and "A" arranged in a row.

## 5. TARTIŞMA

MS, belirgin klinik heterojenite ile karakterizedir. Bununla birlikte, hastalığın progresif fazı, bilindiği üzere geri dönüşü olmayan fonksiyonel sakatlık birikimi ile ilişkilidir. Nörogörüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları ile birlikte patolojik çalışmalar, kortikospinal ve duyuşal yollardaki aksonal hasar ve kaybın amansız klinik disfonksiyonla yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle uzun aksonların korunmasından sorumlu genler, MS' de klinik sonucu etkileyebilecek ayırt edici faktörler için uygun biyolojik adaylar gibi durmaktadır. HSP, PPMS' in birçok klinik özelliğini paylaşır ve MS gibi uzun yolların belirgin aksonal kaybı ile karakterizedir. Bundan dolayı HSP' ye neden olduğu en iyi bilinen 2 genin (SPG4 ve SPG7) PPMS' e yatkınlık ve klinik sonuçları ile ilişkisini araştırdık. Kullandığımız yaklaşım güçlü olsa da, SPG4 ve SPG7 genotiplendirmesinden elde ettiğimiz sonuçlar, ister hastalığa yatkınlık ister hastalık şiddeti olsun bu genlerin PPMS hastalığı patogeneğinde rol oynamadığını bize gösterdi.

Hem PPMS hem de RRMS' de benzer HLA ilişkileri bildirilmiştir ve her iki alt tip de MHC' nin kromozom 6 üzerindeki sınıf II bölgesinde DR2 haplotip DRB1 \* 1501 ile ilişkilidir, bu durum yakın zamanda 1339 aileden oluşan çok merkezli bir çalışmada doğrulanmıştır [132-135]. Haplotip ve hastalık şiddeti arasında net bir ilişki bulunamamıştır, ancak geniş bir ailesel MS araştırması RRMS' in başlangıcından veya bir aşamasından sonra muhtemelen genetik olan ailesel faktörlerin, çevresel faktörlerden daha fazla olarak ilerleyici bir klinik olma olasılığını artırdığını bildirmiştir [136]. PPMS' li hastalarda başka gen ilişkileri de bildirilmiştir, ancak bu tür raporlar genellikle izoledir ve MHC bölgesi dışında herhangi bir tutarlı genetik ilişki bildirilmemiştir [130]. PPMS 'li hastalarda T-hücresi proliferasyon geninin (IL7R) yetersiz ekspresyonu rapor edilmiştir fakat bu genin daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır [137].

Bunlara ilaveten 2020 yılında yayımlanan bir olgu sunumunda ailesinde HSP öyküsü olan bir PPMS hastasında SPG4 gen mutasyonu tanımlandı [138]. Bu olgunun annesi ve erkek kardeşi, klinik olarak saf tipte HSP fenotipine ve genetik olarak da SPG4 geninde mutasyonlara sahipti. Olgunun kliniğinde sol optik disk solukluğuna ek olarak asimmetrik spastik paraparezi mevcuttu. Ailede HSP öyküsü olması nedeni ile yapılan genetik inceleme sonucu olgunun SPG4 geninde, annesi ve erkek kardeşindeki mutasyonlarla uyumlu olan, heterozigot mutasyon tespit edildi. Bu olgu sunumu ile ilk defa bir PPMS

hastasında SPG4 gen mutasyonunun tespit edildiği literatürde görüldü [138]. Bu olgunun birinci derece akrabasında SPG4 mutasyonuna sahip HSP öyküsü varlığı ve hastanın kliniğinde spastik paraparezi olması dikkati çekmektedir.

Yine başka bir olgu sunumunda progresif spastik paraparezi ile takip edilen bir kadın hastanın PPMS ile takip edilen erkek kardeşine yapılan genetik test ile erkek kardeşinde SPG7 gen mutasyonu tespit edildi [139]. Olgunun anne ve babası arasında akraba evliliği vardı. 49 yaşındaki kadın hastanın kliniğinde her iki bacakta kas tonusu artışı, ayak bileği klonusu ve ekstansör plantar yanıt ile birlikte spastik-ataksik yürüyüş olduğu görüldü. 39 yaşındaki erkek kardeşinin kliniğinde ise spastik-ataksik yürüyüş, yaygın hiperrefleksi, alt ekstremitelerde vibrasyon duyusunda azalma, Romberg testinde pozitiflik ve horizontal bakışta bilateral nistagmus mevcuttu. Genetik incelemede SPG7 geninde homozigot mutasyon tespit edilen kadın hastanın erkek kardeşinde de aynı bölgede mutasyon tespit edildi [139]. İtalya' da ki bu olguda da hastanın birinci derece akrabasında SPG7 mutasyonu tespit edilen HSP öyküsü olduğu görülmektedir.

2013 yılında Türkiye' den bildirilen bir olgu sunumunda, MS ile takip edilen ve aile öyküsünde; annesinde MS ve epilepsi, kız kardeşinde MS, başka ülkede yaşamakta olan teyzesinde HSP, teyzesinin oğlunda MS olan hastanın oğluna HSP tanısı konulduğu bunun üzerine hasta ve oğluna yapılan genetik analiz ile SPG4 gen mutasyonu tespit edildiği görüldü [140]. Sol kol ve bacağı etkileyen güçsüzlük hissi ile başvuran hastanın muayenesinde bilateral hareketle ortaya çıkan nistagmus, hafif spastik yürüme, sol ayak bileği klonusu, ekstansör plantar yanıt ve her iki bacakta hipertonisitesi mevcuttu. Hastanın saf tipte HSP tanısı alan oğluyla birlikte kendisinde de SPG4 lokusunda heterozigot mutasyon tespit edildi [140]. Bu olguda da yine birinci derece akrabada HSP öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır. Fakat bu olguda diğer olgulardan farklı olarak hastada progresif MS değil RRMS mevcuttur. Bu olgu sunumunda ayrıca; MS ve HSP' deki kliniğin, piramidal yolların aksonal kaybı ile ilgili olduğu bilgisinden yola çıkılarak bu aksonların korunmasından sorumlu olan genlerin, MS 'in kliniğinde veya hastalığın şiddetinde rol oynayabileceği ve bu nedenle, HSP ile MS arasındaki ilişkinin tespiti için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu fikri belirtilmiştir [140].

MS hastalarında SPG4 gen mutasyonuna bakılan ilk makale olarak da görülen başka bir olgu çalışmasında ailesinde HSP öyküsü olan fakat ailenin hiç bir üyesinde MS öyküsü olmayan iki kız kardeşin MS tanısı alması sonrası yapılan genetik incelemede kız

kardeşlerde SPG4 geninin 10.ekzonunda mutasyon tespit edildiği görüldü [141]. Bu çalışmanın, HSP' si olan büyük bir soyağacından iki kız kardeşe MS tanısı konmasıyla başlatıldığı ve bu iki kardeşte HSP ve MS birlikteliğinin olası ilişkisinin tartışıldığı görüldü [141].

Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz SPG4 ve SPG7 genleri dışında literatürde MS hastalarında mutasyonu tespit edilmiş HSP ile ilişkili olan başka genler de mevcuttur. Bunlardan bir tanesi; kliniğinde spastisite, hiperrefleksi, kas spazmları, noktüri, dizartri ve 10 yıldır ilerleyici yürüme bozukluğu olan, PPMS tanısı ile takip edilen 49 yaşındaki kadın hastanın 10 yaşındaki oğlunun bilinmeyen bir konjenital nörogelişimsel bozukluk nedeniyle öldükten sonra yapılan genetik incelemede hasta ve oğlunda SPG2 -diğer adı proteolipid protein 1 olan- gen mutasyonunun tespit edildiği 2005 tarihli olgu sunumudur [173]. Bu olgu sunumunda bizim tezimize uygun olarak hastada spastisitenin bulunduğu ve PPMS tanısı olduğu görülmektedir.

Yine başka bir olgu sunumunda; yeni nesil dizileme kullanılarak tanımlanan bir ailede MS' i taklit eden SPG2 tespit edildi. Ergenlik dönemlerinden beri süregelen yürüme güçlüğü ve buna ilaveten ilerleyici bilişsel bozuklukları olan anne ve kızının muayenelerinde, spastik yürüyüş, piramidal yol tutulumu ve bacaklarda distal kas atrofi saptandı. Her iki hastanın da PPMS tanısı mevcuttu. İki hastada da SPG2' nin heterozigot mutasyonu tespit edildi fakat aynı ailenin beş sağlıklı bireyinde bu mutasyon mevcut değildi. Yazarlar, spastik paraparezi, bilişsel gerileme ve beyaz cevher değişiklikleri olan kadınların değerlendirilmesinde SPG2 testinin düşünülebileceğini öne sürmekte [174].

Literatürde ayrıca iki adet MS ve SPG11 mutasyonu ilişkili olgu sunumu gözlemlendi. Bunlardan ilki; subakut başlangıçlı yürüme bozukluğu ve beyin MRG' de saptanan büyük periventriküler beyaz cevher anormallikleri nedeniyle hastaneye başvuran 22 yaşında bir kadın hastaydı. Nörolojik muayenesinde sağ bacakta hafif spastisite, güçsüzlük ve canlı refleksler, ekstansör plantar yanıt gibi asimetric piramidal bulgular, yürüyüş sırasında hafif sağ parezi, hafif dizartri ve sağ yüzde güçsüzlük, sağ ayak bileğinde vibrasyon duyusunda azalma saptandı. Kontrol beyin MRG; frontal, parietal ve peritrigonal bölgelerde bilateral, birleşme eğiliminde olan, kontrast tutmayan, beyaz cevherde görülen T2/FLAIR sekansta hiperintens lezyonlarını doğruladı. Ayrıca, daha önce teşhis edilmemiş bir atrofi ve korpus kallozumda incelleme fark edildi. Spinal MRG normaldi. Anamnez, klinik değerlendirme ve MRG bulgularının MS için tipik olmadığı düşünülerek lökoensefalopatiden şüphelenilen

hastanın kan ve BOS' da bakılan immün-romatolojik ve metabolik tetkikleri normaldi. Parapleji ve nöropati olmamasına rağmen, şiddetli korpus kallozum inceliği, hafif spastik hemiparezisi ve bilişsel bozukluğu olan hastada kalıtsal bir patoloji şüphesi oluştu. Korpus kallozum inceliği ile herediter spastik paraplejinin yaygın bir nedeni olan SPG11' deki değişiklikler için test yapılan hastada heterozigot mutasyon tespit edildi. Hasta HSP tanısı aldı. Bu olgu MS' i taklit eden HSP olarak literatürde gözlendi [175].

Diğer SPG11 ilişkili olgu da ise 10 yaşından beri olan mental retardasyon, dizartri ve ilerleyici paraparezisi olan bir erkek hastada, bu kliniği nedenini bulmaya yönelik olarak bakılan genetik incelemede, SPG11' in heterozigot mutasyonu mevcuttu. 19 yaşında MS atak bulguları ile başvuran McDonald kriterleri doğrultusunda MS tanısı alan hasta literatürde SPG11 ilişkili ilk RRMS vakası olarak gözlendi [176].

Olgular dışında literatürde, 2016 yılında yayımlanan bir makalede 117 MS hastasında SPG5 genetik analizi yapıldığı görüldü. Bu çalışmada amaç HSP ve MS' in benzer klinik yönleri nedeni ile -hastalık geninin tanımlanmasından önce- iki SPG5 mutasyonuna sahip HSP hastasına yanlılıkla MS teşhisi konulmasından yola çıkılarak; piramidal belirtiler gösteren veya hastalığın otozomal resesif geçişi gösterilen MS hastalarında da oluşup oluşmadığını ve MS fenotipinde SPG5 gen değişikliklerinin rol oynayıp oynamadığını değerlendirmek olduğu görüldü. Bu hastaların 43'ü PPMS, 26'sı RRMS, 26'sı SPMS, 22'si relapsing progresif MS kliniğine sahipti. Hastaların 97' sinde klinik olarak spastik parapleji bulunmaktaydı. 20 hastada piramidal bulgular olmaksızın otozomal resesif tipte bir hastalık geçişi vardı, 2 hastada ise hem piramidal bulgular hem de otozomal resesif geçiş vardı. Çalışma sonucunda hiçbir SPG5 homozigot mutasyonu tanımlanmadı fakat heterozigot olarak iki yeni varyant ve bir patojenik mutasyon bulundu. Bu heterozigot varyantı olan hastaların birinde HSP ve MS aile öyküsü mevcuttu ve bu hastada erken başlangıçlı PPMS vardı. Varyasyon çıkan diğer iki hastadanın da ailelerinde hafif piramidal bulgular ve otoimmün hastalıklar mevcuttu, bunlardan bir tanesi agresif bir hastalık seyri gösterdi Bu çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi mutasyonlar ile klinik korelasyona dikkat çekilmiş ve SPG5 gen bölgesindeki varyasyonların MS' in erken başlamasına ve daha agresif seyretmesine neden olabileceği ileri sürülmüştür [177].

Literatürde daha kapsamlı bir çalışma da 2007 yılında DeLuca ve arkadaşları tarafından yayımlanan HSP ile ilgili genlerin MS' deki rolü isimli makaledir. Bu çalışmada HSP genlerinin MS duyarlılığı ve hastalık şiddeti üzerindeki rolünü belirlemek için

sporadik MS hastalarından oluşan bir kohortun ve bir dizi etkilenmemiş kontrol grubunun kullanıldığı görüldü. 163 kişiden oluşan MS hasta grubu ve 202 kişiden oluşan kontrol grubunda HSP' nin patogenezinde yer alan genlerden SPG4, SPG7, NIPA1, KIF5A, HSPD1, Atlastin, Spartin, PLP1, L1CAM, Maspardin ve BSCL2' nin değerlendirildiği görüldü. Genotiplemeden elde edilen sonuçlar, bu genlerin, hastalık duyarlılığı veya şiddeti olsun, MS hastalığı patogenezinde rol oynamadığını gösterdi. Bu genlerden bizim çalışmamızda da bulunan SPG4' ün MS için güçlü bir duyarlılık lokusu gibi değerlendirildiği görüldü [178]. PPMS hastalarına ek olarak RRMS hastalarının da çalışmaya dahil edilmesi bizim çalışmamızla arasındaki en önemli farklı oluşturmaktadır.

PPMS ve HSP farklı iki hastalıktır. Klinik ve radyolojik prezentasyonlarının zaman zaman benzerliği karıştırılmalarına ve yanlış tanı konulmasına sebep olabilir. Çok nadirde olsa PPMS ve HSP' nin komorbid olduğu durumlar da mevcuttur. Bununla birlikte ayırıcı tanıda en önemli noktalardan biri, yukarıdaki olgu sunumlarından da anlaşılacağı üzere hastalarda HSP aile öyküsünün varlığıdır. Çünkü; HSP' de PPMS' den farklı olarak otozomal dominant, otozomal resesif veya X' e bağlı kalımlar rapor edilmiş ve yetmişten fazla farklı genetik form tanımlanmıştır. Çalışmamızda spastik paraparezik fenotipe sahip olan ve olmayan PPMS hastalarında SPG4 ve SPG7 gen mutasyonlarının saptanmaması, PPMS ve HSP arasında patogeneze yönüyle bir ilişki olduğu olasılığını azalttığı gibi, bu gen mutasyonlarının spastik paraparezi fenotipine yol açan motor yollar üzerinde biraz spekülasyon de olsa etkilerinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte küçük kohortumuz, PPMS tanısında bir hastada kapsamlı bir tıbbi öykü ve nörolojik muayeneyle birlikte laboratuvar (ayırıcı tanıya yönelik kan tetkikleri, beyin sapı uyarılmış potansiyelleri ve BOS incelemesi) ve nöroradyolojik değerlendirmenin önemini, McDonald kriterlerinin de tanı için yeterli olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Öyle ki bu sonuçlar çalışılan popülasyonda PPMS yanlış teşhisi konmadığını da göstermektedir.

Bu çalışmanın; RRMS ve SPMS formlarını içermemesi, SPG4 ve SPG7 dışında HSP'de görülen diğer gen mutasyonlarının incelenmemiş olması gibi sınırlılıkları mevcuttur. Tek merkezli olması, örneklem sayısının düşük olması sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle, sonuçlarımızı doğrulamak için büyük örneklem gruplarına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. MS'deki progresyonda aksonal kaybın önemli olduğu ve geri döndürülemez klinik sakatlığın bu tür aksonal kayıpla ilişkili

olduğu göz önüne alındığında, aksonal bütünlüğün korunmasında yer alan genlerin MS ile ilişkili varyantlarını taramak daima ilgi çekici olacaktır.



## 6. SONUÇ

Bu çalışmada SPG4 ve SPG7 genlerinin PPMS patogenez ve klinik seyrinde rol aldığını önermek için herhangi bir kanıt sağlanamamasına rağmen, MS' e yatkınlığı ve MS seyrini değiştirmede bu genlerin minör etkilerinin olup olmadığı konusu ise kesinlikle dışlanamaz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Belbasis, L., et al., *Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*. Lancet Neurol, 2015. **14**(3): p. 263-73.
2. Sawcer, S., R.J. Franklin, and M. Ban, *Multiple sclerosis genetics*. Lancet Neurol, 2014. **13**(7): p. 700-9.
3. Harirchian, M.H., et al., *Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2018. **20**: p. 43-47.
4. Beecham, A.H., et al., *Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis*. Nat Genet, 2013. **45**(11): p. 1353-60.
5. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-86.
6. Cree, B.A., *Genetics of primary progressive multiple sclerosis*. Handb Clin Neurol, 2014. **122**: p. 211-30.
7. Louapre, C. and C. Lubetzki, *Neurodegeneration in multiple sclerosis is a process separate from inflammation: Yes*. Mult Scler, 2015. **21**(13): p. 1626-8.
8. Jenkins, T.M., Z. Khaleeli, and A.J. Thompson, *Diagnosis and management of primary progressive multiple sclerosis*. Minerva Med, 2008. **99**(2): p. 141-55.
9. Jia, X., et al., *Genome sequencing uncovers phenocopies in primary progressive multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2018. **84**(1): p. 51-63.
10. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1502-17.
11. Popescu, B.F. and C.F. Lucchinetti, *Pathology of demyelinating diseases*. Annu Rev Pathol, 2012. **7**: p. 185-217.
12. Noseworthy, J.H., et al., *Multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2000. **343**(13): p. 938-52.
13. Ramagopalan, S.V. and A.D. Sadovnick, *Epidemiology of multiple sclerosis*. Neurol Clin, 2011. **29**(2): p. 207-17.
14. Alonso, A. and M.A. Hernán, *Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review*. Neurology, 2008. **71**(2): p. 129-35.
15. Dunn, S.E. and L. Steinman, *The gender gap in multiple sclerosis: intersection of science and society*. JAMA Neurol, 2013. **70**(5): p. 634-5.
16. Kotzamani, D., et al., *Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization*. Neurology, 2012. **78**(22): p. 1728-35.
17. Goodin, D.S., *The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis*. Handb Clin Neurol, 2014. **122**: p. 231-66.
18. Leray, E., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis*. Rev Neurol (Paris), 2016. **172**(1): p. 3-13.
19. Dilokthornsakul, P., et al., *Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population*. Neurology, 2016. **86**(11): p. 1014-21.

20. *Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility.* Science, 2019. **365**(6460).
21. Lincoln, M.R., et al., *A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis.* Nat Genet, 2005. **37**(10): p. 1108-12.
22. Hafler, D.A., et al., *Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study.* N Engl J Med, 2007. **357**(9): p. 851-62.
23. Friese, M.A., et al., *Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8<sup>+</sup> T cells in multiple sclerosis.* Nat Med, 2008. **14**(11): p. 1227-35.
24. De Jager, P.L., et al., *Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci.* Nat Genet, 2009. **41**(7): p. 776-82.
25. *Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20.* Nat Genet, 2009. **41**(7): p. 824-8.
26. Sawcer, S., et al., *Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis.* Nature, 2011. **476**(7359): p. 214-9.
27. Rubio, J.P., et al., *Replication of KIAA0350, IL2RA, RPL5 and CD58 as multiple sclerosis susceptibility genes in Australians.* Genes Immun, 2008. **9**(7): p. 624-30.
28. van Luijn, M.M., et al., *Multiple sclerosis-associated CLEC16A controls HLA class II expression via late endosome biogenesis.* Brain, 2015. **138**(Pt 6): p. 1531-47.
29. Gregory, S.G., et al., *Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis.* Nat Genet, 2007. **39**(9): p. 1083-91.
30. Lundmark, F., et al., *Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis.* Nat Genet, 2007. **39**(9): p. 1108-13.
31. Ramagopalan, S.V., et al., *Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1\*1501 is regulated by vitamin D.* PLoS Genet, 2009. **5**(2): p. e1000369.
32. Nolan, D., et al., *Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk.* Neurology, 2012. **79**(6): p. 538-46.
33. Cocco, E., et al., *Vitamin D responsive elements within the HLA-DRB1 promoter region in Sardinian multiple sclerosis associated alleles.* PLoS One, 2012. **7**(7): p. e41678.
34. Sadovnick, A.D., et al., *A population-based study of multiple sclerosis in twins: update.* Ann Neurol, 1993. **33**(3): p. 281-5.
35. Nielsen, N.M., et al., *Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study.* Am J Epidemiol, 2005. **162**(8): p. 774-8.
36. Ebers, G.C., et al., *Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings.* Lancet, 2004. **363**(9423): p. 1773-4.
37. Hupperts, R., et al., *Patterns of disease in concordant parent-child pairs with multiple sclerosis.* Neurology, 2001. **57**(2): p. 290-5.

38. Kantarci, O.H., et al., *Men transmit MS more often to their children vs women: the Carter effect*. Neurology, 2006. **67**(2): p. 305-10.
39. Herrera, B.M., et al., *Parental transmission of MS in a population-based Canadian cohort*. Neurology, 2007. **69**(12): p. 1208-12.
40. Hoppenbrouwers, I.A., et al., *Maternal transmission of multiple sclerosis in a dutch population*. Arch Neurol, 2008. **65**(3): p. 345-8.
41. Herrera, B.M., et al., *Parent-of-origin effects in MS: observations from avuncular pairs*. Neurology, 2008. **71**(11): p. 799-803.
42. Kantarci, O.H. and A. Spurkland, *Parent of origin in multiple sclerosis: understanding inheritance in complex neurologic diseases*. Neurology, 2008. **71**(11): p. 786-7.
43. Steri, M., et al., *Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk*. N Engl J Med, 2017. **376**(17): p. 1615-1626.
44. Brahic, M., *Multiple sclerosis and viruses*. Ann Neurol, 2010. **68**(1): p. 6-8.
45. Cusick, M.F., J.E. Libbey, and R.S. Fujinami, *Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses*. Curr Opin Rheumatol, 2013. **25**(4): p. 496-501.
46. Hernán, M.A., et al., *Multiple sclerosis and age at infection with common viruses*. Epidemiology, 2001. **12**(3): p. 301-6.
47. Pakpoor, J., G. Giovannoni, and S.V. Ramagopalan, *Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: association or causation?* Expert Rev Neurother, 2013. **13**(3): p. 287-97.
48. Jacobs, B.M., et al., *Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors*. Mult Scler, 2020. **26**(11): p. 1281-1297.
49. Abrahamyan, S., et al., *Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020. **91**(7): p. 681-686.
50. Thacker, E.L., F. Mirzaei, and A. Ascherio, *Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis*. Ann Neurol, 2006. **59**(3): p. 499-503.
51. Waubant, E., et al., *Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis*. Mult Scler, 2013. **19**(7): p. 891-5.
52. Sundqvist, E., et al., *Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis*. Mult Scler, 2014. **20**(2): p. 165-73.
53. Gildden, D.H., *Infectious causes of multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2005. **4**(3): p. 195-202.
54. Sotelo, J., et al., *Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2008. **63**(3): p. 303-11.
55. Kang, J.H., et al., *Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study*. J Infect Dis, 2011. **204**(2): p. 188-92.
56. Wallin, M.T., et al., *The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service*. Brain, 2012. **135**(Pt 6): p. 1778-85.

57. Langer-Gould, A., et al., *Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups*. *Neurology*, 2013. **80**(19): p. 1734-9.
58. Langer-Gould, A., et al., *Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children*. *Neurology*, 2011. **77**(12): p. 1143-8.
59. Simpson, S., Jr., et al., *Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. **90**(11): p. 1193-1200.
60. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors*. *Ann Neurol*, 2007. **61**(6): p. 504-13.
61. van der Mei, I.A., et al., *Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study*. *Bmj*, 2003. **327**(7410): p. 316.
62. Islam, T., et al., *Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins*. *Neurology*, 2007. **69**(4): p. 381-8.
63. Orton, S.M., et al., *Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France*. *Neurology*, 2011. **76**(5): p. 425-31.
64. Ramagopalan, S.V., et al., *Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England*. *Neurology*, 2011. **76**(16): p. 1410-4.
65. Salzer, J., et al., *Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2012. **79**(21): p. 2140-5.
66. Munger, K.L., et al., *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis*. *Neurology*, 2004. **62**(1): p. 60-5.
67. Mokry, L.E., et al., *Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study*. *PLoS Med*, 2015. **12**(8): p. e1001866.
68. Lucas, R.M., et al., *Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination*. *Neurology*, 2011. **76**(6): p. 540-8.
69. Ascherio, A., et al., *Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression*. *JAMA Neurol*, 2014. **71**(3): p. 306-14.
70. Popescu, B.F., I. Pirko, and C.F. Lucchinetti, *Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?* *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2013. **19**(4 Multiple Sclerosis): p. 901-21.
71. Frischer, J.M., et al., *Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque*. *Ann Neurol*, 2015. **78**(5): p. 710-21.
72. Barnard, R.O. and M. Triggs, *Corpus callosum in multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974. **37**(11): p. 1259-64.
73. Lucchinetti, C.F., et al., *Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(23): p. 2188-97.
74. Calabrese, M., M. Filippi, and P. Gallo, *Cortical lesions in multiple sclerosis*. *Nat Rev Neurol*, 2010. **6**(8): p. 438-44.
75. Kutzelnigg, A. and H. Lassmann, *Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases*. *Handb Clin Neurol*, 2014. **122**: p. 15-58.
76. Lassmann, H., J. van Horssen, and D. Mahad, *Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis*. *Nat Rev Neurol*, 2012. **8**(11): p. 647-56.

77. Antel, J., et al., *Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity?* Acta Neuropathol, 2012. **123**(5): p. 627-38.
78. Weiner, H.L., *Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease.* Arch Neurol, 2004. **61**(10): p. 1613-5.
79. Roach, E.S., *Is multiple sclerosis an autoimmune disorder?* Arch Neurol, 2004. **61**(10): p. 1615-6.
80. Lucchinetti, C., et al., *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination.* Ann Neurol, 2000. **47**(6): p. 707-17.
81. Oksenberg, J.R., et al., *Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis.* Nature, 1993. **362**(6415): p. 68-70.
82. Zhang, J., et al., *Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis.* J Exp Med, 1994. **179**(3): p. 973-84.
83. Langrish, C.L., et al., *IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation.* J Exp Med, 2005. **201**(2): p. 233-40.
84. Kebir, H., et al., *Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation.* Nat Med, 2007. **13**(10): p. 1173-5.
85. Tzartos, J.S., et al., *Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis.* Am J Pathol, 2008. **172**(1): p. 146-55.
86. E., İ., *Multipl Skleroz:İmmünopatogenetik özellikler*, in *Temel ve Klinik Nöroimmunoloji*, R. Karabudak, Editor. 2013. p. 191-205.
87. Lazibat, I., M. Rubinić Majdak, and S. Županić, *Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis.* Acta Clin Croat, 2018. **57**(2): p. 352-361.
88. Kale, N., *Multipl sklerozun immunopatogenezi, nöroinflamasyon, demyelinizasyon, remyelini-zasyon, nörodejenerasyon ve aksonal kayıp.* Multipl Skleroz. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2020: p. 1-4.
89. Hemmer, B., J.J. Archelos, and H.P. Hartung, *New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis.* Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(4): p. 291-301.
90. Frohman, E.M., M.K. Racke, and C.S. Raine, *Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis.* N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 942-55.
91. Schumacher, G.A., 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 N Y Acad Sci, 1965. **122**: p. 552-68.
92. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.* Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 227-31.
93. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis.* Ann Neurol, 2001. **50**(1): p. 121-7.

94. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(2): p. 162-173.
95. Brownlee, W.J., et al., *Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS?* *Neurology*, 2016. **87**(7): p. 680-3.
96. Newcombe, J., et al., *Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue*. *Brain*, 1991. **114 ( Pt 2)**: p. 1013-23.
97. Filippi, M., et al., *Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines*. *Brain*, 2019. **142**(7): p. 1858-1875.
98. Berkovich, R., *Treatment of acute relapses in multiple sclerosis*. *Neurotherapeutics*, 2013. **10**(1): p. 97-105.
99. Rae-Grant, A., et al., *Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 2018. **90**(17): p. 777-788.
100. Montalban, X., et al., *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2018. **24**(2): p. 96-120.
101. Freedman, M.S., et al., *Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations*. *Can J Neurol Sci*, 2020. **47**(4): p. 437-455.
102. Tramacere, I., et al., *Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(9): p. Cd011381.
103. Kalincik, T., et al., *Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study*. *Lancet Neurol*, 2017. **16**(4): p. 271-281.
104. Hauser, S.L., et al., *Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(3): p. 221-234.
105. Gross, R.H. and J.R. Corboy, *Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies*. *Continuum (Minneap Minn)*, 2019. **25**(3): p. 715-735.
106. Vermersch, P., et al., *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*. *Mult Scler*, 2014. **20**(6): p. 705-16.
107. Rudick, R.A., et al., *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(9): p. 911-23.
108. Cohen, J.A., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2012. **380**(9856): p. 1819-28.
109. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2012. **380**(9856): p. 1829-39.
110. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(5): p. 402-15.

111. Fox, R.J., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2012. **367**(12): p. 1087-97.
112. Fogarty, E., et al., *Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2016. **9**: p. 23-30.
113. Signori, A., et al., *Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. **7**(6).
114. Metz, L.M., *Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis*. Continuum (Minneap Minn), 2019. **25**(3): p. 670-688.
115. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Neurology, 1996. **46**(4): p. 907-11.
116. Miller, D.H., D.T. Chard, and O. Ciccarelli, *Clinically isolated syndromes*. Lancet Neurol, 2012. **11**(2): p. 157-69.
117. Brownlee, W.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges*. Lancet, 2017. **389**(10076): p. 1336-1346.
118. Okuda, D.T., et al., *Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome*. Neurology, 2009. **72**(9): p. 800-5.
119. Granberg, T., et al., *Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review*. Mult Scler, 2013. **19**(3): p. 271-80.
120. Weinshenker, B.G., *Natural history of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 1994. **36 Suppl**: p. S6-11.
121. Mowry, E.M., et al., *The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(4): p. 400-3.
122. Wingerchuk, D.M. and B.G. Weinshenker, *Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis*. Bmj, 2016. **354**: p. i3518.
123. C, Y., *Primer progressif multipl skleroz ve sekonder progressif multipl skleroz*. Türkiye Klinikleri, 2020. **Multipl Skleroz. 1. Baskı**: p. 13-16.
124. Eriksson, M., O. Andersen, and B. Runmarker, *Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis*. Mult Scler, 2003. **9**(3): p. 260-74.
125. Cottrell, D.A., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis*. Brain, 1999. **122 ( Pt 4)**: p. 625-39.
126. Confavreux, C., et al., *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2000. **343**(20): p. 1430-8.
127. Tremlett, H., D. Paty, and V. Devonshire, *The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada*. Neurology, 2005. **65**(12): p. 1919-23.

128. Vasconcelos, C.C., C.M. Miranda-Santos, and R.M. Alvarenga, *Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients*. Neuroepidemiology, 2006. **26**(4): p. 233-9.
129. Maghzi, A.H., M. Etemadifar, and M. Saadatnia, *Clinical and demographical characteristics of primary progressive multiple sclerosis in Isfahan, Iran*. Eur J Neurol, 2007. **14**(4): p. 403-7.
130. Miller, D.H. and S.M. Leary, *Primary-progressive multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2007. **6**(10): p. 903-12.
131. Lublin, F.D., *New multiple sclerosis phenotypic classification*. Eur Neurol, 2014. **72 Suppl 1**: p. 1-5.
132. Olerup, O., et al., *Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(18): p. 7113-7.
133. McDonnell, G.V., et al., *A study of the HLA-DR region in clinical subgroups of multiple sclerosis and its influence on prognosis*. J Neurol Sci, 1999. **165**(1): p. 77-83.
134. Greer, J.M. and M.P. Pender, *The presence of glutamic acid at positions 71 or 74 in pocket 4 of the HLA-DRbeta1 chain is associated with the clinical course of multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(5): p. 656-62.
135. Barcellos, L.F., et al., *Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis*. Hum Mol Genet, 2006. **15**(18): p. 2813-24.
136. Hensiek, A.E., et al., *Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis*. Neurology, 2007. **68**(5): p. 376-83.
137. Booth, D.R., et al., *Gene expression and genotyping studies implicate the interleukin 7 receptor in the pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis*. J Mol Med (Berl), 2005. **83**(10): p. 822-30.
138. Boucher, J.J. and T.J. Counihan, *Co-incident primary progressive multiple sclerosis and hereditary spastic paraplegia (SPG4) - a case report*. Mult Scler Relat Disord, 2020. **44**: p. 102375.
139. Bellinvia, A., et al., *A new paraplegin mutation in a patient with primary progressive multiple sclerosis*. Mult Scler Relat Disord, 2020. **44**: p. 102302.
140. Yazıcı, I., N. Yıldırım, and Y. Zorlu, *The coexistence of multiple sclerosis and hereditary spastic paraparesis in a patient*. Neurol Int, 2013. **5**(2): p. 17-9.
141. Mead, S.H., et al., *A large family with hereditary spastic paraparesis due to a frame shift mutation of the spastin (SPG4) gene: association with multiple sclerosis in two affected siblings and epilepsy in other affected family members*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **71**(6): p. 788-91.
142. Camp, S.J., et al., *Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates*. Brain, 1999. **122 ( Pt 7)**: p. 1341-8.
143. Thorpe, J.W., et al., *Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI*. Brain, 1996. **119 ( Pt 3)**: p. 709-14.

144. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol, 2005. **58**(6): p. 840-6.
145. Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2017. **376**(3): p. 209-220.
146. Harding, A.E., *Classification of the hereditary ataxias and paraplegias*. Lancet, 1983. **1**(8334): p. 1151-5.
147. ÖZEŞ, B. and E. BATTALOĞLU, *Hereditær Spastik Paraparezi: Genetikten Patogeneze*. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics., 2011. **4**: p. 93-102.
148. Novarino, G., et al., *Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders*. Science, 2014. **343**(6170): p. 506-511.
149. Fink, J.K., *Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms*. Acta Neuropathol, 2013. **126**(3): p. 307-28.
150. Denora, P.S., F.M. Santorelli, and E. Bertini, *Hereditary spastic paraplegias: one disease for many genes, and still counting*. Handb Clin Neurol, 2013. **113**: p. 1899-912.
151. Coutinho, P., et al., *Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study*. JAMA Neurol, 2013. **70**(6): p. 746-55.
152. Chase, A., *Genetics: Exome sequencing sheds light on hereditary spastic paraplegia*. Nat Rev Neurol, 2014. **10**(3): p. 124.
153. Depienne, C., et al., *Hereditary spastic paraplegias: an update*. Curr Opin Neurol, 2007. **20**(6): p. 674-80.
154. Shribman, S., et al., *Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches*. Lancet Neurol, 2019. **18**(12): p. 1136-1146.
155. McDermott, C.J., et al., *Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation*. Neurology, 2006. **67**(1): p. 45-51.
156. Webb, S., et al., *Autosomal dominant hereditary spastic paraparesis with cognitive loss linked to chromosome 2p*. Brain, 1998. **121** ( Pt 4): p. 601-9.
157. Nielsen, J.E., et al., *Hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia: a complex phenotype associated with a new SPG4 gene mutation*. Eur J Neurol, 2004. **11**(12): p. 817-24.
158. Meyer, T., et al., *Early-onset ALS with long-term survival associated with spastin gene mutation*. Neurology, 2005. **65**(1): p. 141-3.
159. Orlacchio, A., et al., *Hereditary spastic paraplegia: clinical genetic study of 15 families*. Arch Neurol, 2004. **61**(6): p. 849-55.
160. Chelban, V., et al., *Truncating mutations in SPAST patients are associated with a high rate of psychiatric comorbidities in hereditary spastic paraplegia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017. **88**(8): p. 681-687.
161. Gillespie, M.K., et al., *Association of Early-Onset Spasticity and Risk for Cognitive Impairment With Mutations at Amino Acid 499 in SPAST*. J Child Neurol, 2018. **33**(5): p. 329-332.
162. Svenson, I.K., et al., *Intragenic modifiers of hereditary spastic paraplegia due to spastin gene mutations*. Neurogenetics, 2004. **5**(3): p. 157-64.

163. Hazan, J., et al., *Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia*. Nat Genet, 1999. **23**(3): p. 296-303.
  164. Solowska, J.M. and P.W. Baas, *Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease*. Brain, 2015. **138**(Pt 9): p. 2471-84.
  165. Warnecke, T., et al., *A novel splice site mutation in the SPG7 gene causing widespread fiber damage in homozygous and heterozygous subjects*. Mov Disord, 2010. **25**(4): p. 413-20.
  166. Klebe, S., et al., *Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy*. Brain, 2012. **135**(Pt 10): p. 2980-93.
  167. van Gassen, K.L., et al., *Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort*. Brain, 2012. **135**(Pt 10): p. 2994-3004.
  168. De Michele, G., et al., *A new locus for autosomal recessive hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 16q24.3*. Am J Hum Genet, 1998. **63**(1): p. 135-9.
  169. Sánchez-Ferrero, E., et al., *SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V*. Clin Genet, 2013. **83**(3): p. 257-62.
  170. Hedera, P., *Hereditary Spastic Paraplegia Overview*, in GeneReviews(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
171. Bajaj, N.P., et al., *Familial adult onset of Krabbe's disease resembling hereditary spastic paraplegia with normal neuroimaging*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **72**(5): p. 635-8.
  172. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genet Med, 2015. **17**(5): p. 405-24.
  173. Warshawsky, I., et al., *Primary progressive multiple sclerosis as a phenotype of a PLP1 gene mutation*. Ann Neurol, 2005. **58**(3): p. 470-3.
  174. Rubegni, A., et al., *SPG2 mimicking multiple sclerosis in a family identified using next generation sequencing*. J Neurol Sci, 2017. **375**: p. 198-202.
  175. Romagnolo, A., et al., *Atypical hereditary spastic paraplegia mimicking multiple sclerosis associated with a novel SPG11 mutation*. Eur J Neurol, 2014. **21**(2): p. e14-5.
  176. Laurencin, C., et al., *A rare case of SPG11 mutation with multiple sclerosis*. Rev Neurol (Paris), 2016. **172**(6-7): p. 389-91.
  177. Criscuolo, C., et al., *SPG5 and multiple sclerosis: clinical and genetic overlap?* Acta Neurol Scand, 2016. **133**(6): p. 410-4.
  178. DeLuca, G.C., et al., *The role of hereditary spastic paraplegia related genes in multiple sclerosis. A study of disease susceptibility and clinical outcome*. J Neurol, 2007. **254**(9): p. 1221-6.

