

BİR OLGU NEDENİ İLE PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ANJİİTİ

Aysun ÜNAL, Demet Yandım KUŞÇU, Nevin SÜTLAŞ, Selin TURAL, Dursun KIRBAŞ

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Primer Santral Sinir Sistemi Anjiiti, etyolojisi bilinmeyen, yaygın iskemi ya da tekrarlayan inmeler ile seyreden histolojik olarak vasküler inflamasyon ile karakterize olan bir hastalıktır. Tanı için, başağrısı ve birden çok nörolojik sistem tutulumunun varlığı ve bunların ilerleyici oluşu, sistemik bir inflamasyon ya da enfeksiyonun tespit edilmemesi, anjiografide segmental arteriyel daralmanın görülmesi veya leptomeningeal/parenkimal beyin biopsisinde vasküler enflamasyonun gözlenmesi önemlidir. 57 yaşında, iki yıl içerisinde progressif olarak serebellar, piramidal, ekstrapiramidal ve duyu sistemlerinin tutulumu ile seyreden, muayene ve laboratuvar incelemelerinde Santral Sinir Sistemi tutulumu dışında sistemik bulgu tespit edilemeyen bayan hastada stereotaktik beyin biopsisi sonucunda "Primer Santral Sinir Sistemi Anjiiti" tanısı konmuştur. Magnetik Rezonans Görüntüleme incelemesinde birçok iskemi alanı gözlenmiş ve arteriyel dijital substraksiyon anjiografi incelemesi normal tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Primer Santral Sinir Sistemi Anjiiti-Beyin biopsisi-tanı

PRIMARY ANGIITIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

"Primary Angiitis of Central Nervous System" (PACNS) is a disease of unknown etiology characterized by signs and symptoms of diffuse ischemia or recurrent strokes and histologic evidence of vascular inflammation. Headache and progressive multifocal neurologic deficits, exclusion of systemic inflammation or infection, demonstrating segmental arterial narrowing with cerebral angiography and leptomeningeal/parenchymal biopsy showing vascular inflammation are important criteria for diagnosis of PACNS. PACNS was diagnosed in a 57 year old woman with progressive multifocal neurologic deficits and without systemic vasculitic inflammation after stereotactic brain biopsy. Magnetic Resonance imaging showed multiple ischemic lesions and arterial digital subtraction angiogram was normal.

Key Words: Primer Angiitis of Central Nervous System-Brain biopsy-diagnosis

GİRİŞ

Önceleri primer olarak Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu ile giden vaskülit "SSS'nin Granulomatöz Anjiiti", "İzole SSS Anjiiti", gibi adlandırılmışsa da granulomatöz olmayan lezyonların gözlenmesi, gerekse de SSS dışında da sistem tutulumu olabileceğini düşündüren olguların gözlenmesi üzerine, artık "Primer SSS Anjiiti" (Primer angiitis of the central nervous system: PACNS) terimi kullanılmaktadır (3). Nöropatolojik olarak çok sayıda küçük enfarkt ya da hemoraji odağı, nadiren de büyük enfarkt ya da hemoraji alanları bulunur. Mikroskobik olarak leptomeningeal ve kortikal damarlar etkilenir, küçük ve orta büyüklükteki damarların sıklıkla segmental nekrotizan ve granulomatöz tutulumu vardır. Venler olguların %50'sinde etkilenir. Damar duvarının lenfositler, histiositler ve/veya çok çekirdekli dev hücreler tarafından farklı derecelerde infiltrasyonu bulunur (4,9). Klinik bulgular nonspesifiktir. Herhangi bir yaşta başlayabilir, ancak en sık yaşamın dördüncü veya beşinci

dekatarlarında ortaya çıkar. Akut ya da subakut başlayabileceği gibi yavaş seyirli de olabilir. Genellikle altı ay ya da daha uzun süreli semptomatik prodromal dönem vardır. En sık gözlenen semptomlar; başağrısı, bilişsel işlevlerde bozulma, bilinç bozuklukları, geçici iskemik atak, hemiparezi, kuadriparezi, kranyal nöropati, ataksi ve nöbettir (3,8,11). Nadiren subaraknoid kanama, intraserebral hemoraji ya da menenjit ilk bulgu olabilir. Spesifik bir klinik olmamasına rağmen, PACNS için kronik ve progressif seyirli fokal veya fokal olmayan nörolojik etkilenme tipiktir. Ateş, kilo kaybı, artralji, miyalji gibi sistemik nekrotizan vaskülitler için spesifik olan sistemik semptomlar gözlenmez. Bunların varlığı farklı bir tanıya yönlendirir.

OLGU SUNUMU

57 yaşında bayan hastanın görmede bulanıklık, baş dönmesi, kollarda ve bacaklarda güçsüzlük şikayetleri vardı. Yaklaşık 10 yıldır bazen sağ, bazen sol tarafa lokalize olan, sıklık ve şiddeti

geçtikçe artan baş ağrısı için hergün günde bir adet Ergo preparatı kullandığı öğrenildi. Yakınmalarının iki yıl önce baş dönmesi, görme bulanıklığı ve dengesizlik olarak başladığı, giderek isteksizlik, halsizlik yataktan çıkamama, şikayetlerinin eklendiği ve depresyon tanısı ile antidepressif tedavi uygulandığı öğrenildi. Bir yıl önce hareketlerde yavaşlama, sağ elde tremor nedeni ile L-Dopa verildiği, zaman içerisinde önce sağ kol ve bacağından ardından sol kol ve bacakta güçsüzlük şikayetlerinin ortaya çıktığı ve yatağa bağımlı hale geldiği öğrenildi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Günde 10 adet sigara kullandığı ancak iki yıldır bıraktığı öğrenildi.

Kliniğe yatışında yirmi kilo kaybı olduğu öğrenilen hasta, adinamik, soluk ve kaşektik görünümde idi. Sistem muayenelerinde patolojik özellik saptanmadı.

Nörolojik muayenede bilinç açık, koopere idi, yer, zaman, kişi oryantasyonu tamdı, hipofonik konuşuyordu, afazi saptanmadı. Sağda afferent pupil defekti ve sağda daha belirgin bilateral optik disk solukluğu tespit edildi. Göz hareketleri dört yöne serbestti, sağ göz konjugasyon yapamıyordu. Sol nazolabial sulkus silik, uvula orta hatta, bilateral palatal ark düşük, öğürme refleksi azalmış olarak saptandı. Distallerde daha belirgin olmak üzere kas gücü sağ üst ekstremitte 4/5, sağ alt ekstremitte 2/5, sol üst ekstremitte -5/5, sol alt ekstremitte 3/5 olarak bulundu. Derin tendon refleksleri tüm ekstremitelerde hiperaktif, TCR bilateral ekstansör yanıtlydı. Sağda daha belirgin olmak üzere dört ekstremitede fleksör tonus artışı gözlemlendi. Bilateral Aşıl Klonusu vardı. Hoffman bilateral (+), çene refleksi artmış olarak değerlendirildi, Karın cildi refleksi üç kadranda alınamıyordu. Palmomenta refleksi bilateral (+) olarak saptandı. Sağ elde istirahat halinde saniyede yedi sekiz frekanslı, küçük amplitüdü tremor gözlemlendi. Glabellar Tap Refleksi (+) olarak değerlendirildi. Sağda yüzü de içine alan hemihipoestezi saptandı, vibrasyon duyusu alt ekstremitelerde azalmıştı. Otururken arkaya düşme eğiliminde idi. Sağ kolda pareziyi aşan dismetri ve disdiadokinezi vardı. Alt ekstremitelerde serebellar testler parezi nedeni ile yaptırılmadı. Ayağa kalkamadığından yürütülemedi. Otonom sinir sistemi muayenesinde patolojik özellik gözlemlendi.

Rutin laboratuvar incelemeleri 97mm/saat tespit edilen sedimentasyon hızı dışında normaldi. FANA (-) idi. BOS basıncı 200 mmH₂O, berrak, hücre yok, protein 41 mg, Pandı (-), glukoz ve

elektrolitler normaldi, atipik hücre gözlemlendi, Oligoklonal band (+) saptandı. Serumda immunoglobulinler normaldi. EEG'de solda daha belirgin olmak üzere her iki hemisferde hafif bioelektrik disorganizasyon hali saptandı. Vitamin B12, Homosistein ve Folik asit düzeyleri normal sınırlardaydı, Hepatit B, Hepatit C antikorları, anti-kardioliğin IgG ve anti-kardioliğin IgM antikorları, VDRL ve HIV negatifti. Sistemik etkilenme aramak amacıyla yapılan Batın USG, Akciğer Bilgisayarlı Tomografi incelemesi normaldi. Dermatoloji ve göz konsültasyonunda Behçet Hastalığı vb. lehine bulgu saptanmadı. Kranial MR incelemesinde solda daha belirgin olmak üzere bilateral frontoparietal kortikosubkortikal yerleşimli, solda yer kaybettirici bir etkinin de gözlemlendiği T1 ağırlıklı incelemede hipodens, T2 ağırlıklı incelemede hiperintens lezyon alanları vardı. Bilateral frontal periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde, sentrum semiovalede, korona radiatada, sol kaudat nukleusta ve dentat nukleusta en büyüğü 0.5 cm. çapında benzer lezyonlar gözlemlendi. Lezyonlar iskemik olarak yorumlandı.

Transtoraksik Ekokardiografi ve bilateral Karotis Doppler Duplex Ultrasonografi incelemesi normal değerlendirildi. Digital Substraksiyon Anjiyografi (DSA) incelemesi normal bulundu. Sağ frontoparietal kortikosubkortikal yerleşimli lezyondan yapılan stereotaktik beyin biopsisinde lenfositik infiltrasyonun gözlemlendiği nekrotizan vaskülit tespit edildi ve Primer Santral Sinir Sistemi Anjiiti tanısı ile uyumlu bulundu.

TARTIŞMA

Öyküsünde sürekli baş ağrısı olan 57 yaşındaki bu hastada SSS'nin birden çok sistemine ilişkin, uzun süreli ve ilerleyici bulguların yanısıra, belirgin kilo kaybı ve adinami gibi sistemik etkilenme görünümünün de olması nedeni ile öncelikle bir paraneoplazi ya da sistemik vaskülit düşünülmüştür.

SSS dışındaki sistemlere ait muayene ve incelemelerde, sedimentasyon yüksekliği dışında bulgu saptanmamıştır. Sedimentasyon artışı pek çok sistemik hastalığın bulgusu olabilir de bu olguda böyle bir neden bulunmamıştır. Anjiyografi ve biopsi ile desteklenmiş birçok SSS Anjiiti olgusunda sedimentasyon yüksekliği saptanmış olup tedavi ile anlamlı düşmeler görülmüştür (15).

Hastanın BOS incelemesinde saptanan tek

patoloji oligoklonal band (OB) pozitifliği idi. Serumda immunglobulinler yüksek bulunmadığından, intratekal immuglobulin yapım artışı Multipl Skleroz'u (MS) akla getirmektedir. OB pozitifliğinin MS'e özgü olmadığı (5), Primer SSS Anjiitinde de intratekal immunglobulin yapımı olduğu ve tedavi ile bu sentezin azaldığı gösterilmiştir (12).

Kranial MRI'da çok sayıda küçük lezyonun oluşu ve beyaz cevheri yeğlemesi bazılarının ventriküle dik yerleşimi gibi özellikler SSS Demyelinizan Hastalığını akla getirmektedir. İki yıllık ilerleme öyküsü göz önüne alındığında Primer Progresif Multipl Skleroz ayırıcı tanıda sorun oluşturur. Geç yaşta başlamış olması ve eşlik eden kilo kaybı bu tanıyı zorlamakta olduğundan ileri incelemeler yapılması yoluna gidilmiştir. MS için ileri yaşta başlangıç bildirilmişse de (13) bu oldukça nadirdir. MS'de görülen MRI lezyonlarını vaskülitler başta olmak üzere birçok başka hastalık da yaratabilir (7,10). Bu yaş grubunda aterosklerotik küçük damar hastalığı bu görünümde ilk akla gelen hastalıktır (10). Hastamızda bu açıdan yapılan incelemeler negatif kalmıştır. Primer Santral Sinir Sistemi Anjiitinde kranial MRI bulguları değişkendir, normal olabilir de genellikle birden çok bilateral gri ve beyaz cevherde yerleşim gösteren iskemi ile uyumlu lezyonlardır. Hemoraji veya yer kaplayan lezyon gözlenen vakalar bildirilmiştir. Değişik derecelerde gadolinium tutulumu görülebilir (6).

Serebral anjiografi tanıda oldukça önemli yer tutmaktadır. Primer Santral Sinir Sistemi Anjiitinde, tipik bulgular vaskülitik olarak bilinen segmental stenoz, küçük ve orta çaplı arterlerin anevrizmal görünümü şeklindeki düzensizliklerdir. Damarın kesikmiş gibi görünmesi ya da et-kilenen bölgedeki kan akımında azalma saptanması da bir başka anjiografi bulgusudur. Benzer bulgular akut hipertansif kriz, emboli, enfeksiyon, intravenöz ilaç kullanımı, migren, ateroskleroz ve subaraknoid kanamaya bağlı gelişen vazospazm döneminde de görülebilir (1,6,10). 1993 yılında yapılan bir çalışmada biopsi ile tanısı konmuş 31 hastanın sadece %56'sında anjiografide patoloji gözlenmiş ve anjiografinin tanıda duyarlı olmadığı düşünülmüş (6), 1994 yılında yapılan bir başka çalışmada ise 19 hastanın yalnızca ikisinde anjiografi normal bulunarak, anjiografinin %90 oranında tanı koymada duyarlı olduğu düşünülmüştür (1). Bu olguya digital substraksiyon anjiografi incelemesi yapılmış ve normal bulunmuştur.

Anjiografi incelemesinin negatif kalması ve kesin tanı konulamaması nedeni ile sağ frontoparietal kortikosubkortikal yerleşimli lezyondan sterotaktik beyin biopsisi yapıldı. Beyin parenkim dokusunda lenfositik infiltrasyon ve küçük damarlarda intramural nekroz odakları ve intramural debris gözlemlendi, bu bulgular Primer Santral Sinir Sistemi Anjiiti tanısı ile uyumlu bulundu.

Primer Santral Sinir Sistemi Anjiiti tedavisinde steroid tek başına veya immunsupresanlar (siklofosfamid, azotioprin) ile kombine olarak verilmektedir. Tedaviye yanıtın oldukça değişken olduğu gözlenmiştir. Bazı vakalarda sadece kortizon tedavisi ile çok iyi yanıtlar alındığı söylenirken, P. Moore ve arkadaşları kortikosteroide mutlaka immunsupresan tedavinin eklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (10). Ancak bazı vakalarda kortikosteroid ve immunsupresif tedavinin birlikte kullanılmasına rağmen iyileşme gözlenmemiştir (15). Cupps ve arkadaşları da yayınladıkları dört vakada steroid ve siklofosfamid kombinasyonu ile hastalarının stabilize olduklarını bildirmişlerdir (15). Tama yakın düzelme bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (8). Tedaviye yanıt için erken tanının ve tutulan damar çapının önemini vurgulayan çalışmalar vardır (12,15).

Hastada 90 mg deflazakort ve 50 mg. azotioprin kombine tedavisi ile iki aylık takipte klinik bulgularında stabilizasyon saptanmakla beraber, belirgin düzelme gözlenmedi. Geç tanı ve tedavinin bu duruma katkısı olabilir.

Baş ağrısı, dalgalanan veya ilerleyici birden çok nörolojik sistem bulgusu ile giden ve belirgin bir neden saptanamayan hastalarda bu tanı akla gelmeli, anjiografik incelemenin yanısıra leptomeninks ve parenkimi birlikte değerlendirmeye yönelik beyin biopsisi uygulanmalıdır (10,11,14).

KAYNAKLAR

1. Alhalabi M, Moore PM.; Serial angiography in isolated angitis of the central nervous system., *Neurology*, 1994 Jul; 44(7): 1221-6.
2. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC.; Brain biopsy in primary angitis of the central nervous system., *Neurology.*, 1999 Sep 11; 53(4): 858-60.
3. Calabrese LH.; Vasculitis of the central nervous system, *Rheum Dis Clin North Am.*, 1995 Nov; 21(4): 1059-76. Review
4. Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM; Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach, *J Neuropathol Exp Neurol.*, 1998 Jan; 57(1): 30-8
5. Cohen O, Biran I, Steiner I; Cerebrospinal Fluid Oligoclonal IgG Bands in Patients With Spinal Arteriovenous Malformation
6. Ehsan T, Hasan S, Powers JM, Heiserman JE; Serial magnetic resonance imaging in isolated angitis of the central nervous

Ünal ve ark.

7. Fieschi C, Gasperini C, Ristori G; Differential diagnosis in multiple sclerosis. In: Multiple Sclerosis ed by Alan J. Thompson. 1st edition. Martin Dunitz, London-1997; p: 65-79
8. J. Launes, M. Livanainen, T. Erkinjuntti; isolated angiitis of the central nervous system, *Acta Neurol Scand.*, 1986; 74: 108-114
9. Lie JT.; Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis; *Neurol Clin.* 1997 Nov; 15 (4): 805-19. Review
10. Moore PM.; Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology.*, 1989 Feb; 39 (2 Pt 1): 167-73
11. Moore PM.; Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features., *Ann Neurol.*, 1995 May; 37 Suppl 1: S131-141. Review
12. Oliveira V, Povoas P, Costa A, Ducla-Soares J.; Cerebrospinal fluid and therapy of isolated angiitis of the central nervous system, *Stroke*, 1994 Aug; 25 (8): 1693-5
13. Silberberg D; Multiple Sclerosis. In: Rakel RE, Kersey R, eds. *Conn's Current Therapy*. Philadelphia. WB Saunders; 1998: 922-929
14. Stubgen P, Lotz BP; isolated angiitis of the central nervous system: involvement of penetrating vessels at the base of the brain, *J Neurol.* 1991 Jul; 238 (4): 235-8
15. Vanderzant C, Bromberg M, MacGuire A, McCune WJ; Isolated small-vessel angiitis of the central nervous system, *Arch Neurol.*, 1988 June; 45 (6): 683-7