

Çocuklarda yüksek doz metilprednisolon tedavisinin akut transvers miyelit prognozuna etkisi

Müferet ERGÜVEN, Sevliya ÖCAL, Can EMEKSİZ, Sinem ALTUNYUVA, Arzu AKDAĞ, Atiye FEDAKAR

SUMMARY

Influence of high dose methylprednisolone therapy on prognosis of acute transverse myelitis in children

Acute transverse myelitis is an uncommon disease characterized by abrupt onset of progressive weakness and sensory disturbance in the lower extremities accompanied by bladder and bowel dysfunction. It's course is variable; 50 % of patients make a full recovery, 10 % have no recovery, and 40% recover incompletely. Steroids are used as a treatment model however, it's effect on the course or prognosis of acute transverse myelitis is controversial.

In this study, four children with acute transverse myelitis are presented. Our aim is to discuss the role of high dose methylprednisolone therapy in children with acute transverse myelitis.

Key words: Acute transverse myelitis, paraplegia, methylprednisolone

Anahtar kelimeler: Akut transvers miyelit, parapleji, metilprednisolon

Akut transvers miyelit (ATM) spinal kordun genellikle sebebi bilinmeyen monofazik inflamatuvar demiyelizan bir hastalıdır. Alt ekstremitelerde ani başlayan ve hızlı ilerleyen kuvvet kaybı, duyu ve sfinkter kusuru ile karakterizedir. Patogenezi açıklamak için hüresel otoimmün yanıt, spinal kordun direkt viral invazyonu ve otoimmün vaskülit olarak 3 hipotez öne sürülmüştür. Patolojik incelemede tutulan medulla spinalis bölgesi tüm sinir elementlerinin kaybıyla tamamen nekrotik, perivasküler alanlar lenfositlerle infiltridir. Bu da hastalığın immünolojik temelini desteklemektedir. Çoğu hastanın hikayesinde aşılama veya viral infeksiyon mevcuttur. Bu sebeptendir ki EBV, CMV, herpes simpleks, influenza, kabakulak, kızamık, kızamıkçık, su çiçeği, mikoplazma, brusella gibi infeksiyöz ajanların etiyolojide yer aldığı düşünülmektedir. Ayrıca, kollajen doku

hastalıkları (SLE, Sjögren sendromu, ankilozan spondilit) ile beraberliği bildirilmiştir. ATM'de erken dönemde ani başlayan karın ağrısı veya lomber ağrı ile alt ekstremitelerde kuvvet kaybı belirgindir. Beraberinde otonomik disfonksiyona bağlı üriner ve rektal inkontinans görülür. Seviye veren duyu kusuru vardır ve genelde midtorasik seviyededir. Ağrı, ısı ve dokunma duyusunun kaybolmasına rağmen posterior kolumn vertebra fonksiyonu olarak bilinen vibrasyon ve eklem pozisyon duyuları korunmuştur. ATM'de öncelikle flask paralizi gözlenir. Lezyonun bulunduğu segmentin kontrolü altında olan refleksler etkilenir. Saatler ve günler içinde maksimum nörolojik defisit oluşur, sonrasında ise bir plato çizer. Spinal şok döneminden sonra lezyonun altında kalan refleks faaliyetleri üst merkezin inhibisyonundan kurtulur, derin tendon refleksleri (KVR) şiddetlenir, hipertonsite gelişir, idrar ve gaita inkontinansı başlar. BOS incelemesinde protein artar, hücre sayısı normal veya artmış olabilir. Kontrastlı spinal MRG tutulan medulla spinalis bölgesinde genişleme ve T2 sinyal artışı gösterebilir. Spontan iyileşme haftalar veya aylar içinde başlar ve % 50'sinde tamamen iyileşme, % 40'ında kısmi düzelme olmakta, % 10'unda ise hiç düzelme görülmemektedir (1). Tedavi semptomatiktir. Tedavide kullanılan steroidin hastalığın prognozu üzerine etkisi tartışmalıdır. Bu makalede amacımız, çocuk nörolojisinde nadir görülen ATM olgularının klinik, laboratuvar ve özellikle spinal MRG bulgularını değerlendirip, yüksek doz metilprednisolon tedavisinin prognoza etkilerini tartışmaktır.

OLGULAR

1998-2003 yılları arasında kliniğimizde ATM tanısı alan iki kız, iki erkek, yaşları 9-12 arasında değişen olgularımız bel, karın ağrısı ve alt ekstremitelerde ani gelişen kuvvet kaybı ile

başvurmuşlardı. Hastalarımızın özgeçmişleri ve soygeçmişlerinde herhangi bir özellik tespit edilmedi, rutin aşı programına uygun aşıları yapılmıştı. Fizik muayenelerinde vital bulguları stabil, boy ve tartıları 25-75. persentillerde, nörolojik muayeneleri haricinde sistem muayeneleri doğaldı. Nörolojik muayenelerinde seviye veren hiperestezi odakları, seviyenin altında his kusurları mevcuttu. KVR artmış, hipertonsite mevcut, tutulan segmentin lokalizasyonuna bağlı alt ve üst ekstremitelerde değişik derecede kas gücü azalması görüldü. Dört olguda da idrar ve gaita inkontinansı gözlemlendi (Tablo 1). Etiyolojik açıdan irdelenen hastaların hepsinde rutin biyokimyasal tetkikler özellikle CPK normal sınırlarda, tüm kültürler steril, viral ve bakteriyel infeksiyon serolojik belirteçlerinden sadece olgu-2'de enfeksiyöz mononükleoz IgM (+) bulundu. Kollajen doku hastalıkları taraması için istenen tüm parametrelerde özellik saptanmadı. Olgularımızın lomber ponksiyonlarında BOS hafif protein artışı ve bir olguda hücre artışı ile özellik göstermedi. Guillain Barre sendromu (GBS) ve sistemik periferik nöropatilerle ayırıcı tanıyı yapabilmek için istenen EMG tetkikleri normal bulundu. ATM tanısında altın standart olan MRG tüm olgularımızda T2 sekansta spinal kordun farklı seviyelerinde genişleme ve diffüz intensite artışı göstererek kesin tanıyı koydurdu (Tablo 2). ATM tanısı alan ilk 3 olguya 5 gün yüksek doz (30 mg/kg/gün) iv. metilprednisolon (IVMP) tedavi protokolü verildi, sonrasında ilaç dozu progresif azaltılarak 2 mg/kg/gün'e düşülüp bu dozda oral ardeşik tedaviyle devam edildi.

Olgu 1: IVMP tedavisine hospitalizasyonun 8. gününde başlandı ve 6 haftaya tamamlandı. Gaita ve idrar inkontinansı 6. gün düzeldi, üst ekstremitelerde 3/5 olan kas gücü 5/5, alt ekstremitelerde 0/5 olan kas gücü 3/5'e yükseldi. 6 hafta sonunda nörolojik muayenesi doğal bulunan hastanın yürümede hafif güçsüzlük dışında patolojik bulgusu yoktu. 3. ayda klinik ve kontrol MRG bulguları tamamen düzelmişti.

Olgu 2: IVMP tedavisine hospitalizasyonun 6. gününde başlandı ve 4 haftaya tamamlandı. Tedavinin 4. günü hastanın sfinkter kusuru düzeldi, alt ekstremitelerde 0/5 olan kas gücü 3/5'e çıktı. Tedavi bitiminde hastanın alt ekstremitelerinde hafif zayıflık dışında hiçbir şikayeti kalmadı. Tekrarlanan kont-

Tablo 1. Akut transvers miyelit olgularımızın semptom ve fizik muayene bulguları.

Ağrı	Kas gücü	Duyu kusuru	İdrar ve gaita inkontinansı
Olgu 1 interskapular	üst ekstremité 3/5 alt ekstremité 0/5	T2-3 bandı seviyesinde hiperestezi, his kaybı	+
Olgu 2 interskapular	üst ekstremité 4/5 alt ekstremité 0/5	T4-5 seviyesi altında his kusuru	+
Olgu 3 interskapular	üst ekstremité 2-3/5 alt ekstremité 2-3/5	C8 seviyesi altında his kusuru	+
Olgu 4 lomber	alt ekstremité 3/5	L1 seviyesi altında his kusuru	+

Tablo 2. Akut transvers miyelit olgularının kranial ve spinal T2 ağırlıklı MRG* bulguları.

	Kranial MRG	Spinal MRG
Olgu 1	patoloji yok	C6-T3 arası bölgede ekspansiyon oluşturan diffüz intensite artışı
Olgu 2	patoloji yok	T2-5 düzeylerinde spinal kord santral bölümünde hafif ekspansiyon yapan diffüz intensite artışı
Olgu 3	patoloji yok	C7-T2 segmentleri arasında spinal kord anterioru tutan intensite artışı
Olgu 4	patoloji yok	T2-L1 segmentleri arasında intensite artışı

rol spinal MRG'de medulla spinalisin T2-T5 segmentler düzeyinde yer alan diffüz patolojik intensitenin ileri derecede regresyon gösterdiği görüldü. 8 haftanın sonunda kontrole çağrılan hasta tamamen iyileşmişti.

Olgu 3: IVMP tedavisine hospitalizasyonun 10. gününde başlandı. Alt ekstremitelerde kas gücü 0/5 ve üst ekstremitelerde 2/5 olup, gaita ve idrar inkontinansı olan hastanın kliniğinde tedaviye rağmen belirgin düzelmeye gözlenmedi. Fizik tedavi programına alınan hasta steroid tedavisi devam edilerek FTR servisine alındı. Tedavinin 22. gününde solunum sıkıntısı gelişti, hasta reanimasyon ünitesine kaldırıldı, ancak bu üniteye exitus oldu.

Olgu 4: Kliniğimize geç başvurusu nedeniyle IVMP tedavisi uygulanmayan hastanın spinal MRG ile tanısı konduktan 18 gün sonra alt ekstremitelerde kas gücü 3/5'den 5/5'e yükseldi, sfinkter kusuru ise 13. günde düzeldi. Yine 3. ayda çekilen spinal MRG'daki patolojik bulguları düzelmişti.

TARTIŞMA

Akut transvers miyelit etiyolojisi hala tam aydınlatılmamış nadir görülen bir hastalıktır. Olası sebepler arasında viral ve bakteriyel infeksiyonlar, multipl skleroz, spinal vasküler malformasyonlar, kollajen vasküler hastalıklar ve radyasyon yer alır. Çocuklarda genellikle idiyopatik seyrederek (2). İsrail'de yapılan bir çalışmada hastalığın sıklığı 1.34/1.000.000 bulunmuştur (3). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken iki önemli hastalık MS ve GBS'dur. MS'e ilerleyen spinal kord sendromları genellikle subakut veya kroniktir. Akut seyreden nadir atipik formlarında ise parsiyel veya asimetric tutulum olup, progressif intermitan seyir mevcuttur. Ayrıca BOS'da oligoklonal bantların varlığı da önemlidir (4-5). GBS'u ise patolojik EMG bulguları ile ATM'den ayırılır. Tanı ve takipte spinal kordun MRG ile incelemesi önemlidir. MRG'de görülen en önemli bulgu etkilenen bölgede fu-ziform genişlemedir. Olgularımız fizik muayene, klinik

seyir, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile akut transvers miyelitin özelliklerini taşımaktaydı. Genel olarak transvers miyelit çocuklarda erişkinlere göre daha iyi prognoza sahiptir ve spontan iyileşme olabilir (6). Hastalarımızdan birinde spontan remisyon gözlemlendi.

Günümüzde ATM'nin tedavisinde hala etkin bir yöntem gösterilememektedir. Tedavide steroid kullanılmasına karşın etkinliği tartışmalıdır, ancak yarar gören fazla sayıda olgu bildirilmiştir (10-11). IVMP'nun tedavideki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. IVMP periferik kanda CD4 (+) hücreleri ciddi şekilde azaltarak geçici lenfopeniyi indükler (12-13), santral sinir sisteminde antiinflamatuvar etkisi in vitro olarak da gösterilmiştir. Örneğin; glukokortikoidler mikrogial hücreleri ve periferik makrofajları etkileyerek IL-6 ve TNF α gibi sitokinlerin oluşumunu azaltır ki IL-6 antikor oluşumu ve T hücrelerinin sitotoksik aktivitesini regüle eder (14). Lahat ve ark., yüksek doz steroid alan grup ile tedavi almayan veya düşük doz steroid alan grubu karşılaştırdıklarında kas gücü, idrar ve gaita inkontinansının düzelme sürelerini yüksek doz steroid alan grupta anlamlı derecede kısa bulmuşlardır (15). Hansdangkul ve ark., erken tanı ile yüksek doz steroid tedavisine hemen başlanmasının mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (16). Defresne ve ark. yaptıkları çok merkezli kontrollü çalışmada, yüksek doz steroid verilen gurupta 1 ay sonunda desteksiz yürüme ve 1 yıl sonunda tamamen iyileşme oranlarını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (17). Miyazawa ve ark., 1987-2001 yılları arasında Japonya'da rapor edilmiş 50 ATM olgusunu değerlendirerek, prognozda yaş ve nörolojik özelliklerin önemli olduğunu, steroid tedavisinin iyi prognozla ilişkili olmadığını sonucuna ulaşımlardır (18).

Son yıllarda multiple sklerozis, optik nörit tedavisinde yüksek doz steroidin etkili olmasından yola çıkılarak ADEM, akut transvers miyelit, Guillanne-Barre sendromunda pulse steroid ve iv. immünglobulin tedavisinin kombine kullanımı üzerine çalışmalar da yapılmış ve yararlı etkileri gözlenmiştir (7-8). Bu tedavi protokolu antiinflamatuvar etkisini proinflamatuvar sitokin IL1, IL12, gama interferon ve TNF (tümör nekrozis faktör) inhibe ederek; antiinflamatuvar sitokin IL10'u aktive ederek göstermektedir. Straussberg ve ark. yaptıkları çalışmada, ADEM'li hastalarda kombine intravenöz immünglobulin ve steroid tedavisinin aditif teröpatik etkisini göstermişlerdir (9).

Sonuç olarak, tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda ATM'de steroid tedavisinin yeri hala tartışmalıdır. Olgu sayımızın az olması nedeniyle IVMP tedavisinin ATM prognozu üzerine etkinliği konusunda kesin yargıya varamadık. Buna rağmen, ATM'li çocuk hastalarda IVMP tedavisinin erken dönemde uygulanması görüşündeyiz, bu tedavi ile çocuk hastalarda sonuçlar yüz güldürücü olabilir. Günümüzde yüksek doz IVMP tedavisinin ATM'de etkinliğini değerlendirmek için hala çok merkezli kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Fenichel GM:** Clinical pediatric neurology. 4th ed. Philadelphia: Saunders 2001, 266 .
2. **Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, Valanis A:** İnflamatory diseases of the spinal cord and nerve roots in the MRI. Radiologe 36(11): 897-913, 1996.
3. **Berman M, Feldman S, Alter M, et al:** Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. Neurology 31(8) 966-71, 1981.
4. **Tippett DS, Fishman PS, Panitch HS:** Relapsing transverse myelitis. Neurology 41(5):703-706, 1991.
5. **Piccola G, Franciotta DM, Comona et al:** Devic's neuromyelitis optica: long-term follow-up and serial CSF findings in two cases. J Neurol 237849:262-4, 1990.
6. **Dunne K, Hopkins IJ, Shield LK:** Acute transverse myelopathy in childhood. Dev Med Child Neurol 98:198-204 , 1986.
7. **Fonseca LF, Noce TR, Teixeira AL Jr et al:** Early-onset acute transverse myelitis following hepatitis B vaccination and respiratory infection: case report. Arq Neuropsiquiatr. 2003 jun;61(2A):265-8. Equib 2003 jun 09.
8. **Nakamura N, Nokura K, Zettsu T, et al:** Neurologic complications associated with influenza vaccination: two adult cases. Intern Med 42(2):191-4 , 2003.
9. **Straussberg R, Schanfield T, Wertz R et al:** Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous immunoglobulins. Pediatr neurol 24(2)139-43, 2001.
10. **RS Rust, R. Chun. D.** De Vivo Presentation and outcome of childhood. Child Neurology Society, prog. and abst. 1993 p.78.
11. **Tola MR, Granieri E, Caniatti, et al:** Systemic lupus erythematosus presenting with neurological disorders. J Neurol 239(2): 61-4, 1992.
12. **Miller JJ:** Prolonged use of large intravenous pulses in the rheumatic diseases of children. Pediatrics 65:989-94, 1980.
13. **Silverman ED, Myones BLL, Miller JJ:** Lymphocytes subpopulation alterations induced by intravenous megadose pulse methylprednisolone. J Rheumatol 11:287-90, 1984.
14. **Sebire G, Delfraissy JF, Demotes-Mainard J, et al:** Interleukin-13 and interleukin-4 act as interleukin-6 inducers in human microglial cells. Cytokine 8:636-41, 1996.
15. **Lahat E, Pillar G, Ravid S, et al:** Rapid recovery from transverse myelopathy in children treated with methylprednisolone. Pediatr Neurol 19(4): 279-82, 1998.
16. **Harisdankul V, Doorenbos D, Subramay SH:** Lupus transverse myelopathy: (better outcome with early recognition and aggressive high-dose intravenous corticosteroid pulse treatment). J Neurol 242(5):326-31, 1995.
17. **Defresne P, Meyer L, Tardieu M, et al:** Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:272-74, 2001.
18. **Miyazawa R, Ikeuchi Y, Tomomasa T, et al:** Determinants of prognosis of acute transverse myelitis in children. Pediatr Int 45(5):512-6 , 2003.