

Multipl Sklerozisin İmmünpatogenezi

Kısım 1: Her plak aynı mıdır?

Immüpatholegenesis of Multiple Sclerosis
Part 1: Are all the plaques the same?

Atay Vural¹, Aslı Tuncer Kurne¹, Rana Karabudak¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Geçtiğimiz 10 yıl nörolojide nöroimmunolojik hastalıkların giderek ön plana çıktığı bir dönem olmuştur. Özellikle multipl sklerozis, nöromyelitis optika ve limbik ensefalitlerin immünpatogenezi hakkındaki bilgiler çok artmış, söz konusu hastalıkların tanı ve tedavisiyle ilgili yeni tedaviler keşfedilmiştir. Nörolojik ve immün sistem gibi vücudun en karmaşık iki sisteminin hatalı etkileşmesi sonucu oluşan bu hastalıklar tüm nöroloji uzmanlarının meslek hayatları boyunca pek çok kez karşılaşacağı hastalıklardır. Bu hastaların bilinçli bir şekilde takiplerinin yapılabilmesi için, nörologların hastalık immünpatogenezleri hakkında bilgi sahibi olmaları elzemdir. İki kısımdan oluşan bu derlemede, nöroimmünolojik hastalıkların prototipi olan multipl sklerozisin immünpatogenezi anlatılarak, tıp öğrencilerinin, nöroloji asistan ve uzmanlarının nöroimmünoloji bilgilerinin artırılması hedeflenmiştir. Bu ilk kısımda, multipl skleroz plaklarının histopatolojik özelliklerinden bahsedilerek, MR görüntüleme lezyon yükü çok fazla olan bir kişinin klinik durumu çok iyi olabilirken, neden daha az sayıda lezyonu olan birinin kliniğinin çok daha ağır olabildiği gibi sorulara yanıt aranacaktır.

Anahtar Sözcükler: Multipl Skleroz, Patogenez, İmmünoloji, Histoloji

Neuroimmunological disorders came to the forefront in neurology in the past decade. Especially, our knowledge on multiple sclerosis, neuromyelitis optica and limbic encephalitis have massively grown and important diagnostic and therapeutic advances have been made. These disorders arise from the faulty interaction of the two most complex systems of human body: neurological and immune systems. Neurologists will encounter these disorders many times in a life time and they will need an understanding of the immunopathogenesis in order to be able to treat such diseases. In this two-part review, we aim to increase knowledge of medical students, neurology residents and neurologists on neuroimmunology. We will try to do this by explaining immunopathogenesis of the prototypical disorder: multiple sclerosis. In this first part, we will describe the types and histopathological characteristics of multiple sclerosis plaques and try to answer the intriguing question of why some patients with excessive number of lesions are in good clinical condition, while the others with lower plaque load have severe disease.

Key words: Multiple Sclerosis, Pathogenesis, Immunology, Histology

Plan:

Kısım I

1. Giriş
2. Histopatolojik çalışmalar
 - 2.1. İncelemede kullanılan yöntemler
 - 2.2. Plak çeşitleri
 - 2.3. Aktif plak paternleri
 - 2.3.1 Dört patern hipotezi
 - 2.3.2 Paternlerin evrimi hipotezi
 - 2.3.3 İleri evrelerde plak paternleri
 - 2.4. Gölge plaklar
 - 2.5. Kortikal plaklar

Kısım II

3. Hastalığın doğuşu: DAE modelinden öğrenilenler
 - 3.1. Modeller
 - 3.2. İlk başta neler oluyor?
 - 3.2.1 Birinci dalga ve immünsüres-veyans kavramı
 - 3.2.2 İkinci dalga: Lenfosit olimpiyatları ve kemokinler
 - 3.3. İmmün hücrelerin kan-beyin bariyerinden geçişi
 - 3.4. Relaps ve remisyonların üç silahşörü
4. Manyetik rezonans görüntülemenin öğrettikleri
 - 4.1. Konvansiyonel MRG'nin öğrettikleri
 - 4.2. Non-konvansiyonel MRG'nin öğrettikleri
5. Sonuç

Geliş tarihi : 03.08.2015 • Kabul tarihi: 17.02.2016

İletişim.

Dr. Atay Vural

E-posta : atayvural@gmail.com

Tel: 0 312 305 18 06

Faks: 0 312 309 34 51

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
Sıhhiye, 06100 Ankara

Günümüzde bir multipl skleroz (MS) hastasının takibinde en yararlı yöntem manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). Elde edilen görüntülerde kontrast madde tutan lezyon olup olmadığına bakılır, önceki MRG'ye göre lezyon yükünde artış olup olmadığı incelenir ve sonuçta tedavi uygun şekilde düzenlenir. Ancak hastalığın nasıl başladığı, T1 kesitlerde halka şeklinde kontrast tutan lezyonların nasıl oluştuğu, T2 ve fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) kesitlerinde birbirine benzeyen diğer plakların gerçekten aynı olup olmadığı ve normal görünen beyaz cevherin (NGBC) ve korteksin de gerçekte hastalıklı olup olmadığı gibi önemli bilgiler hekim tarafından bilinmez. Çünkü bu bilgiler konvansiyonel MRG görüntüleriyle elde edilemez. Son on yılda, geliştirilen yeni tekniklerle birlikte; gerek insanda, gerek hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar sayesinde bu soruların bir kısmına cevap sağlayacak önemli bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmaların üç ayağını insandaki otopsi/biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemeleri, deneysel alerjik ensefalomyelit (DAE) çalışmaları ve non-konvansiyonel MRG çalışmaları oluşturmaktadır.

Bu derleme ile, bütün bu alanlardaki önemli gelişmelerin bir araya getirilerek hastalıkla uğraşan uzmanların hastalığın başlangıcı, gelişimi ve ileri evrelerindeki mekanizmalar hakkında bilgilerinin derinleştirilmesi hedeflenmektedir.

1. Histopatolojik çalışmalar

Multipl sklerozun - halen geçerliliğini koruyan - ilk histopatolojik tanımlaması 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre MS, beyinde fokal inflamasyon ve demiyelinizasyon alanlarıyla karakterize sert plaklardan oluşan bir hastalıktır. Gliosis ve görece akson korunumu da o dönemden bu yana iyi bilinen diğer özelliklerdir (1).

1990'larda Lucchinetti ve arkadaşları (2) tarafından yapılan öncü çalışmalarda, üç farklı merkezin katılımıyla bir otopsi/biyopsi koleksiyonu oluşturulmuş, hastalığın patogenezinin aydınlatılması ve farklı klinik özellik

gösteren hastalarda farklı patogenezinin rol oynayıp oynamadığının incelenmesi hedeflenmiştir. İkibin yılında yayınlanan ve detaylı immünohistokimyasal (IHK) inceleme sonuçlarının sunulduğu çalışmayla, MRG ve rutin IHK kesitlerinde benzer görünen plakların, aslında dört farklı immüno-patern gösterdiği gösterilmiştir (2). O tarihten beri Avustralya'daki otopsi vakaları üzerindeki çalışmalar; Hollanda Beyin Bankasının ve İngiltere'deki MS beyin bankasının konu hakkındaki yayınları bilgi birikimini arttırmanın yanı sıra tartışmaların da alevlenerek devam etmesine sebep olmuştur.

1.1 İncelemede kullanılan yöntemler

Büyük hacmi ve çabuk nekroza gidebilmesi nedeniyle incelemesi oldukça zor olan insan beyini otopsi/biyopsi materyallerinin en etkili şekilde incelenebilmesi için son on yılda bazı standartlar getirilmiştir. Kullanılan boyaların çeşitliliğinin artması dışında, bazı merkezlerde beyin kesitlerine MRG yapılarak *in vivo* saptanmayan plakların da tespit edilmesi ve incelenmesi mümkün hale gelmiştir (3, 4).

İmmünohistokimya yapılacak kesitler bir kez belirlendikten sonra, ilk olarak parafine gömülü kesitler hemotoksilen-eosin (HE), miyelin boyası olarak luksol-fast mavisi (LFB) ve aksonlar için de gümüş boyalar ile boyanır. Dondurulmuş kesitler sindirilmiş miyelin parçacıkları için oil-red-O ile boyanır. Ayrıca miyelin basic protein (MBP), miyelin oligodendrocyte protein (MOG), miyelin associated glycoprotein (MAG), proteolipid protein (PLP), 2'3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNP), HNK-1 gibi diğer özgül miyelin ve oligodendrosit boyaları; makrofajlar ve mikroglyalar için MRP14, CD68 veya KiM1P; lenfositler için CD3, 4, 8 ve 20; dendritik hücreler için CD209; astrositler için glial fibrillary protein (GFP), kompleman ve immünglobulinler ve MHC-II boyaması da sıklıkla kullanılan diğer immünohistokimyasal boyalardır (2, 5, 6).

Aktif bir plak içerisindeki hasarlanmış miyelin tabakası, makrofajlar tarafından immünglobulinler, kompleman ve diğer doğal bağışıklık reseptörleriyle fagosite edilir ve takiben lizozomlar tarafından yıkılır. Değişik büyüklükteki miyelin proteinleri değişik hızlarda yıkılır, bu nedenle makrofajların lipid yıkım ürünü içeriğinin tespit edilmesi, plak yaşının tespiti için iyi bir yöntem sağlar. CNPaz, MOG, MAG gibi küçük proteinler daha çabuk yıkıldıkları için bir-üç günlük erken aktif lezyonlar içinde bulunurken; PLP, MBP gibi büyük proteinler 10 güne kadar sebat edebilirler ve geç aktif lezyonların içinde de tespit edilirler. İnaktif plaklarda ise PAS veya oil-red-O pozitif nötral lipid parçacıkları bulunur (7).

1.2 Plak çeşitleri

Bir MS hastasına MRG çekildiğinde T2 veya FLAIR'da hiperintens, T1'de ise izo- veya hipointens görünen çok sayıda plak görülür. Makroskopik olarak aktif plaklar yumuşak, sınırları belirsiz ve pembe renkli, kronik plaklar ise keskin sınırlı, sert ve gri renkli görünür (7). Görünürde birbirine benzeler de bu plaklar aynı kişide ve/veya kişiler arası çok farklı histopatolojik özellikler gösterebilir (8). Lezyon yükü çok fazla görünen bir kişinin klinik durumu çok iyi iken, az sayıda lezyonu olan birinin kliniğinin çok daha ağır olabildiğinin temel sebebi budur.

Plakların sınıflandırılması temel olarak plağın aktif olup olmadığına, yaşına ve miyelinizasyon durumuna göre yapılır (7,9). Buna göre **akut aktif plaklar** lipid içeren makrofajlar tarafından yaygın olarak infiltre edilmiş (*makrofaj denizi* de denir), demiyelinize, aksonların görece korunduğu, yoğun perivasküler ve parenkimal T hücre ve bir miktar B hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği, değişik oranlarda oligodendrosit hasarının görüldüğü plaklardır. Plak merkezinde oligodendrosit prekürsörlerinin eşlik ettiği erken remiyelinizasyon alanları da sıklıkla eşlik eder. Belirgin reaktif astrositoz tipiktir ve neoplazmlarla karıştırılabilir. Aksonlar görece korunsa da şişlikler, β -amiloid öncül proteininin

birikimi ve hasarlanmalar eşlik edebilir. Aksonal hasar demiyelinizasyon kadar belirgin ise daha çok iskemik hastalıklar düşünülmelidir (7). Aktif plakların histopatolojik olarak dört farklı patern gösterdiğinden bahsedilmiştir (2). Bir sonraki bölümde bu konuya ayrıntılarıyla değinilecektir.

Kronik aktif plaklar sınırları belirgin, myelin içeren makrofajların yoğun olarak plak sınırlarında görüldüğü, merkezi ise hiposelüler, gliotik ve inaktif görünen plaklardır. **Sönmekte olan (smoldering) plaklar** ise plak çeperlerinde az sayıda myelin içeren makrofaj bulunan, kronik plaklardır. **İnaktif plaklar** çok az sayıda hücre içeren, demiyelinize, önemli miktarda akson ve oligodendrosit kaybının eşlik ettiği, gliotik plaklardır. **Gölge plaklar** ise remiyelinize olmuş keskin sınırlı plaklardır ve sayıları iyi klinik gidişle ilişkilidir (7).

Normal görülen beyaz cevherin incelendiği bir çalışmada, demiyelinizasyon görülmeksizin aktive mikroglial hücre öbeklerinin görüldüğü alanlar tespit edilmiş ve bunlara **preaktif plaklar** adı verilmiştir (10).

Akut ve kronik aktif plaklar relapsların halen görüldüğü hastalarda daha sık görülürken, sönmekte olan ve gölge plaklar daha çok primer ve sekonder progresif MS hastalarında görülmektedir (7).

1.3 Aktif plak paternleri

Multiple Skleroz nasıl başlar? Beynin içinden kaynaklanan bir hastalık mıdır yoksa dış etkenlerin tetiklemesiyle beyne karşı gelişen immünolojik bir reaksiyon mudur? Dejeneratif süreçler mi ön plandadır yoksa inflamatuvar süreçler mi? Tek bir hastalık mıdır yoksa heterojen bir grup hastalık mıdır? Bütün bu temel sorular MS camiasında halen tartışılmaktadır ve her bir cephesi saygın bilim insanlarının oluşturulan gruplar arasında fikir ayrılıklarına sebep olmaktadır.

1.3.1 Dört patern hipotezi

Daha önce bahsedildiği gibi, 2000 yılında Lucchinetti ve arkadaşları (2) tarafından yayınlanan 49 biyopsi, 32 otopsi vakası üzerinde yapılmış olan detaylı

immünohistokimyasal (IHK) incelemelerle dayalı çalışma büyük yankı uyandırmıştır. Bu çalışmada incelenen bütün plakların dört immünopaternden birine ait olduğu ve bir insanda yalnız bir çeşit immünopatern görülebildiği bildirilmiştir. Buna göre hastalığın patogenezinin kişilerarası heterojenite gösterdiği iddia edilmiştir (2, 11).

Dört paternde de yoğun makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ortak nokta olmakla birlikte kompleman ve immünglobulin varlığı ve oligodendrosit apoptozu olup olmaması paternlerin birbirinden ayrılmasında kistas olarak kullanılmıştır. İnflamasyonun ne kadar yoğun olduğu milimetreküpdeki ortalama hücre sayılarından net olarak anlaşılabilir. Buna göre bir akut aktif bir plak içinde milimetreküpde yaklaşık 1000 adet makrofaj, 100-150 adet T hücre, 5 adet plazma hücre bulunmaktadır. Oligodendrosit sayısı Patern I ve II'de 250/mm³, Patern III ve IV'te 50/mm³ tür. Patern I ve II'de T hücre ve makrofaj aracılı mekanizmalar ön planda olup, Patern II'de P'den farklı olarak kompleman aracılı sistem ve immünglobulinler de bol miktarda tespit edilmektedir. Patern III'te plak çevresinde oligodendrosit apoptozu en önemli patoloji iken, immünglobulin, kompleman ve remiyelinizasyon görülmez. Patern IV'de ise oligodendrositler distroftiktir. Patern I ve II'ye uyan plaklar venüller etrafında görülürken, Patern III ve IV daha çok damarlardan uzakta, parenkim içerisinde saptanmıştır. Patern III'te plak sınırları belirsizdir. Hatta bazı plaklarda Balo-benzeri konsentrik demiyelinize/miyelinize alanlar görülmüştür. Yine Patern III'te makrofajlarca özgül olarak MAG proteinin yıkıldığı, diğer miyelin proteinlerinin ise korunduğu bildirilmiştir. Diğer paternlerde ise bütün miyelin proteinleri beraber yıkılmaktadır. (2) Paternlerin görülme sıklığına gelince, Lucchinetti ve arkadaşlarına (2) göre Patern I MS hastalarının %15'inde, Patern II %58'inde, Patern III %26'sında, Patern IV ise %1'inde görülmektedir.

1.3.2 Paternlerin evrimi hipotezi

Patern III'ün ilginç bir özelliği, bu paternin hemen tamamen yalnız 1-2 aylık semptomları bulunan kişilerde saptanmış olmasıdır. Patern II ise bütün evrelerde benzer oranlarda saptanmıştır (2). Bu durum Patern III'ün hastalığın erken evrelerine özgü olabileceğini düşündürmüştür. Özellikle Avustralyalı araştırmacı Barnett ve arkadaşlarının (5) 2004 yılında yayınlanan, beyin sapı tutulumu nedeniyle atak başlangıcından 17 saat sonra ölmüş bir hastada ve yine erken evrede hayatını kaybeden diğer altı hastada yaptığı otopsi bulguları yeni bir hipotezin doğmasını sağlamıştır (5,13). Bu hipoteze göre bir plağın oluşumu ilk olarak plak bölgesinde yaygın oligodendrosit apoptozu ile başlar. Saatler içinde gerçekleşen bu ilk evrede (*pre-fagositik evre*) aktive mikroglialardan başka hücre görülmez, ayrıca henüz miyelin korunmuştur bu nedenle plak kolaylıkla fark edilmeyebilir. Kompleman pozitifliği ile birlikte mikroglialar da aktive olur ve apoptotik oligodendrositleri fagosite eder. 1-2 gün içinde oligodendrositler ortadan kaybolur ve miyelin tabakaları dejenere olarak vakuollü bir görünüm alır. Bu modele göre makrofajlar, T hücre ve diğer hücrelerin plağa yerleşmesi görece geç bir hadisedir ve dejenere olan miyelin tabakalarını makrofajlar tarafından fagositozu hastalık belirtilerinin zirve yaptığı ikinci ve üçüncü günlerde gerçekleşir (*fagositik evre*). Plak merkezinde remiyelinizasyonun başlaması da bu dönemde olur. İlk olarak oligodendrosit öncül hücreleri görülmeye başlar ve bir-iki hafta içerisinde matür oligodendrositler haline gelirler. Bu nedenle T-lenfositleri ve makrofajların bu ilk evrede zarar verici olmaktan çok iyileştirici etki sağladığı düşünülmektedir. Bu hipoteze göre oligodendrosit apoptozunu neyin başlattığı bilinmemektedir ve virüsler, hipoksik hasar, mikroglialdan salınan sitokinler sorumlu olabilir.

Bu plak modeli Lucchinetti ve arkadaşlarının (2) tarif etmiş olduğu Patern III'e benzese de kompleman aktivasyonunun görülmesi ve remiyelinizasyonun eşlik etmesi gibi temel farklılıklar göstermektedir. En önemli fark ise bu modelin ayrı bir patern değil özellikle hastalığın ilk yıllarında tüm plakların başlangıcını temsil eden temel bir mekanizma olabileceğini önermektedir (14,15). Multiple Skleroz patogenezinde miyeline karşı otoreaktivite göster-

ren T-lenfositlerin sistemik bir sebeple hasarlanan kan-beyin-bariyerini (KBB) geçerek dokuya yerleştikleri ve orada makrofajları aktive ederek miyelin ve doku hasarına yol açtıkları, hastalığın bu şekilde oluştuğu şeklinde yaygın bir görüş vardır. Prineas ve arkadaşlarına göre Barnett (5) miyelin hasarını başlatan olay beyin dışından değil beyin içinden gelir. Yani oligodendrositler bir sebeple apoptoza giderler ve oluşan miyelin parçacıklarını temizlemek için doğal bağışıklığın bir sonucu olarak (T-lenfosit aracılı adaptif bağışıklığın değil) makrofajlar dokuda birikir ve miyelin fagositozunu başlatırlar. T ve B lenfositlerin dokuda birikmesi makrofajlardan sonra gerçekleşir. Prineas grubu bu hipoteze destek olarak Patern II ve III özelliklerini taşıyan plakların aynı kişide görülebildiği şeklindeki gözlemlerini sunmaktadır (5).

2009'da aynı grup ikinci bir çalışma yayınlayarak bu modeli daha ayrıntılı hale getirmiştir (16, 17). Buna göre yeni oluşmakta olan bir plak üç kısımdan oluşur: Prefagositik alan, fagositik alan ve postfagositik alan. En dışta yer alan prefagositik bölgede yalnız aktive mikroglialar bulunur, oligodendrositler apoptotik görünümündedir ve sayıları çok azalmıştır ya da hiç görünmeyebilirler. Myelin ise hafif soluk görünmekle birlikte büyük oranda korunmuştur. Takip eden fagositik alanda ise yoğun miyelin fagosite edici makrofaj infiltrasyonu, kompleman ve immunglobulin boyanması görülmektedir. T ve B lenfosit sayısı ise belirgin olarak azdır. Postfagositik alanda ise oil-red-O pozitif lipid yıkım ürünleriyle dolu makrofajlar ve diğer bölgelerden on kat fazla sayıda T lenfositler görülmektedir. Perivasküler kılıflar da bu bölgelerde diğer bölgelere kıyasla çok daha kalabalık görünümde olup 400 hücreye kadar çıkabilmekte ve değişen oranlarda CD4 ve CD8 T lenfositler, B lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır. Antijen sunan hücre (ASH) olarak MHC-II pozitifliği gösteren lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler bu alanlarda gösterilmiştir (16).

Bu bulguların otopsi/biyopsi materyallerinde çok nadiren görülmesi bu hipotezin diğer gruplarca eleştirilmesine yol açmakla birlikte diğer çalışmaların çoğunun ileri evrelerdeki hastalarda yapıyor olması nedeniyle bu hipotez de dört patern hipotezi gibi doğrulanmayı beklemektedir. Lucchinetti ve arkadaşları (2) yakın zamanda yukarıdaki hipoteze karşı delil olarak nöromiyelitis optika (NMO) hastalarında yaptıkları otopsi çalışmasını öne sürmüşlerdir. Bu çalışma ile, başlangıç evresindeyken ölen NMO hastalarında, Barnett ve arkadaşlarının (5) 2004'te yayınladıkları 17 saatlik indeks vakada saptanan bulgularla çok benzer histopatolojik bulgular saptadıklarını bildirmişler ve Prineas grubunun vakalarının klinik olarak da NMO ile uyumlu olduğunu ileri sürerek bu vakaların aslında MS değil NMO hastası olabileceğini iddia etmişlerdir (18). 2014'te yayınladıkları yeni çalışmada ise farklı 2 zamanda biyopsi yapılmış MS hastalarında, her iki biyopside de aynı paternin görülmeye devam ettiğini bildirmişlerdir. Bu bulgunun, farklı hastalarda farklı paternlerin görülebildiği, ancak aynı hastada hep aynı paternin görüldüğü hipotezini desteklediğini iddia etmişlerdir (19). Bağımsız grupların hem erken hem de ileri evre hastalarda yapacakları histopatolojik çalışmalar konunun aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

1.3.3 ileri evrelerde plak paternleri

Yukarıda bahsedilen iki grubun çalışmaları en fazla birkaç yıldır hastalık belirtileri gösteren kişiler üzerinde yapılmıştır. Hollandalı bir grup ise uzun süredir hasta olan bir grubu (ortalama 22,2 yıldır hasta olan 39 otopsi vakası) incelemiş kişilerarası heterojenitenin bu grupta da var olup olmadığı sorusuna cevap aramıştır. Çalışmanın sonunda tüm hastalarda ve tüm plaklarda tek bir immünopatern saptanmıştır. Patern II ile uyumlu olan bu patern dışında çok nadiren apoptotik oligodendrositler saptanmıştır. Makrofajların sıklıkla kompleman ve immunglobulinlerle kolokalizasyon gösterdiği saptanmış, miyelin fagositozunun opsonizasyon ve kompleman aktivasyonunu takiben hızla gerçekleştiği tespit

edilmiştir. Bu bulgular hastalığın erken evrelerindeki patojenik heterojenitenin (ister kişilerarası ister aynı kişide farklı evrelerde olsun) ilerleyen evrelerde tek bir patojenetik tipe evrimleştiği şeklinde yorumlanmıştır (6, 20).

Uzun süredir hasta olan bireylerde remiyelinize olmuş gölge plakların da az görüldüğü bilinmektedir. 2002'de yayınlanmış bir çalışma bu durumun sebebini araştırmış, sonuçta plaklarda miyelinizasyon kapasitesi olan oligodendrosit hücrelerin bulunmasına rağmen remiyelinizasyonun gerçekleşmediğini saptamıştır. Bu durumun sebebi olarak, uygun hücreler bulunmasına rağmen aksonların fazla hasarlanmış olmaları nedeniyle miyelinizasyon için gereken sinyalin oluşmadığı ve remiyelinizasyonun gerçekleşmediği fikri öne sürülmüştür (21).

2.1 Gölge plaklar

Kara deliklerin aksine gölge plaklar olumlu bir parametreyi, remiyelinizasyonu göstermektedir. Remiyelinizasyonu henüz akut plak evresinde oligodendrosit öncüllerinin demiyelinize olmuş çekirdek bölgesinde belirmesiyle ve olgunlaşarak miyelinizasyon kapasitesi kazanmasıyla başlamaktadır. Kronik plaklarda dahi bu öncül hücreler tespit edilmiş, ancak remiyelinizasyon gözlenmemiştir. Bunun sebebi olarak kronik plaklarda aksonların ileri derecede hasarlanmış olması ve oligodendrosit öncül hücrelerine gerekli sinyali ve trofik desteği verememeleri öne sürülmüştür (21).

Gölge plakların sayısı yaşam süresiyle pozitif korelasyon göstermektedir. Ancak hastalar arasında gölge plak oranları yani remiyelinizasyon kapasiteleri belirgin farklılık göstermektedir. Radyolojik olarak gösterilebilmeleri zordur. Histopatolojik çalışmalarda 51 vakalık bir seride 10 vakada %60-96, 34 vakada %0-25 remiyelinizasyon saptanmıştır (22). Bu plaklar erken aktif dönemde seyrek görülürler. RRMS ve PPMS'te, SPMS'e göre daha sık görülürler. Bazı gölge plaklarda (SPMS'te daha sık olarak) sınır bölgelerde reaktivasyon, aktif demiyelinizasyon ve plak büyümesi görülebilir (23).

2.2 Kortikal plaklar

Kortikal ve spinal kord atrofi hastalık ciddiyetiyle en iyi korelasyon gösteren parametredir (24). Kortikal atrofi sekonder progresif evrede hız kazanır (25). Son yıllardaki çalışmalar, sekonder progresif evredeki yavaş-progresif seyirli kortikal gri cevher hasarına bağlı olduğunu düşündürmektedir (9).

Bununla birlikte günlük pratiğimizde kullandığımız MRG cihazları ve teknikleri kortikal lezyonları göstermede yetersiz kaldıkları için ileri evrelerde kortikal atrofi belirginleşene kadar korteksin etkilenmediği ya da az etkilendiği yanılmasına kapılırız. Hâlbuki yüksek çözünürlüklü MRG cihazlarının ve non-konvansiyonel MRG tekniklerinin gelişmesi sayesinde klinik izole sendrom evresinde bile %30-40 hastada beyaz cevher lezyonlarıyla birlikte kortikal plakların ve inflamasyonun gelişmekte olduğunu artık biliyoruz (26,27). Ayrıca bulgular, kortikal patolojinin beyaz cevher patolojisinden bağımsız ilerlediğini ve hatta kimi hastalarda baskın patoloji olabildiğini göstermektedir (28). Kortikal lezyonların birikimi RRMS'ten SPMS'e geçişte önemli rol oynar (29). Bu lezyonlar singulat gi-

rus, frontal ve temporal korteksler ve hipokampusta daha sık görülür. Primer motor korteks ve oksipital kortekte ise daha hafiftir. Ayrıca talamus, bazal ganglia, hipotalamus, se-rebellum ve spinal kord grimmaddesinde de görülebilir (9).

Kortikal lezyonlar son yıllardaki histopatolojik çalışmalarla ayrıntılı bir şekilde tarif edilmeye başlanmıştır. Buna göre topografik olarak üç çeşit kortikal plak bulunmaktadır: Subpial, lökokortikal ve intrakortikal²⁶. Lökokortikal plaklar %50 oranında görünürken, subpial plaklar %34, intrakortikal plaklar %17 oranında görülür. Kortikal plaklar beyaz cevher plaklarından farklı inflamasyon özellikleri gösterir. Özellikle ileri evrede kortekte inflamatuvar hücre çok az sayıda bulunur. Erken evrede ise kortikal plakların yaklaşık %80'inde T-hücre infiltrasyonu, %40'ında makrofaj infiltrasyonu saptanmıştır. Bununla birlikte KBB geçirgenliği artmaz, kompleman aktivasyonu yoktur ve mikrogliya aktivasyonu daha belirgindir. Özellikle 3. ve 5. kortikal tabakalarda nöronal apoptoz belirgindir. Normal görünüşlü gri cevherde de nöron apoptozu görülebilir. Özellikle meningeal inflamasyonun yoğun olarak gözlemlendiği

alanların yaklaşık %90'ında subpial plakların eşlik ettiği bilinmektedir. Bu durum inflamatuvar sitokinlerin difüzyonunun kortikal plakların patogene-zinde rol oynadığını düşündürmektedir (9,26).

İlerleyen evrelerde, özellikle sekonder progresif MS'te yaygın meningeal inflamasyonun ve kortikal lezyonların yükü artmaktadır. Hatta sulkusların derine indiği korunaklı bölgelerde ek-topik lenf folliküllerini andıran B-hücre agregatlarının oluştuğu da tespit edilmiştir. Bu agregatların oligoklonal bant pozitifliğine ve yüksek immunglobulin indeksine katkıda bulunuyor olabilecekleri düşünülmektedir. Meningeal inflamasyon ne kadar fazla ise subpial plaklar ve kortikal demiyelinizasyon ve atrofi de o kadar fazla olmaktadır (30).

Sonuç olarak, MR görüntülerinde daha çok dikkat çeken aksonal hasar ve inflamasyon yükü dizabiliteye katkıda bulursa da özellikle sekonder progresif evredeki yavaş seyirli ilerleyişi açıklamada yetersiz kalmaktadır. Kortikal gri cevher hasarının bu seyirde temel rol oynadığı bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Clanet M, Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893. *Int MS J* 2008;15:59-61.
2. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-717.
3. De Groot CJ, Bergers E, Kamphorst W, et al. Post-mortem MRI-guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and (p)reactive lesions. *Brain* 2001;124:1635-1645.
4. Bo L, Geurts JJ, Ravid R, Barkhof F. Magnetic resonance imaging as a tool to examine the neuropathology of multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;30:106-117.
5. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;55:458-468.
6. Breij EC, Brink BP, Veerhuis R, et al. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008;63:16-25.
7. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol* 2012;7:185-217.
8. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942-955.
9. Reynolds R, Roncaroli F, Nicholas R, Radotra B, Gveric D, Howell O. The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 2011;122:155-170.
10. van der Valk P, Amor S. Preactive lesions in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2009;22:207-213.
11. Ludwin SK. Understanding multiple sclerosis: lessons from pathology. *Ann Neurol* 2000;47:691-693.
12. Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004;56:308.
13. Pender MP. Oligodendrocyte apoptosis before immune attack in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:158; author reply 158-159.
14. Barnett MH, Henderson AP, Prineas JW. The macrophage in MS: just a scavenger after all? Pathology and pathogenesis of the acute MS lesion. *Mult Scler* 2006;12:121-132.
15. Barnett MH, Parratt JD, Pollard JD, Prineas JW. MS: is it one disease? *Int MS J* 2009;16:57-65.

16. Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol* 2009;66:739-753.
17. Tsutsui S, Stys PK. Degeneration versus autoimmunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009;66:711-713.
18. Bruck W, Popescu B, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica lesions may inform multiple sclerosis heterogeneity debate. *Ann Neurol* 2012;72:385-394.
19. Metz I, Weigand SD, Popescu BF, et al. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2014;75:728-738.
20. Raine CS. Multiple sclerosis: classification revisited reveals homogeneity and recapitulation. *Ann Neurol* 2008;63:1-3.
21. Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp BD. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:165-173.
22. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain* 2006;129:3165-3172.
23. Bramow S, Frischer JM, Lassmann H, et al. Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:2983-2998.
24. Bonati U, Fisniku LK, Altmann DR, et al. Cervical cord and brain grey matter atrophy independently associate with long-term MS disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:471-472.
25. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008;64:247-254.
26. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2188-2197.
27. Calabresi PA. Inflammation in multiple sclerosis--sorting out the gray matter. *N Engl J Med* 2011;365:2231-2233.
28. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:438-444.
29. Stadelmann C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Neurol* 2011;24:224-229.
30. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007;130:1089-1104.