



Teriflunomid Tedavisi Altındaki Pediatrik Başlangıçlı Multipl Sklerozda Sessiz Beyin Atrofisi: Longitudinal Volümetrik Analiz

Zeynep Öztürk¹, Merve Yazol², **Huriye Çetin¹**, Esra Serdaroğlu¹, Ebru Arhan¹, Tuğba Hırfanoğlu¹,
Öznur Leman Boyunağa², Kıvılcım Gücüyener³, Ercan Demir¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bilim Dalı

Giriş

- Pediatrik Başlangıçlı MS (POMS): Yetişkinlere kıyasla daha inflamatuvar bir seyir, yüksek atak hızı ve MRG lezyon yükü ile karakterizedir
- Çocuklarda ataklardan iyileşme kapasitesi yüksektir; bu durum altta yatan nörodejenerasyonu gizleyebilir
- Nörodejenerasyon: İnflamatuvar süreçlerin erken dönemde genellikle atak aktivitesinden bağımsız olarak aksonal hasara ve beyin hacim kaybına (BVL) yol açar
- Uzun vadeli fiziksel ve bilişsel engelliliğe önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır

Giriş



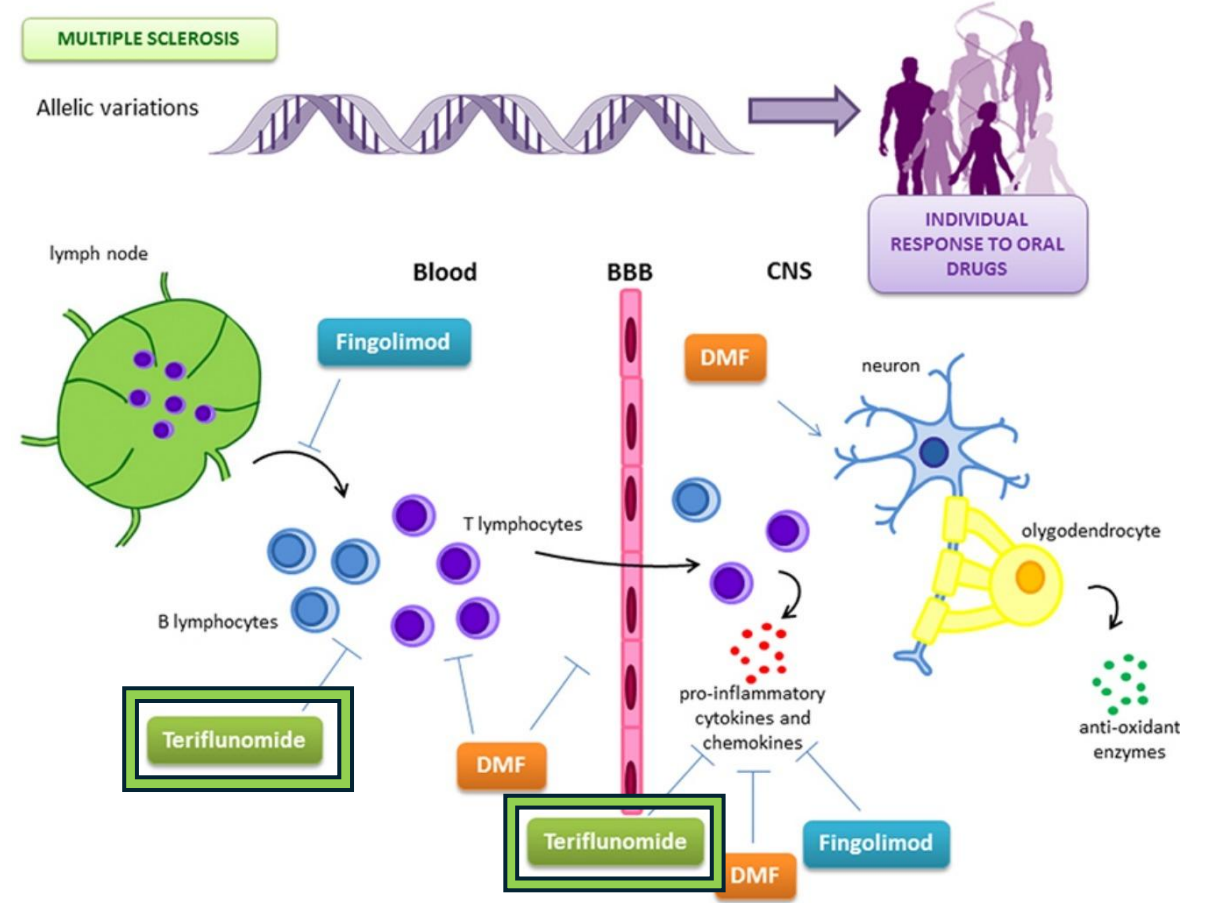
Hastalık modifiye edici tedaviler (DMT'ler) atak oranlarını ve fokal inflamatuvar lezyonları azaltmada etkili



Beyin hacim kaybını (BVL) önleme kapasiteleri araştırılmakta



Teriflunomid, mitokondriyal enzim dihidroorotat dehidrogenazı (DHODH) seçici olarak inhibe eden ve aktif T ve B lenfositlerinin genişlemesini sınırlandıran oral bir immünomodülatör ilaçtır

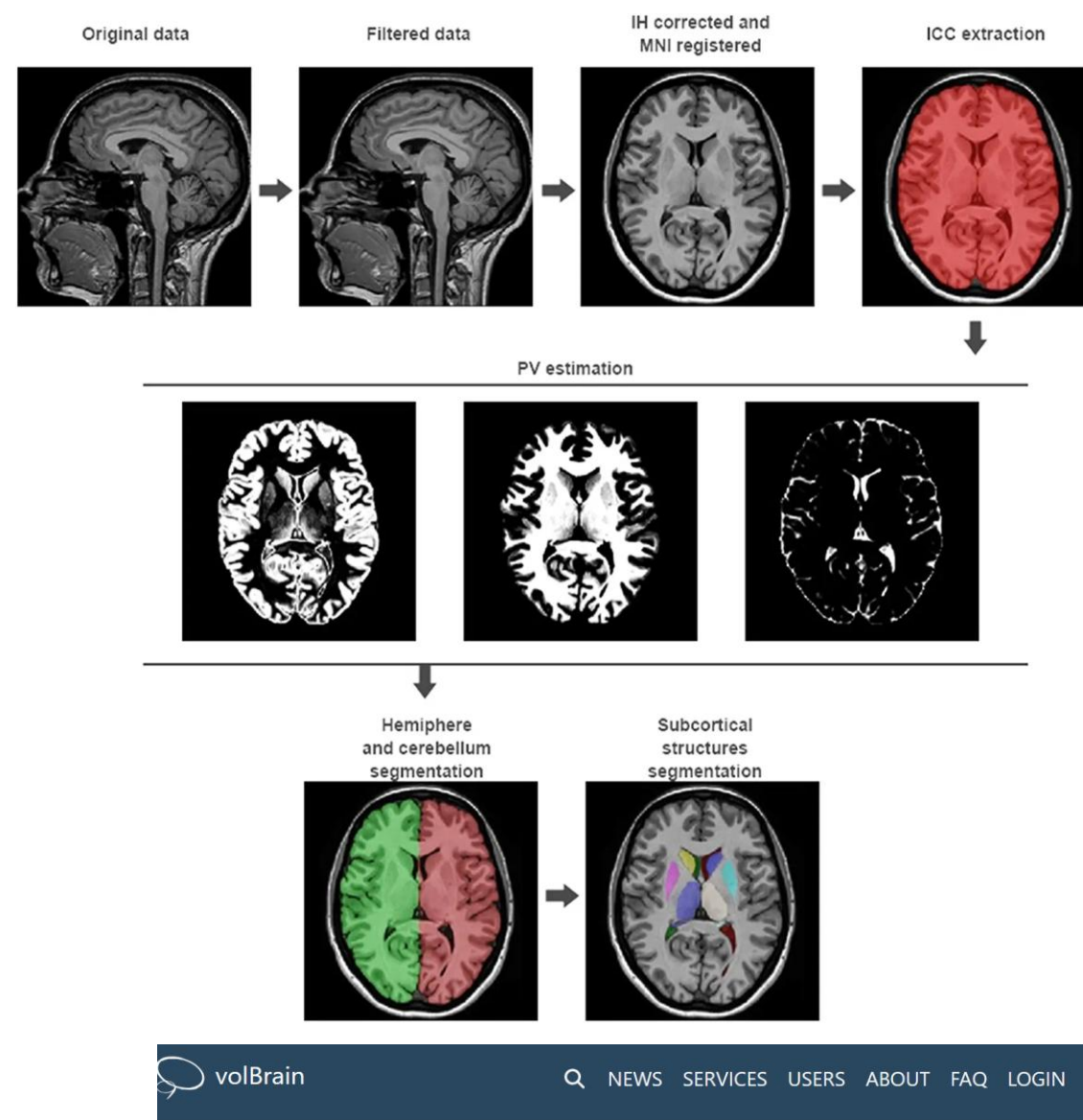


Amaç

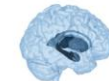
- Teriflunomid kullanan POMS hastalarında uzun dönemli beyin hacimsel değişikliklerini kantitatif olarak değerlendirmek
- Hacimsel değişikliklerin klinik parametreler (ARR, EDSS) ile olan ilişkisini saptamak.
- Gerçek yaşam verileriyle ilacın nöroprotektif potansiyelini incelemek

Yöntem

- Retrospektif boylamsal çalışma (2019-2024)
- Hasta Grubu: 16 tedavi almamış (**naive**) POMS hastası
- Tedavi: **Standart 14 mg/gün oral** teriflunomid
- Görüntüleme: 1.5T MRG (**Başlangıç ve 2. yıl takibi**); standart 3D T1 MPRAGE protokolü
- Volümetrik Analiz: **volBrain** yazılımı ile tam otomatik segmentasyon



volBrain



volBrain is a pipeline dedicated to automatically analyze MRI brain data. It gets an anonymized MRI brain volume in NIFTI format and produces a pdf report. volBrain provides the volumes of subcortical structures, cerebellum, brainstem, brain hemispheres, brain tissues and intracranial cavity.

Yöntem

- **Dahil Edilme Kriterleri**

- Kesinleşmiş POMS tanısı (2017 McDonald Kriterleri)
- En az 2 yıl boyunca teriflunomid tedavisi almış olmak
- Daha önce başka bir DMT **almamış** olmak
- Başlangıç ve 2. yılda standart 1.5 Tesla MRG (3D T1 MPRAGE dahil) kayıtlarına sahip hastalar
- Eksiksiz klinik verilere (Atak öyküsü, EDSS) sahip olmak

- **Hariç Tutulma Kriterleri**

- Diğer nörolojik veya sistemik otoimmün hastalık öyküsü
- Güvenilir analizi engelleyen farklı tarayıcı/protokol kullanımı
- Hareket artefaktları vb. nedenlerle düşük görüntü kalitesi

Bulgular

- Hasta Sayısı: **16 (10 Kız, 6 Erkek)**
- Medyan Yaş: **15 (13-17 yaş arası)**
- Hastalık Süresi: **Medyan 8 ay (aralık: 3-14 ay)**
- BOS Bulgusu: **%93.8 OCB pozitifliği**

Bulgular – Klinik Etkinlik

- Yıllık Atak Oranı (ARR):Tedavi öncesi: 2.1
- Tedavi sonrası (2. yıl): **0.53 (Anlamlı düşüş)**
- Ataksızlık Durumu: Hastaların %25'i 2 yıl boyunca hiç atak geçirmedi.
- EDSS Skorları: Başlangıçta 0 (0-2) ve 2. yılda 0 (0-2.5) olarak stabil kaldı.

Bulgular – Beyin Volumetrik Analiz

Anatomik Yapı	Başlangıç (cm ³) (Ort ± SS)	2. Yıl Takip (cm ³) (Ort ± SS)	P-değeri*
Toplam Beyin	1224.09 ± 110.70	1213.57 ± 114.65	0.020
Toplam Gri Madde	759.20 ± 72.61	751.44 ± 71.55	0.010
Serebrum	1069.09 ± 106.84	1055.80 ± 106.81	0.006
Frontal Lob	200.43 ± 23.00	197.92 ± 22.34	0.020
Parietal Lob	122.21 ± 13.37	120.12 ± 12.10	0.002
Talamus	14.90 ± 1.53	14.29 ± 1.91	0.020
Amigdala	2.09 ± 0.23	1.99 ± 0.31	0.020
Limbik Korteks	43.97 ± 5.28	43.02 ± 5.21	0.004

Bulgular - Bölgesel Hacim Kayıpları

- Anlamlı Hacim Kaybı Saptanan Alanlar:
 - **Serebrum ($p=0.006$)**
 - **Frontal Lob ($p=0.020$)**
 - **Parietal Lob ($p=0.002$)**
- Anlamlı Değişim Saptanmayanlar: **Beyin sapı, beyaz madde ve serebellum** hacimlerinde istatistiksel fark bulunmadı

Tartışma – Klinik ve Radyolojik Disosiyasyon

- Klinik hastalık aktivitesi (ARR 2.1'den 0.53'e) başarıyla baskılanmasına rağmen, **beyin hacim kaybı (BVL) ilerlemiştir.**
- **Kritik Yapılarda Atrofi:** Toplam beyin, gri madde, talamus ve amigdalada ataklardan bağımsız hacim kaybı.
- **Yetişkin Verileriyle Kıyas:**
 - Yetişkin MS (TEMSO): Teriflunomid hacim kaybını yavaşlatır.
 - PBMS (TERIKIDS ve Çalışmamız): Plaseboya/başlangıca göre hacim koruması belirgin değildir
 - Pediatrik MS'te nörodejenerasyon mekanizmaları yetişkinlere göre çok daha agresiftir.

Tartışma – Sessiz Progresyon ve Derin Gri Madde Hasarı

- **Ataklardan Bağımsız Progresyon (PIRA):** Düşük ARR ve stabil EDSS'e rağmen devam eden hacimsel azalma (Sessiz Progresyon).
- **TaTalamik Atrofi:** Talamus'un MS'te yaygın nöroaksonal hasarın bir "barometresi" olduğu bilinmektedir ve MS'te nöroaksonal hasarın duyarlı bir göstergesi; fiziksel ve bilişsel yetersizliklerin habercisi
- Tamamen ataksız kalan hastalarda bile gözlemlediğimiz anlamlı talamik hacim kaybı ($p=0.02$), PBMS'teki nörodejenerasyonun standart anti-inflamatuvar tedavilerle tam olarak durdurulamayan, yavaş yanan (**smoldering**) **inflamasyon, meningeal inflamasyon veya mitokondriyal disfonksiyon** gibi mekanizmalar yoluyla ilerleyebileceği hipotezini desteklemektedir
- **Kortikal Gri Madde:** Frontal ve parietal loblarda kayıp; yaşa beklenen beyin büyümesinde başarısızlık.

Tartışma - Limbik Sistem ve Gelişim

- **Limbik Tutulum:** Amigdala ve limbik korteksteki hacim kaybı, POMS'te duygusal regülasyon ve psikososyal sorunlarla ilişkilendirilebilir.
- **Uzun Vadeli Riskler:** Duygusal düzenleme ve sosyal bilişte bozulma (psikososyal işlevsellik)
- **Fizyolojik vs. Patolojik Atrofi:** Ergenlikteki normal sinaptik budanma, saptanan derin gri madde kayıplarını açıklamak için yetersizdir; süreç patolojiktir.
- **Psödoatrofi:** İlk 6-12 aydaki hacim kaybında inflamasyonun çözülmesinin rolü olsa da 2 yıllık takip gerçek kaybı desteklemektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

- Küçük örneklem boyutu (n=16) ve retrospektif doğası
- Kontrol Grubu Eksikliği: Plasebo veya aktif karşılaştırmacı grubun bulunmaması
- Psödoatrofi Etkisi: İlk aylarda ödem ve inflamasyonun hızlı çözülmesinin hacim kaybını abartabilmesi (Ancak 2 yıllık hedeflenmiş derin gri madde kaybı gerçek hasarı destekler)
- Klinik-Radyolojik Korelasyon Eksikliği: Hacimsel bulguları destekleyecek ayrıntılı nöropsikolojik ve bilişsel testlerin yapılamamış olması

Sonuç

- Teriflunomid, pediatrik MS hastalarında atakları azaltmada yüksek klinik etkinliğe sahiptir
- Buna rağmen talamus ve gri maddedeki "sessiz progresyonu" tam olarak engelleyemeyebilir.
- Klinik stabilite, her zaman beyin rezervinin korunduğu anlamına gelmez
- Nöroproteksiyonu optimize etmek için **volümetrik MRG izlemi rutine** girmeli ve gerektiğinde erken dönemde yüksek etkili tedaviler düşünülmelidir