

DERLEME**REVIEW****SİSTEMİK OTOİMMÜN VE İNFLAMATUAR HASTALIKLARININ
SİNİR SİSTEMİ KLİNİK BELİRTİLERİ*****CLINICAL SIGNS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF SYSTEMIC AUTONOMIC AND
İNFLAMMATORY DISEASES**

Okay SARIBAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD-Ankara

VASKÜLİTLER

Vaskülit, histopatolojik olarak intramural inflamasyon ve kan damarlarının nekrotik değişiklikleridir şeklinde tanımlanabilir Heterojen grup hastalıklardan olup sınıflandırılma komplekstir. Subdivizyonları idiopatik vaskülit (örneğin: dev hücreli artirit ve Wegener granülatomatozis gibi) yanında, kollajen doku hastalıklarına, maligniteye, viral enfeksiyona bağlı vaskülitler sayılabilir. Damar genişliğine göre de aşağıdaki gibi sınıflandırma yapılabilir (Tablo-1):

- A- Sekonder vaskülitler: a- İnfeksiyonlar, b- Neoplaziler, c- Toksinler
B- İdiopatik Vaskülitler a- PAN b- Churg-Strauss
c- Wegener d- Temporal arteritis e- İzole anjitis f- Hipersensitif vaskülitis
C- Konnektif doku hastalıklarıyla birlikte vaskülitler: a- Sistemik lupus eritematozis, b- Sjögren, c- Romatoid artrit e- Skleroderma

Tablo -1

Daha sık tutulan Damar	Primer	Sekonder
Geniş arter	Dev hücreli arterit Takayasu arterit	Romatoid has. ile Aortitis İnfeksiyon (sifiliz)
Orta çaplı	Peri arteritis Nodosa Kawasaki has.	İnfeksiyon (Hepatitis B)
Küçük damar ve orta çaplı	Wegener granülatomatozis Churg-Strauss send. Mikroskopik polianjiit	Romatoid artrit bağli vaskülitis SLE, Sjögren send., ilaçlar, infek. (HIV)
Küçük damar	Henöçh- Schönlein purpura Esansiyel Krioglobulinemi Kutanöus lökostatik vaskülit	İlaçlar (sulfanomitler) İnfeksiyonlar (hepatit C)

Primer veya sekonder vaskülitler damarlarda inflamasyon ve nekroz yoluyla infarkta neden olurlar. Klinik olarak görülen nöropati mikst olup sensori-motor nöropati şeklindedir, progresif ilerler ve genelde ağrılıdır. Hataların %50 sinde mononöritis multipleks şeklindedir.

*: Geniş ölçüde N. Scolding' nin Contemporary Treatments of Neurology kitabı esas kabul edilmiştir.

Yazışma Adresi: Okay Sarıbaş Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Nöroloji. AD-Ankara
Geliş Tarihi: 13.03.2004 Kabul Tarihi: 13.07.2004

Geri kalanı diffuz simetrik veya distal simetrik nöropati şeklindedir. Buna benzer geniş sinir felçleriyle giden diabetes mellitus, sarkoidoz, kurşun zehirlenmesi, travmalar ve sensorial herediter nöropatileri de unutmamak gerekir.

Santral sinir sistemi tutulumları, fokal ve multi fokal infarktlar şeklinde beyin herhangi bir yerinde olabilir veya difüz beyin iskemisi görülebilir. Santral sinir sistemi klinik gösterimleri değişik olup patognomonik bir görünümü yoktur. Ayrıca hastalığın gidişi, şiddeti, aktivitesi de değişkendir. Primer ve sekonder kranial vaskülitlerin klinik gösterimleri başağrısı, fokal veya jeneralize epilepsi, inme benzeri epizodlar sonucu hemisferik ve beyin sapı bulguları şeklindedir. Akut-subakut ensefalopati veya progresif kognitif bozukluk, davranış bozuklukları, korea, miyoklonus ve hareket bozuklukları, optik ve diğer kranial nöropatiler görülür. Klinik seyri akut, subakut olursa da, seyri monofaziktir. Progresif, spontan iyileşme ve kötüleşmelerle seyreden klinik seyir gösterebilir. Bu değişik tablolara rağmen klinik sınıflandırma üç şekilde toplanabilir.

1- Kabaca multiple skleroza benzeyebilir (MS-artı): İyileşme ve kötüleşme ile giden, optik nöropati ve beyin sapı epizodlarıyla beraber şekli benzemekle beraber, epilepsi nöbetlerinin, ağır veya orta şiddette gelen başağrıların, ensefalopatik epizodların, inme gibi hemiparezik nöbetlerin görülmesi MS den ayıran özelliklerdir.

2- Akut - subakut ensefalopati; beraber başağrısı, akut konfüzyon durumu, dalgınlık ve koma haline benzeyebilir

3- Beyinde yer kaplayan kitle: yine başağrısı, dalgınlık, sıklıkla fokal belirtiler ve kafa içi basınç artması.

Sistemik bulgular olarak ateş, gece terlemeleri, livedo retikülaris ve oligoartropati görülebilir.

Vaskülitik Sendromları yapan hastalıkların santral sinir sistemi, göz ve periferik sisteminin tutulma sıklıklarına göre dağılımları Tablo 2-3-4 de gösterilmiştir (2).

Tablo-2: Vaskülitik Sendromların Santral Sinir Sistemi (SSS) Tutulumları

Vaskülitik syndrome	Nörol. anor. sıklık %	SSS anormalitesinin tipi						
		Nörolojik Sub akut bellic boz	Nörolojik Akut ensefal	Diffüz kortikal fon boz	Davranış Epilep Kranyal nöropat	SSS fok defekti	Spinal	
PAN	20-40	++	++	+	++	+	++	+
Hipersen.	10	0	+	0	+	0	+	0
Wegener	23-50	++	+	0	++	++	++	+
Lenfomato Granülo	20-30	++	++	+	+	++	++	+
Temporal Arteritis	10	++	+	+	0	++	+	0
Takayasu	10-36	+	++	+	++	++	+	+
Arteritis								
İzole SSS	100	++	++	0	++	++	++	++
Anjitis								
Behçet hast.	10-29	+	++	++	+	++	++	+

Hipersen= Hipersensitif, Nörol. anor. sıklık= Nörolojik anormalite sıklığı, SSS fok defekti= Santral sinir sisteminin fokal defekti

Tablo-3 Vaskülitik sendromlarda görme sistemi tutulumu

Vaskülitik Sendrom	Nör. Anor. %	Ön Üveit		Retina. Ar. Ret.		Opt. Opt.		Kranial III,IV,VI	Proptosis
		Kam.	Ch. Ar. İsc.	İsc- Hem.	Hip.	Ner.	Chia		
PAN	20-40	+	+	++	++	++	++	+	+
Hipersens	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Wegener granülo.	40	++	++	+	+	++	+	++	++
Lymfomato granülo.	5	0	0	0	0	0	+	+	0
Temporal Arteritis	50	0	0	+	0	++	0	+	0
Takayasu Arteritis	50-60	0	0	++	++	+	0	+	0
İzole SSS - Anjitis	35	0	++	+	0	+	++	+	0
Behçet Hast.	75	+-	++	+	0	+	+	+	0

Nör. Anor. %= Nörolojik anormalite sıklığı, Ön kam= Ön kamera inflamasyonu, Üveit Ch. Ar. İsc=α Koroideal arter iskemisi üveitis, Retina. Ar. İsc. Hem= Retinal vaskülit iskemisi, hemoraji, Ret. Hip= Hipersensitif retina, Opt. Chia= Optik chiasma, Opt Ner.= Optik sinir

Tablo -4 Vaskülitik Sendromlarda Periferik Sinir Sistemi Tutulumu

Vaskülitik Sendrom	Nörolojik Abn. Sıklık	Nörolojik anormalite tipi					
		Radiks	Plexo Mono	N Yaygın	Poly mo.mult	neuv	Kutaneus
Sistemik vas (PAN grup)	50-75	+	-	++	++	++	++
Hipersen	10	0	+	++	0	0	++
Wegener granülo.	25	++	++	++	?	+	+
Lymfomat. Granülo.	15	0	?	-	0	+	0
Temporal Arteritis	5	+	0	+	0	0	0
Takayasu Arteritis	0	0	0	0	0	0	0
İzole SSS	0	+	0	0	0	0	0
Anjitis							
Behçet Hast.	5	0	0	0	0	+	0

Serebral vaskülit tanısını tek bir kriterle koymak olası değildir. Serolojik işaretlerden özellikle ANCA çok önemlidir. Diğer taraftan beyin omurilik sıvısı muayenesi, eritrosit sedimentasyon hızı, hücre sayısı, protein, immunoglobulin band analizleri %65-80 patolojiktir. Magnetik Rezonans tetkiklerde non-spesifik iskemik alanlar, periventriküler beyaz cevher tutulumları, kanamalar ve meningial tutulumlar sık rastlanan bulgulardır. Bazen de bunlar normal olabilir. Anjiyografide segmental daralma ve genişlemeler, o alanda damar tıkanıklıkları, anevrizmalar görülebilir. Fakat bunlar non spesifiktir. Yalancı negatif anjiyografi %30-80 dir.

Geçici iskemik atak görülme sıklığı %10, kalıcı defisit %1 dir.

İndiumla işaretlenmiş beyaz hücre nuklear skanningi, okuler damarları incelemekte faydalıdır.

Beyin MR da görülen patolojik dokudan alınan veya non dominant temporal lopdan meninksler, gri ve beyaz cevheri içine alacak şekilde alınan kör biyopsi tedaviye yön verecektir. Lenfomatik veya infektif bir vaskülopatiyi ayırt etmek önemlidir. Biyopsi komplikasyonu %0.5-2 dir. Buna karşın immunosupresan tedavi komplikasyonu, biyopsiden daha fazla morbidite taşımaktadır (1).

Tablo-5: Serebral vaskülitte benzer bazı hastalıklar.

DİĞER VASKÜLOPATİLER	İNFEKSİYONLAR
Susac sendromu	Lyme Hast
Homosistinoüri	AIDS
Ehler Danlos Sendromu	Endokarditis
Radyasyon vaskülopatisi	Whipple hast.
Köhlmeier_degos Hast.	Viral Ensefalopati
Fibromusküler Dysplazi	Lejyonella/mycoplazma pnömonisi
Fabry Hast.	
Moya moya Hast.	
CADASIL	
Marfan Sendromu	TÜMÖR VE MALIGNANSİ
Psodoxanthoma elastikum	Atrial miksona
Viral, Fungal vaskülit	Multi fokal glioma
	Serebral lymfoma
DİĞER İMMÜN VE İNFLAMATUAR HAST	Parenkoplastik hast.
Sarkoidosis	SEREBRAL SINUS TROMBOZU
Lupus ve antifosfolipid hast.	MULTIPLE KOLESTEROL
Behçet Hast.	EMBOLİSİ
Multiple Skleroz/ADEM	MITOKONDRIAL HASTALIK,
Tyroid ensefalopati	TROMBOSİTOPENİK PURPURA

En sık karşılaşılan sistemik vaskülitleri göz önüne alırsak sistemik vaskülitlerin komplikasyonu olarak nörolojik vaskülitler şunlardır:

Wegener granülopatozisi

Üst ve alt solunum yollarını, burun kartilajını, sinüsleri larinks ve trakeayı, akciğerleri tutar. Okuler tutulum olabilir. Renal hastalık sık rastlanan bir bulgudur. cANCA pozitifliğiyle beraber, biyopside granülopatöz vaskülit görünümü patognomoniktir. Santral sinir sistemi tutulumu,

granulomatöz yayılımla veya metastatik granulomatozis olarak görülür.

Wegener hastalığının sinir sistemi tutulumunu üç kategoride inceleyebiliriz. 1- Paranasal sinüslerin veya nazofarenksin tutulmasıyla çevre dokuların destrüktif invazyonu 2- Meninkslerin granulomatozisi nedeniyle kranial sinirlerin ve serebral parenkimin tutulması 3- Periferik Sinir Sisteminin anjiti, daha ziyade mononöritis multipleks veya periferik nöropati nedeni olarak görülmektedir.

Ayrıca pituitar bezin posterior tutulumuna bağlı diabetes insipit, beyin tümörü izlenimi veren klinik gösteriler nadir de olsa görülmektedir.

Tablo-6: Wegener Granulamatozisi 324 hastanın Klinik Nörolojik Bulguları

Periferik nöropati	53
Mononöritis multipleks	42/53
Kranial nöropati (II, VI, VII, V en sık)	21
Eksternal oftalmopleji	16
Serebral infarkt Serebral anjitiye bağlı	12 5/12
Epilepsi	10

Wegener granulamatozisinde serebral arter ve venler tutulabilir; anterior serebral arterde, karotis sifonunda daralmalar, daralmalara bağlı sekonder anevrizma vakaları, sagittal sinüs, mastoiditise bağlı lateral sinüs tıkanmaları, kitle görüntüsü veren anjiografik bulgular rapor edilmiştir (3).

Beyin omurilik sıvısı genelde normaldir. Hafif pleositozis, artmış protein, düşük glikoz vakaları yayınlanmıştır.

Laboratuar bulguları nonspesifik olup sedimantasyon artımı, lökositosis, normokromik normositik anemi, immün globulin G ve A da yükselme, üriner sedimentte bozukluk şeklinde görülebilir.

Wegener'de nörofil hücrelere karşı antikorların görülmesi, ince granüler sitoplazmik boyanmalar ile (cANC) 6/10 oranında, Anjitiye bağlı SSS bozukluğu da 4/10 oranlarında görülür (3) .

Dev hücreli arteritis

Geniş arterleri tutan bir vaskülit olup 55 yaşın altında görülmesi çok nadirdir. Kadınları erkeklere

göre iki kat daha sıklıkla tutar. Prevalansı 1-1.5/1000 dir. İki yanlı veya tek yanlı göğüs ağrısı şeklinde klinik gösterisi vardır. Çene ağrısı, polimiyalji romatika, omuz kuşağı ağrısı eşlik eden semptomlardır. Ağrılar sabah daha fazla olarak hissedilir. Tutulan temporal arter kalın ve hassastır. Elle palpe edilebilir, pulsasyonu yoktur. Normokromik anemi ve yüksek sedimantasyon hızı artımı sıkça görülür. Vaskülit multi fokal yerleşimli olduğundan tutulan damardan biyopsi alınırken biyopsi birkaç santimetre boyunda alınmalıdır. Biyopsi, steroid tedavisi başlangıcından 15 gün sonra bile pozitif olabilir. Nörolojik komplikasyon, tedavi gören hastalarda 1/6 dır. Anterior iskemik optik nöropati; posterior siliar arter ve oftalmik arterin tutulmasına bağlıdır. Retinal arter tutulumu daha nadirdir. İntra kranial tutulum çok nadirdir, genelde tutulum, vertebral arterde görülür.

Tedavi: Oral steroid günde 60-80 mg prednizon şeklinde. Önemli olan körlüğü önlemektir. Günde 20 mg prednizonun, prospektif çalışmalarda yeterli olabileceği gösterilmiştir. Diğer bir görüş 30-40mg/gün ile başlamak 6 ay, günde 10 mg ile devam etmek veya bir yıl 5-7.5 mg/gün olarak programlanabilir. Sedimantasyonun izlenmesi tedavinin etkinliğini belirleyebilir. Steroide rezistan vakalarda azathioprine kullanılır. Görme bozukluğu önlenebilir gerekirse 1 gr prednizon amp IV 3 gün verilir (1).

Takayasu Arteriti

Nabızsızlık hastalığı veya aortik ark sendromu diye de tanımlanmakta olup ilk defa doğu ülkeleri tarafından yayınlanmıştır. Aortik arkın ve onun dalları olan geniş arterlerin inflamasyonudur. Genellikle genç kadınlarda ve damarların sulama yetersizliği şeklinde görülür. Dört evresi vardır. 1 nci evre non spesifik akut sistemik inflamasyon belirtileri ile başlar. 2 nci evre damarları tutan akut inflamasyon belirtileriyle devam eder. 3 ncü evre damar oklüzyonu bulgularıyla kronik bulgular vermeye başlar. 4 ncü evre tıkanan damarların ait olduğu ekstremiteler veya organ bulgularıyla klinik semptomlar ortaya çıkar. Hastaların %98'inde nabızın alınamaması, %36'sında kalp yetmezliği %12'sinde angina pectoris bulguları, yarısında damar daralması nedeniyle hipertansiyon bulunur.

Patolojik bulgular mononükleer hücrelerin egemen olduğu geniş arterlerin pan arteritisi

şeklinde. Dev hücre bulunsa bile temporal arteritis kadar bol değildir. Zamanla bozulan arterler üzerine arterioskleroz gelişebilir.

Takayasu hastalığının nörolojik komplikasyonu, karotis sistemde ön dolaşımında bulunan orta serebral ve anterior serebral artere ait geçici, ilerleyen zamanda ise kalıcı bulgularla karakterizedir. Vertebral arter tutulumu daha nadirdir. Hastaların %80-90'ında başağrısı vertigo gibi nonspesifik bulgular olabilir. Ayrıca %9-36 oranında afazi, parezi, duyuşsal kayıp gibi fokal bulgular görülebilir. Kırk hastalık bir serinin gözden geçirilmesinde, görme semptomları %80, senkop %73, vertigo %48, pareziler %38, duyuşsal değişimler %25, afazi 20%, bulber bulgular %12 olarak görülür. Senkop, hipersensitif karotis sinüs sendromuna bağlıdır.

Karotis arterin boyun ekstansiyonuna bağlı gerilmesiyle, iskemik okular bulgular, görme bozukluğu, katarakt, retinada iskemiyeye bağlı retinal artriovenöz anastomozların (neovaskülarizasyon) görülmesi, eksternal karotis arterin iskemisine bağlı fasial atrofi daha nadir görülen bulgulardır.

Anemi, yükselmiş sedimantasyon, anjiografide simetrik iki yanlı karotis oklüzyonu ve buna karşı gelişmiş vertebral arter görünümü oldukça spesifiktir (2).

Lemfomatoid Granülopatosis

Lemfomatoid granülopatosis nadir bir hastalık olup deri, akciğer ve santral sinir sistemini tutar. Ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi bulgularla başlar. Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı sık görülen semptomlardır.

Deri bulguları; eritematöz makul veya endurasyon gösteren plak yapısında lezyonlar şeklindedir. Sinüsler, lenfler ve dalak olayın dışında kalmıştır.

Hastalık akciğerlerde benign granülopatosis şeklinde dissemine olarak devam eder. Malignleşebilir ve lenfoproliferatif neoplazm haline dönüşebilir.

İnflamasyon oluştuğunda, pleomorfik mononükleer hücreler veya monositler arter ve venleri infiltre ederler. Hücreler atipik lenfositoid ve plasmositoid hücreler şeklinde olup nadiren granülopatosis formasyon gösterirler .

Nörolojik semptomlar %20 hastada görülür ve %15 nöropati şeklindedir. Hasta örnekleri verecek olursak; bir hasta tek gözde körlük, ataksi, iki

yanlı horizontal nistagmus, spastik paraparezi gibi bulgularla seyretmiş (otopsi ile kanıtlanmış), bir diğer hasta relapsing remiting nöropati, paraparezi, hemiparezi ve konfuzyonla seyretmişti. Başka bir hasta, afazi, frontal lop belirtileri, disfaji, dizartri, internükleer oftalmopleji semptomları göstermişti.

Laboratuar olarak lökosit sayısında %50 hastada artma, ileri devrelerde lökopeni görülür. Hematokrit, sedim, serum immunoglobulin düzeyleri genelde normal düzeydedir.

BOS'ta protein değerlerinde yükselme, lökositlerde artma ve atipik hücre görülebilmektedir.

Postmortem çalışmalarda, beyin sapında, serebellumda, meninks arterlerinde anormal plasmosoid ve lenfosoid hücrelerin tutulması ve granülopatosis yapılarının oluşması nedeniyle kitle görünümü bulunabilmektedir. Damarlarda, anjiocentrik, anjiodestrüktif patolojiler görülür.

Hastaların yarısında malign karaktere dönüşüm görülmektedir. Kırk hastanın dördünde santral sinir sistemine bağlı ölümler rapor edilmiştir.

Tedavide agresif olarak steroid, intratekal siklofosamid, kemoterapi, kitle etkisi verenlerde cerrahi yaklaşım uygulanmaktadır (2).

Churg-strauss sendromu

Bir multi sistem hastalığıdır. Granülopatosis nekrotizan vaskülitir. Klinik olarak astma ve eozinofiliyle beraber görülür (1-4).

Klinik bulgular şunlar olabilmektedir:

1-Mononöritis multipleks veya miyeloradikülitis sıklıkla görülebildiği gibi kafa çiftleri paralizileri de (VII,XI,XII) görülür.

2- Bilateral optik nöritis veya optik atrofi (muhtemelen iskemik)

3-Geniş intra serebral veya subaraknoid kanama

4-Muhtemelen kardioembolik olaylara bağlı Serebral infarktlar yayınlanmıştır (beraberinde kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği olduğundan).

5- Organik psikoz

6- Hipertansif ensefalopati

Mikroskopik Polianjitis

Multi sistem ve küçük damarları tutan bir hastalıktır. Her organı ve özellikle böbrekleri tutar, tanı genelde böbrek biyopsisi ile konur. Serolojik olarak ANCA ve özellikle pANCA pozitifliği tanıyı doğrular.

Klasik Poliarteritis Nodoza

Yalnız başına orta çaplı arterleri tutarak, böbrek arterlerini içine alan ve mikro anevrizmalara neden olan (biyopside) bir vaskülitir. Mikroskopik polianjitisle birlikte bulunabilir.

Küçük Damar Vaskülit

Post kapiller venöz sistemi tutar ve deri tutulumu da sıktır. Purpura ve ürtikere neden olur. Bu belirtilerle birlikte alerjik olaylar da beraber olduğundan hipersensitivite vaskülitisi de denilmektedir. Kutaneus lökositoklastik vaskülit terimi son zamanlarda tercih edilmiştir.

Bütün bu hastalıklarda periferik sinir tutulumu mononöritis multipleks şeklinde olup periarteritis nodoza ve mikroskopik poliarteritiste olduğu gibi santral sinir sistemine göre tutulum daha fazladır (%70). Wegenerde bu periferik tutulum %30'dur (1).

NON-VASKÜLİTİK SİSTEM HASTALIKLARININ KOMPLİKASYONUNA BAĞLI NÖROLOJİK VASKÜLİTLER

Sistemik lupus erthematozis (SLE)

SLE, serebral vaskülitte benzer klinik verebilir. Santral sinir sisteminde lupus vaskülit nadirdir. Ancak non inflamatuvar vaskülopati sorumlu olabilir. SLE diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda erkeklere göre 20 kat daha sıklıkla görülür. Siyah ırk beyaz ırka göre daha sıklıkla tutulur. Sistemik muayenede ateş, halsizlik, deri değişiklikleri (malar veya kelebek şeklinde rash, fotosensitivite), büyük, küçük eklem artritisi, glomeruler nefrit, pnömoni, perikarditis, Lipmann-Sachs endokarditisi ve hematolojik bozukluklar (anemi, trombositopeni, lökopeni, sirküle eden antikoagülanlar/La, kardiolipler) görülebilir. Laboratuvar bulguları olarak otoantikörler örneğin antinükleer antikor ve native DNA antikorlar bulunur.

Hastaların %50'sinde nörolojik tutulum görülmekle beraber nörolojik bulgularla başlama %3'tür. SLE hastalarında trombotik eğilim inmelerin, derin venöz ve periferik arter tıkanmalarının nedenidir. SLE klinik gösterileri yoksa, serolojik testler negatif, Lupus Antikoru (LA) ve antikardioliplerin antikoru (ACA) pozitifse antifosfolipid sendromundan (APS) bahsedilir. APS sendromunda serebro spinal sıvı

muayenesinde sadece protein yüksekliği olabilir. Serebral tekrarlayan iskemik ataklar, multi infarkt demans, serebral venöz tromboz, vasküler görme problemleri, amorozis fugax, iskemik retinopati, ayrıca korea ve migren komplikasyon olarak yayınlanmıştır. Son zamanlarda fokal variantı olan katastrofik antifosfolipid sendromu tarif edilmiş olup bu sendromda multi organ yetmezliği söz konusudur ve mortalitesi %60 gibi yüksek bir orandadır.

Lupusun trombotik trombositopenik purpura sendromu gibi mikroanjiopatik komplikasyonlarının benzerliği vardır Trombositopenik trombotik purpura'da hepatik renal tutulum, purpurik rash, ateş, trombositopeni ve hemorajik komplikasyonlar, nörolojik olarak ensefalopati, sık epilepsi ve fokal bozukluklar da görülebilir. Beyinde yaygın mikroanjiopatik değişiklikler gözlenir.

Beyin omurilik sıvısının tetkikinde protein yüksekliğiyle beraber, nötrofiller ve lenfositlerde artma görülür. Antinükleer antibody serolojik testi 1/160 dan aşağı dilüsyonlar belirgin pozitif olarak kabul edilmemelidir. Beyin magnetik rezonans değişiklikleri bulgu vermekle birlikte spesifik değildir. Beyin omurilik sıvısında oligoklonal band %50 oranından fazla bir düzeyde SSS lupusunda pozitifdir. Bu test başarılı bir immünoterapiyle düzelebilir. Deri biyopsisinde (immuno floroseinle boyamada kompleman depozitlerinin görülmesi) şüpheli vakalarda çok faydalıdır.

Tedavi altta yatan mekanizmaya göre değişebilmektedir. Beyin iskemisi anti kardioliplerin antikörlerine bağlıysa orta dereceden yüksek düzeyde antikoagulan tedaviyi gerektirir. Konvensiyonel immünoterapinin, antifosfolipid sendromuna faydasının olmadığı gösterilmiştir; çok merkezli kontrollü seçimle yapılan pilot çalışmada serebral hastalığı olmayan, antifosfolipid sendromu olan hamilelerde yapılan araştırmada aşkar bir fayda gözlenmemiştir. Plazmaferez ile antibody temizleme önerilir.

Diğer komplikasyonu olan (Serebro vasküler hastalığı olan) konvensiyonel tedavi intra venöz prednizolon ve arkasından oral steroid tedavisi uygundur. Steroide rezistan vakalarda siklofosamid verilmesi, bazen remisyonu devam ettirmek için steroid dışında azatioprin ilavesi, senkronize siklofosamid ve intra venöz immunglobulin'in faydalı olduğu ispatlanmıştır.

Son yıllarda mikofenolate mofetil'in ağır

ve orta derecedeki immüno süpresif tedaviye dirençli lupus tedavisinde faydalı olduğu ileri sürülmektedir.

Lupusa bağlı optik nöritisli 10 hasta üzerine yapılan çalışmada, steroid ve oral immün supresanlar yerine, sikl fosamid pulse tedavisi uygulanmış, görme keskinliği 10 gözün %50'sinde tam düzelme ve parsiyel düzelme, 6 gözde %30 ve 4 gözde %20 cevap verdiği görülmüştür.

Romatoid artrit

Seropozitif Romatoid artrit vaskülitisi, SLE'nin aksine, santral sinir sistemini tutabilmekte ve ayrıca mono nöritis multipleks nöritisine neden olabilmektedir. Romatoid artritli hastaların %30'unda nöropati komplikasyonu gözükmektedir. Genelde mononöritis bulgusu görülmekle beraber vasküitle birlikte gelişen romatoid artritlerde ağır aksonal nöropati, mononöritis multipleks görülmektedir. Tırnak düşmesi parmak infarktı sık rastlanır. Sinovial ödeme bağlı tuzak nöropatileri görülebilir. Servikal omurda sublüksasyona bağlı omurilik kompresyonu sık görülen santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonudur. Romatoid nodüler depozitler nadiren SSS'ni tutar.

Sjögren sendromu

Sjögren sendromunun 3 bulgusu vardır. 1-Keratokonjunktivit 2-Xerostomia (%50 vakada) 3-Berberinde diğer konnektif doku bozuklukları (Romatoid artrit). Sjögren sendromlu hastalarda antikorlar incelendiğinde anti-Ro veya anti-La antikorlar %75-80 pozitifliği önemli bir tanı bulgusudur. Nörolojik komplikasyonlar genelde periferiktir, duysal nöropati ve miyozit klinik nörolojik gösterimlerdir. Trigeminal duysal nöropati klasik bir bulgudur.

Son zamanlarda sjögren vakalarında SS de komplikasyon olarak, inme, epilepsi, beyin sapı bulguları, aseptik menenjit, ensefalopati rapor edilmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgusu olarak yüksek protein, lökosit sayımında artma, oligoklonal immün globulin bantların yükselmesi görülür. Ayrıca psikiyatrik bulgular, akut tranvers miyelit, kronik miyelit ve intra spinal kanamalar rapor edilmiştir. Klinik multiple skleroza benzeyebilir (optik nöropati dahil) ilave olarak nöropati ve miyozitis vardır.

Sistemik sklerozis

Sistemik sklerozis, deride yoğun olarak olmak üzere ve diğer dokularda da kollajen

toplanmasıyla karakterize bir hastalıktır. Reynaud sendromu, kalsinozis, subkutaneus atrofi, özofagial daralmalar, telanşiektazi ile birlikte görülebilir. Periferik sinir sistemi tutulumu, ağrılı trigeminus nöropatisi, miyopati ve yükselmiş kreatin fosfokinaz enzimi görülür. Miyelopati rapor edilmiştir.

Ülseratif kolitis ve Crohn hastalığı

Ülseratif kolitisin ve Crohn hastalığının nörolojik komplikasyonu % 3-5 gibi bir orandadır. Santral sinir sistemi komplikasyonu aşağıdaki başlıklarda oluşması söz konusu olmaktadır. Koagülasyona meyil artması nedeniyle 1- Serebro vasküler olaylar, arteriel tromboembolizm, serebral venöz trombozlar, nadiren vaskülitis görülen klinik tablolar, 2-Epilepsi (fokal veya jeneralize) sepsis veya dehidratasyona bağlı olmaksızın 3-Yavaş ilerleyen miyelopati.

Fokal, jeneralize epilepsi, yavaş gelişen miyelopati, periferik nöropati (%0.5-1), Guillain Barre sendromu en sık rastlanan fenotiptir. Miyopati; bazen metabolik örnekte, fakat çoğunlukla inflamatuvar yapıda olarak rapor edilmiştir. 4- Nöropati vakaların %0.5-0.1'inde görülebilmektedir, Guillain-Barré örneği sık rastlanan şeklidir. 5- Miyopati genelde inflamatuvar örnektedir, metabolik olduğunu öne sürenlerde vardır.

Whipple Hastalığı

Nadir görülen multi sistem bir hastalıktır. Tropheryma whippeli'nin neden olduğu bu hastalık, artropati, respiratuvar semptomlar, anemi, ateş, eirtema nodozum ve ağır zayıflama, yağlı gaita, abdominal distansiyon ile karakterizedir. Nörolojik tutulum %10 oranındadır.

Whipple hastalığının nörolojik gösterimleri kognitiv değişiklikler, demans ve psikiyatrik hastalık, supra nuklear bakış paralizisi, piramidial bulgular, hipotalamik gösterimler (somnolans, polidipsi, apati artması, hipogonadizm), miyoklonus- okulomastikator miyozitmi, kranial nöropati, epilepsi nöbeti, ptozis ve ataksi.

Göz hastalıkları olarak da keratit, üveitis, papilla ödemi görülebilir.

Hastaların %20'sinde gastrointestinal şikayetler görülür, bazen diğer sistematik semptomlar görülmeyebilir. Kompüterize tomografi ve magnetik rezonans (MR) normal olabilir. Bazen MR da hiper intens küçük büyük yaygın lezyonlar görülebilir ve biyopsi olanağı doğabilir. Beyin

omurilik sıvısı proteini normal veya yüksek olabilir, hücre olarak monosit, polimorfonükleer lökositler rapor edilmiştir. Vakaların 1/3'ünde BOS patognomonik PAS+ basil görülür. İnce bağırsak biyopsisinde %30 oranında tanı konabilir. Lenf nodlarında, ince bağırsakta, beyin dokusunda, kanda, BOS da PCR ile veya elektron mikroskop ile tanı daha da kolaylaşmaktadır.

Antibiyotik tedaviyle kognitif ve nörolojik bozukluklar düzelebilir. Whipple hastalığı tetrasiklin'lere, penisilin'e, co-trimoxole'e cevap vermektedir. Kan beyin bariyerini geçen antibiyotikler seçilmelidir. Streptomisin 1.2 milyon ünite ve 1.0gr/gün olarak, iki hafta, takiben co-trimoxole günde 2 adet önerilmektedir. Hastaların %40'ında relaps olur 1/3'ünde de nörolojik semptomlar görülebileceği için önceden antibiyotiklerle relapsları önlemek gerekir. T.Whipple varlığının PCR da görülmesi tekrarlama olasılığını arttırır.

Coeliac Hastalığı

Coeliac hastalığı (non-tropikal supre) immünolojik bozukluğuna bağlı olarak gluten alımına intolerans gösteren hastalarda görülür. Hastalarda kilo kaybı, yağlı gaita veya diare, absorpsiyon bozukluğu görülebilmektedir. Bütün enteropatilerde nörolojik komplikasyonlar malabsorpsiyona bağlıdır. Santral sinir istemi tutulumları yalnız %10 oranında eksikliğe bağlıdır. En sık görülen psikiyatrik bozukluk demanstır, bu nadiren vaskülitte bağlanır genelde beraberinde spinoserebellar dejenerasyon ve progresif serebellar bozuklukla beraber gider, ayrıca göz hareketleri bozuklukları, miyoklonus bazen epilepsi birlikteliği söz konusudur. Nörolojik semptomlar gastroenterolojik semptomlar öncelik gösterebilmektedir. Vakaların çoğunda vaskülitik bulgular saptanmayabilir. Patolojik olarak beyin sapında ve omurilikte nöron kaybı ve gliozisle beraber seyreder. Hastalığın immün temelli olduğu ileri sürülmektedir.

Tiroid Hastalığı

Hipertiroidizm ve miksödemde tiroksin hormonunun yüksekliğine bağlı anksiyete, tremor bazen kore, laterji, miyopati ve demans gibi bulgular ise hipotiroidizmde görülür. Grave's hastalığında oftalmopleji ve Haşimato ensefalopatisi immünolojik temele dayandırılmaktadır.

Distiroid göz hastalıklarında (Grave's oftalmoplejisinde) ekstra okuler göz kaslarında

ödematöz değişikliklerle beraber inflamasyon hücreleri, glikosaminoglikanlar toplanmasıyla restriktif oftalmopleji ve proptozis meydana gelir. Yukarı bakışta limitasyon patognomoniktir. Ayrıca optik sinirin infiltratif veya kompresif lezyonuna bağlı görme azalması veya kaybı görülebilir. Sirküle eden tiroid stimüle edici hormon reseptör-stimüle eden antibodiler orbital fibroblastlarla kros reaksiyona girerler, tedavide steroid ve radioterapi eşit etki ağırlığındadır.

Ataksi ensik görülen hipotiroide ait santral sinir sistemi komplikasyonudur %5-10 oranında görülür. İnfiltrasyon olmaksızın, tiroksin tedavisine cevap veren, Purkinje hücrelerinde kayıp, patolojik olarak görülmektedir.

Demans, psikiyatrik bozukluklar, subakut hipotermik, hipotensif yine tirotoksine cevap veren, koma hali görülebilir. Bu da immün geçişlidir

Haşimato ensefalopatisi kadınlarda erkeklere göre daha sık oranda (9/1) görülür. Klinik ve biyokimyasal olarak tiroid hastalarda rastlanmaktadır. İki tür klinik tablo gösterir a- Tekrarlayan ve iyileşen ve inme örneğinde epizodlarla seyreden şekli beraberinde kognitif bozukluk yapan veya yapmayan fokal veya jeneralize epilepsi tablosu gösteren ensefalopati .b- Daha diffüz progresif demansla seyreden şekli. Bu türde psikoz, miyoklonus, tremor, epilepsi gibi nörolojik semptomlar daha nadir gözükür.

BT ve MR genelde normaldir. BOS da protein artmıştır fakat hücre sayısı normaldir. Çok yüksek oranlarda antimikrozomal antiroid antibodiler görülür.

Bir çok hastada steroid tedaviye olumlu cevap alınmıştır. Siklofosamid, azothioprine gibi immunosupresif tedaviler faydalı olabilir.

Reiter Hastalığı

Reiter sendromu olan hastaların %25'inde şu üç semptom vardır; seronegatif artropati, non spesifik üretritis ve konjunktivit (genelde venereal veya disentrik infeksiyonu takiben), nörolojik olarak da radikült ve polinörit bulunur. SSS tutulumu nedeniyle de aseptik meningo-ensefalit, epilepsi, psikiyatrik bozukluk, paranoid psikoz görülür. Kranial nöropati, piramidal bulgular ve miyelopati rapor edilmiştir. Yeni yayınlara göre siklosporine'in faydalı olduğu bildirilmiştir.

Sarkoidozis

Multi sistem granümatöz bir hastalıktır. Granülatomatoz anjitiye bağlı periferik ve santral sinir

sistemi vaskülitisi meydana gelmektedir..Etyoloji belli değildir genelde akciğerleri tutar, hastaların %5'i, nörolojik olarak optik sinir ve diğer kafa çiftleri (meninks tutulumuna bağlı) özellikle periferik yüz siniri felçleri, beyin sapı, omurilik lezyonları daha sıklıkla görülen gösterilerdir. Kognitif ve nöropsikiyatrik semptomlar, nöropatiler ve miyopatiler daha nadir görülen semptomlardır.

Tanı oldukça zordur. Serum ve beyin-omurilik sıvısında anjiotensin konverting enzim (ACE) düzeyleri yükselmiş olabilir. BOS'da protein ve hücre anormallikleri %80 oranındadır ve oligoklonal band müspetliği tanıya yardım eder. Tüm gövde galyum sintigrafisi sistemik hastalık olup olmadığını gösterir. Kranial MR'da beyaz cevherde multiple lezyonlar ve meninks boyanması görülür. Tanı beyin, meninks, akciğer veya konjunktiva gibi uygun yerden biyopsi alınmasıyla konur. Nörosarkoidoz'un medikal tedavi cevabının %29 gibi az olmasına karşın yine de kortikosteroidlerdir. Steroide rezistan vakalarda metotreksat, azatioprine ve bazı vakalarda da siklofosfamiddir. Son zamanlarda klorokin ile randomize çalışmalarda (akciğer sarkoidozunda) iyi sonuçlar yayınlanmıştır. Metotreksat ile de çift kör çalışmalardan alınan sonuçlar faydalı bulunmuştur.

Behçet hastalığı

Behçet hastalığı kronik, tekrarlayıcı multi sistem inflamatuvar bir hastalıktır. Üveit, oral ve genital aftoz ülserasyonlar hastalığın klasik triadıdır. Tekrarlayıcı ülserler 12 aylık periyotta en az 3 defa tekrarlamalıdır. Uluslararası Behçet hastalığı grubunun kriterleri ise 1- Rekürrent genital ülserasyonlar 2- Üvet veya retinal vaskülit 3- Deri lezyonları eritema nodozum, psödofollikülit, papilopüstular lezyonlar 4- Paterji testinin 24-48 saat de + olması tanıyı koydurmaktadır.

Hastaların 1/3'ünde nörolojik komplikasyonlar görülür. Bunlar başağrısı %5 oranında, serebral venöz tromboz, steril meningoensefalit, ensefalopati, beyin sapı sendromları, kranial nöropatiler, kortikal sensorimotor defisitler yer alır. Psikiyatrik ve kognitif bozukluklar rapor edilmiştir. Nörolojik tutulum parenkimatöz ve/veya vaskülerdir (sinüs trombozu), parenkim tutulumu olan hastalarda prognoz daha kötüdür. Beyin MR'ında lezyonlar beyin sapı, bazal ganglionlar bölgesi ve arka çukurdadır.

Tedavi: SSS tutulumlu Behçet hastalığı tedavisi

steroid ve immün supresanlardır. Steroide cevap vermeyen hastalarla mukokutanöz lezyonlu Behçet hastalarında talidomide 100 mg/d veya 300 mg/d in faydası aşikar olarak gösterilmiştir. Klorambusil'in tedavide yeri vardır. Azatioprin'in uzun süreli tedavide etkinliği kanıtlanmıştır. Göz bulguları ve artirit, vasküler olaylar ve makulokutanöz lezyonları tekrarlayan hastalarda, kolşisin ve benzetine penisiline tedavisine, interferon alfa-2b ilavesinin faydalı olduğu ileri sürülmektedir (1, 5, 6, 7).

İlaçlar ve maddeler

Amfetamin ilaçların neden olduğu vaskülitlerden biridir ve multi sistem nekrotizan vaskülitte neden olmaktadır.

Kokain, arterial spazm ve platelet agregasyonuna neden olduğu gibi ani hipertansiyon ve migrene benzer nöbetler de ortaya çıkabilir.

Diğer infeksiyonlar

İnfeksiyona bağlı vaskülitler üç mekanizmayla oluşmaktadır. 1) Direkt invazyon, 2) İmmün kompleks depolaması ve 3) Sekonder krioglobülinemi.

Hepatitis-C infeksiyonu, hepatitis-B infeksiyonu, sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr virüsü vaskülitise neden olabilirler. Hepatit-C hastalığında, krioglobulinemi tetiklenir ve immün kompleks depozitleri damarlarda toplanarak vaskülit gelişir.

Ayrıca Lyme hastalığı, sifiliz, malaria, koksidiomikozis miks tipte krioglobulinemiye neden olabilirler. Histoplazma, mantar grubundan aspergillus veya koksidiomikozis direkt vasküler invazyon yapabilirler. Genelde bu hastalar, immün süpresif ilaç alanlar ve diabetik kimselerdir. Bu hastalarda HIV infeksiyonu, toksoplazmozis ve CMV sırasında vaskülitisi oluşturan infeksiyonlar gelişir. Serebral ve meningeal tutulum yapan bakteriler mikobakteria pnömonia ve influenza infeksiyonları da vaskülitisi oluşturabilirler.

Okuler tutulumlu Herpes zoster, vaskülitte neden olarak hemipareziye yol açabilir. Herpes zoztere bağlı serebral vaskülit %0.5'dir. Ayrıca yaygın granülomatöz nekrotizan vaskülit meydana gelebilmektedir.

Paraneoplastik lökoklastik vaskülit (sıklıkla dermatolojik) Hodgkins veya lenfomatid hastalıklar direkt invazyon veya inflamasyon oluşturarak vaskülitise neden olabilirler.

Cogan sendromu gençlerde keratit/slerokeratit,

vestubulo-auditorial semptomlarla karakterize bir hastalıktır. Santral ve periferik sistem vaskülitine neden olabilir.

Eals hastalığı izole retinal vaskülit, körlük ve nörolojik komplikasyonlarla karakterize bir hastalıktır.

Serebral vaskülitin tedavisi

Vaskülit tanısı almış hastalarda siklofosamid ile steroid kombine tedavisi klasikleşmiştir. Yüksek doz intra venöz steroid, günde 1gr, 3 gün süreyle, (intravenöz prednizolon ampul, arkasından prednizolon oral olarak 60 mg/gün şeklinde) başlanır, haftada bir 10 mg azaltarak 10mg/gün şeklinde devam edilir. Beraberinde oral siklofosamid (Endoxan) 2,5 mg/kg verilir, yaklaşık 50 mg'a kadar düşülür. Eğer böbrek patolojisi varsa dozlar düşük tutulabilir.

Intravenöz siklofosamid'in pulse şeklinde yüksek dozda haftada bir verilmesinin, hem daha etkili olduğu, hem de daha az yan etki gösterdiği saptanmıştır. Steroid/siklofosamid kombinasyonu oral olarak 9-12 hafta, bazı yazarlarca 4-6 ay devam edilmelidir. Lökositler 4.0×10^9 altına düşüp lökopeni ve nötrofiller 2.0×10^9 altına düşüp nötropeni olursa siklofosamid dozu düşürülmelidir. Her şey iyi giderse günaşırı 10-20 mg prednisolon geçilir. Ayrıca azatiopine siklofosamid yerine verilebilir (2mg/kg/gün). On ay bu tedaviye devam edilir ve tedricen kesilir. Kontrollü bir çalışmada, remisyonun devamı için özellikle Wegener hastalığında metotreksat'ın faydalı olduğu saptanmıştır.

Potent immünosupresif ilaçların bilinen komplikasyonundan başka doza bağımlı olarak mesane kanseri meydana gelmesi olasılığı vardır. Wegener hastalığı olan 145 hasta tedavi edilmiş, 1333 hasta yılı takip edilmişlerdir. Non glomerul hemoraji yaklaşık %50 hastada izlenmiştir. Bu kanama özellikle siklofosamid tedavisinden sonra başlamıştır. Yedi hastanın 6'sında tranzisyonel karsinoma gelişmişti. Bu hastalar 2 yıl 7 ay süren tedavide 100 gr siklofosamid kullanmıştı. Non Hodgking lenfoma genelde radyoterapi ilavesiyle ve kümülatif 20 gr altında olan siklofosamid dozlarında mesane kanseri 2 kat daha artmaktadır. Doz 50 gr a kadar çıktığında bu oran giderek artmaktadır.

Siklofosamide dirençli hastalarda haftada 10-15 mg metotreksat, Campath-1H, humanize monoklonal antikor veya intravenöz immünglobülin (0.4 mg/kg/gün, 5 gün) verilmesi faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Scolding, N. Neurological involvement in systemic otoimmune and inflammatory disease. In: Contemporary treatments in neurology. Oxford. Butterworth.2001,187-215.
- 2- Moore, P.M, Cupps, T.R. Neurological complications of vasculitis. Ann. Neurol. 1983,14:155-167.
- 3- Schmidley, J.W. Wegener granulomatosis. In: Central nervous system angitis. Boston. : Butterworth.2000.95-100.
- 4- Rosenberg, T.F. Medsger, T.A. De Cicco, F.A., Fireman, P. Allergic granulomatous angitis (Churg-Straus syndrome). Allerg Clin. Immunol.1975,55-57.
- 5- Sarıbaş O., Kırkalli, Aydın P., Erdem E. Çalgüneri, M. Fascicular oculomotor nerve palsy in neuro-Behçet's disease. Journal of clinical neuroophthalmology. 1991, 11 (4): 300-305.
- 6- Kozin F., Haughton V., Bernhard G.C. Neuro-Behçet's disease: Two cases and neuroradiological findings. Neurology. 1977, 27: 1148-1152.
- 7- Dobkin B.H. Computerized tomographic findings in neuro-Behçet's disease. Arch. Neurol. 1980,27:58-59.