

KISA RAPOR

BRIEF COMMUNICATION

KAPSÜLER UYARI SENDROMU

Özge TÜRK, Vedat Ali YÜREKLİ, Nihat ŞENGEZE

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ISPARTA

ÖZ

Kapsüler uyarı sendromu (KUS), tekrarlayan geçici bir laküner sendrom olarak tanımlanan, nadir görülen bir klinik sendromdur. Patofizyolojisi hala yeterince anlaşılamayan bu sendromun en etkili tedavi konusu da belirsizliğini korumaktadır. Kliniğimizde takip edilen üç olgumuzda farklı tedavi protokolleri ile izlenmiş olup nadir görülmesi ve yönetimin zor olması nedeniyle sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Kapsüler uyarı sendromu, geçici iskemik atak, inme.

CAPSULAR WARNING SYNDROME

ABSTRACT

Capsular warning syndrome (CWS) is a rare clinical syndrome, which is defined as a recurrent transient lacunar syndrome. Because of its pathophysiology remains unclear, most effective treatment still cannot be defined. Here, we purposed to discuss three patients who presented with CWS followed with different treatment protocols

Keywords: Capsular warning syndrome, transient ischemic attack, stroke.

Sorumlu Yazar ve Yazışma Adresi: Asst. Dr. Özge Türk, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 32260 Isparta.

Telefon: 0246 211 20 00

E-posta: fatmayilmazcan33@hotmail.com

Geliş Tarihi: 09.02.2022

Kabul Tarihi: 14.03.2022

Tüm yazarlar ORCID ID: Özge Türk 0000-0002-8115-6394, Vedat Ali Yüreklı 0000-0002-2042-4463, Nihat Şengeze 0000-0002-2821-3708.

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Türk Ö, Yüreklı VA, Şengeze N. Kapsüler uyarı sendromu: Vala raporu. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2022; 28(1): 54-58. doi: [10.5505/tbdhd.2022.96977](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2022.96977)

GİRİŞ

Kapsüler uyarı sendromu (KUS) terimi ilk olarak 1993 yılında Donnan ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Yüksek enfarktüs riski taşıyan tekrarlayan geçici iskemik atak (GİA) şeklindedir. GİA'dan sonraki yedi günlük bir süre içinde ortaya çıkan kortikal tutulum olmaksızın yüzü, kolu ve bacağı etkileyen tekrarlayan stereotipik sensorimotor semptomlarla karakterizedir. Bu sendromun diğer tanımlayıcı özelliği, 4 saat içinde en az üç motor veya sensorimotor semptom epizodunun olması ve epizodlar arasında vücudun üç bölümünden ikisini (yüz, kol veya bacak) içeren tam iyileşmenin olmasıdır (1,2). Orta ve ön serebral arter iskemisini içeriyorsa kapsüler uyarı sendromu (KUS), arka dolaşımı etkiliyorsa pontin uyarı sendromu (PUS) denir. Küçük damar hastalığı, arterden artere embolizm, hemodinamik instabilite ve peri-infarkt depolarizasyonu gibi çeşitli mekanizmalar patofizyolojisini açıklayabilir (2). Bu sendrom genel olarak iyi fonksiyonel sonlanımla ilişkilendirilmiş olsa da stereotipik ve tekrarlayan inme atakları hem hastalarda hem de klinisyenlerde tedirginlik yaratmaktadır. Burada KUS kliniği ile takip ettiğimiz ve yayın için imzalı onamları alınmış üç olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU 1

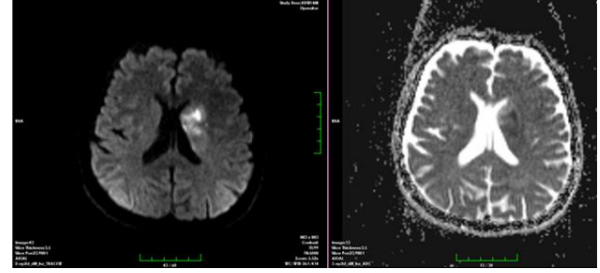
52 yaş erkek hasta tarafımıza 2-3 dakika süren konuşma bozukluğu, sağ üst ve alt ekstremitede uyuşma yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde; protrombin heterozigot, MTHFR homozigot ve FV Leiden heterozigot genetik mutasyonları mevcuttu. Varfarin sodyum dışında ek ilaç kullanımı yoktu. Acil serviste değerlendirilen hastanın nörolojik muayenesinde, genel durumu iyi, kooperasyon ve oryantasyonu tamdı. Sağda santral tip fasial asimetri ve hafif düzeyde dizartri dışında diğer nörolojik muayene bulguları normaldi. Geliş NIHSS 3 olan hastanın çekilen difüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), solda kaudat nükleus ve lentiform nükleus anteriorunda akut iskemik ile uyumlu alan izlendi (Resim 1). Bunun üzerine hasta kliniğimizde takip edilmeye başlandı. Bu son yakınmasından 6 ay önce de konuşmada bozukluk, sağ üst ekstremitede uyuşma nedeniyle başvuran hastanın, serebrovasküler hastalık tanısı ile tetkik edildiği öğrenildi. Etiyolojik olarak araştırılan hastanın karotis serebral tomografik anjiyografisi,

kardiyak değerlendirmesi normaldi. Vaskülit belirteçleri negatifti. LDL kolesterol 193 mg/dl olarak ölçüldü.

Genetik açıdan; yukarıda belirtilen trombofilik risk faktörleri de bulunan hastaya varfarin sodyum tedavisi başlandı.

Hastada kliniğimize yatırıldıktan sonra; 72 saat içinde 6 kez olan, 2 dakika kadar süren sağ hemiparezi (1/5-2/5 düzeyinde) atakları ve dizartri yakınması oldu. 2-3 dakika sonunda nörolojik muayenesi tamamen düzelen hastanın çekilen difüzyon MRG'de iskemik bulgularında artış izlenmedi. Eş zamanlı arteriyel tansiyon ölçümleri normal saptandı.

Hastanın kontrol muayenelerinde NIHSS 0 olarak takip edildi. Varfarin sodyum, 100 mg asetil salisilik asit ve atorvastatin tedavisi uygulanan hastanın daha sonraki takiplerinde benzer şikayetleri tekrarlamadı. 3. ay sonunda modifiye Rankin Skalası (mRS) 0 olarak takip edilmektedir.

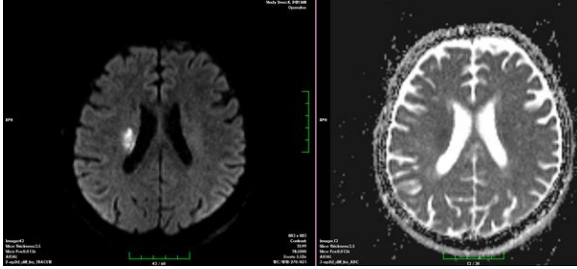


Resim 1. Difüzyon MRG'de solda kaudat nükleus ve lentiform nükleus anteriorunda akut difüzyon kısıtlaması.

OLGU SUNUMU 2

Dış merkeze sol kol ve bacakta güçsüzlük, uyuşma yakınması ile başvuran 75 yaş erkek hastanın çekilen difüzyon MRG'sinde internal kapsül arka bacağına akut iskemik izlenmesi üzerine intravenöz doku plazminojen aktivatörü (tPA) tedavisi verilen hastanın takiplerinde kas gücünde defisitinde artma izlenmesi nedeniyle tarafımıza mekanik trombektomi gerekliliği açısından yönlendirildi (Resim 2). Özgeçmişinde; diyabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve hiperlipidemi dışında özellik yoktu. Hastanın acil servis muayenesinde; genel durumu iyi, bilinç açık, koopere ve oryante idi. Hafif düzeyde dizartri mevcuttu. Pupiller bilateral normoizokorik, göz hareketleri her yöne doğaldı. Solda santral tip fasial asimetri mevcuttu. Solda

4/5 düzeyinde kas gücü ve sol hemihipoestezisi mevcuttu. Başlangıç NIHSS 4 olan hastanın takiplerinde kısa süreli 3 kez olan sol alt ve üst ekstremitelerde kas gücü defisitinde ve dizartisinde artış izlendi. NIHSS 6'a gerileyen hasta son atağında serebral anjiyografi işlemine alındı, görüntülerinde majör oklüzyon izlenmedi ve intraarteriyel 8 mg tPA verildi. Hastanın kliniğinde hızlı bir şekilde tekrar düzelme izlendi. Takiplerinde hastanın beyin tomografisinde hemorajik transformasyon izlenmedi. LDL kolesterol 245 mg/dl olarak ölçüldü. Etiyolojik olarak araştırılan hastanın kardiyak açıdan; ekokardiyografisinde, ejeksiyon fraksiyonu %45, elektrokardiyografisi normal sinüs ritmiydi. Tedavisi; asetilsalisilik asit, klopidogrel 75 ve atorvastatin olarak düzenlendi. 3. ay mRS 0 olarak takip edilmektedir.

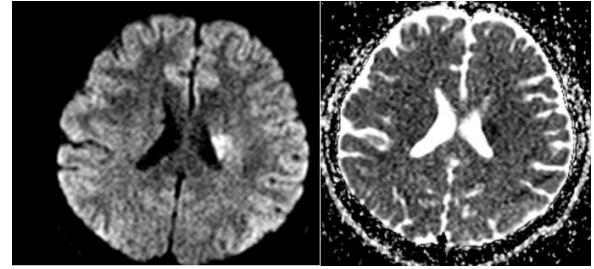


Resim 2. Difüzyon MRG'de sağ internal kapsül arka bacağında akut iske mi ile difüzyon kısıtlaması.

OLGU SUNUMU 3

Bilinen ek hastalığı olmayan 34 yaş erkek hasta, dış merkeze konuşma bozukluğu, sağ kol ve bacakta uyuşukluk ve güçsüzlük yakınması ile başvurduğu öğrenildi. Hastanın bu yakınmalarından 2 saat önce gelişen 5 dakika süren sağ alt ve üst ekstremitelerde güçsüzlük ve uyuşukluk şikâyeti olduğu öğrenildi. Eş zamanlı tansiyonu sistolik kan basıncı 160 mmHg olarak ölçüldü. Dış merkezde NIHSS 4 olan hasta intravenöz trombolitik verilen hasta girişimsel tedavi ve ileri tetkik açısından tarafımızca sevk alındı. Hasta servisimize geldiğinde nörolojik muayenesinde sağ üst ekstremitelerde pronotor drift dışında özellik yoktu. Difüzyon görüntülemesinde; sol kapsula interna arka bacağında akut iske mi ile uyumlu difüzyon kısıtlaması izlendi (Resim 3). Karotis serebral bilgisayarlı tomografik anjiyografisinde majör damar oklüzyonu saptanmadı. Etiyolojik açıdan kardiyak incelemesinde, elektrokardiyografisinde,

ekokardiyografisinde ve ritim holterinde patoloji saptanmadı. Genetik ve vaskülitik tetkik sonuçlarında belirgin bir patoloji saptanmadı. LDL kolesterol 220 mg/dl olarak ölçüldü. Kliniğimizdeki takiplerinde hastanın yakınması tekrarlamadı. Hastanın kontrol beyin tomografisinde kanama izlenmedi. Tedavisi asetilsalisilik asit, klopidogrel ve atorvastatin olarak düzenlendi. 3. aydaki mRS 0 olarak takip edilmektedir.



Resim 3. Difüzyon MRG'de sol kapsula interna arka bacağında akut iske mi ile uyumlu difüzyon kısıtlaması.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kapsüler uyarı sendromunda görülen klinik özellikler, yüz, kol veya bacak olmak üzere üçünden en az ikisini içeren tek taraflı motor ve/veya duyuşsal bozukluklardır. En yaygın prezentasyon yüz, kol ve bacağı etkileyen saf motor hemiparezidir (3). Kortikal belirtilere dair herhangi bir kanıt bulunmamalıdır (3,4). Paul ve arkadaşları inmenin anterior veya posterior sirkülasyonda meydana gelip gelmediğine bakılmaksızın, başlangıç GİA olayından sonraki yedi gün içinde birden fazla motor laküner GİA'sı olan hastaları tanımlamak için kapsüler uyarı sendromunu (KUS) kullanmıştır (5).

KUS'ta subkortikal bölgedeki kapsula interna veya pons seviyesindeki piramidal yol etkilenmiştir. KUS'da genellikle internal karotid arter dolaşımının penetran damarlarını etkilenirken, PUS baziler arter penetranlarını etkilenmesini içerir.

Erkeklerde kadınlara oranla %60,9 oranında daha sık görülmektedir. Hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve diyabet gibi risk faktörlerinin 6. dekada daha sık ortaya çıkması nedeniyle KUS 6. dekada daha sık ortaya çıkmaktadır. Diğer daha az yaygın risk faktörleri arasında geçirilmiş inme ve atriyal fibrilasyon bulunur. TOAST sınıflamasına göre, küçük damar hastalığı en yaygın etiyoloji gibi görünmektedir

(3,6). Bu sendrom kalıcı defisitli iskemik inme geliştirme riski yüksek olması nedeniyle önemlidir (3,7). KUS sonrası 7 günlük inme riskinin %60 kadar yüksek olduğu popülasyon çalışmalarında bildirilmiştir (5).

Kesin patofizyolojisi henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu sendromun büyük olasılıkla in situ küçük penetran damar hastalığına bağlı iskemi olduğunu öne süren görüşler de mevcuttur (3). Renom ve meslektaşları 42 KUS vakasının %73,8'inde küçük damar hastalığı olduğunu bildirmiştir (6). Farklı çalışmalarla büyük arter ateroskleroza, vakaların %5-17'sinde izlenmiştir (5-8). Kardiyembolik mekanizmalar en az %4-12,9 oranında bulunmuştur (5, 6).

Önerilen bir teori de bu sendromun penetran arterlerin sınırları içindeki hemodinamik değişikliklere bağlı olabileceği şeklindedir. Bu hemodinamik değişiklikler, aterom ve/veya lipohyalinoz gibi penetran bir damar içinde yapısal bir arteriyel değişiklik olduğunda özellikle önemli hale gelebilir (3). Diğer bir mekanizma ise periinfarkt depolarizasyondur. İskeminin metabolik ürünlerinin birikmesi geçici olarak perienfarktü depolarizasyonunu tetikleyerek KUS'nun dalgalı yapısını açıklayabilir. Periinfarkt depolarizasyonu enfarktü çekirdeğinden nörotoksik kimyasalların salınmasıyla tetiklenen hipoksi ve hipotansiyon sonucunda iskemik penumbra geçici enerji yetmezliği ile sonuçlandığı gösterilmiştir (9). Adenozin, glukoz, glikojen ve laktat gibi biyobelirteçlerin, hayvan modellerinde spontan yayılan depresyon ile korele olduğu gösterilmiştir, ancak insan çalışmaları netlik kazanmamıştır (10,11). Patofizyolojisi hala yeterince anlaşılamayan bu sendromun en etkili tedavi konusu da belirsizliğini korumaktadır. İntravenöz trombolitik tedavinin bu hastalar için güvenli olduğu bildirilmektedir (12). Bizim de ikinci olgumuz intravenöz ve intraarteriyel trombolitik tedavi almıştır. Yine intravenöz tirofiban tedavisinin de etkili olabileceği yönünde sınırlı sayıda yayın mevcuttur (13).

Statinlerin pleiotropik etkileri arasında endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesi, nitrik oksit biyoyararlanımının artması, antioksidan özellikler, inflamatuvar yanıtın inhibisyonu ve aterosklerotik plakların stabilizasyonu yer alır. Statinlerle tedavi, özellikle yüksek kardiyovasküler riski ve aterosklerotik hastalığı olan hastalarda iskemik inme ve diğer kardiyovasküler olay riskini azaltır. Hem lipid düşürücü hem de pleiotropik

özelliklerinin bu etkilere katkıda bulunduğu görülmektedir (14-16). Vakalarımızda LDL kolesterol yüksekliği olması ve pleiotropik etkileri nedeniyle hastalarımıza atorvastatin başlamakta tercih ettik.

Kapsüler uyarı sendromlu hastalarda yüksek enfarktü sıklığından bağımsız olarak, %80'inden fazlası olumlu bir fonksiyonel prognoza sahiptir (12). Bizim olgularımızda da erken dönem sonrasındaki takiplerinde, tekrar bir iskemik atak izlenmedi.

Sonuç olarak, bugüne kadar, KUS'lu hastaları içeren randomize kontrollü çalışma yoktur. Çalışmaların geneli vaka serileri şeklindedir. Dolayısı ile etkin tedavisi konusunda da henüz bir fikir birliği yoktur. Hastalar tamamlanmış bir inme geliştirme potansiyeline sahip olduğu için dikkatli takip edilmelidir. Tamamlanmış inme geliştirme riski yüksek olmasına karşın, çoğunluğu bizim hastalarımızda da olduğu gibi, 3 ay sonunda iyi bir prognoza sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Donnan GA, Bladin PF. Capsular warning syndrome-repetitive hemiplegia preceding capsular stroke. In *Stroke* 1987; 18(1): 296-296.
2. Sales C, Calma AD. Stroke warning syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2022; 213: 107120.
3. Donnan GA, O'Malley HM, Hurley S, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. *Neurology* 1993; 43(5): 957-957.
4. Staaf G, Geijer B, Lindgren A, et al. Diffusion-weighted MRI findings in patients with capsular warning syndrome. *Cerebrovascular Diseases* 2004; 17(1): 1-8.
5. Paul NL, Simon M, Chandratheva A, et al. Population-based study of capsular warning syndrome and prognosis after early recurrent TIA. *Neurology* 2012; 79(13): 1356-1362.
6. Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, et al. Clinical characteristics and outcome of the capsular warning syndrome: a multicenter study. *International Journal of Stroke* 2015; 10(4): 571-575.
7. Donnan GA, Tress BM, Bladin PF. A prospective study of lacunar infarction using computerized tomography. *Neurology* 1982; (1): 49-49.
8. Muengtaweepongsa S, Singh NN, Cruz-Flores S. Pontine warning syndrome: case series and review of literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2010; 19(5): 353-356.
9. Von Bornstädt D, Houben T, Seidel JL, et al. Supply-demand mismatch transients in susceptible peri-infarct hot zones explain the origins of spreading injury depolarizations. *Neuron* 2015; 85(5): 1117-1131.
10. Selman WR, Lust WD, Pundik S, et al. Compromised metabolic recovery following spontaneous spreading depression in the penumbra. *Brain research* 2004; 999(2): 167-174.
11. Lindquist BE, Shuttleworth CW. Spreading depolarization-induced adenosine accumulation reflects metabolic status

- in vitro and in vivo. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2014; 34(11): 1779-1790.
12. He L, Xu R, Wang J, et al. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment. BMC neurology 2019; 19(1): 1-7.
 13. Li W, Wu Y, Li XS, et al. Intravenous tirofiban therapy for patients with capsular warning syndrome. Stroke and vascular neurology 2019; 4(1): 22-27.
 14. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. BMC medicine 2019; 17(1): 1-12.
 15. Aznaouridis K, Masoura C, Vlachopoulou C, et al. Statins in Stroke. Curr Med Chem 2019; 26(33): 6174-6185.
 16. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. Circulation 2004; 109(23 Suppl 1): III39-43.

Etik Bilgiler

Aydınlatılmış Onam: Hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldığı beyan edilmiştir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: ÖT, VAY, NŞ, Konsept ÖT, VAY, NŞ, Tasarım: ÖT, VAY, NŞ, Veri Toplama veya İşleme: ÖT, VAY, NŞ, Analiz veya Yorum: ÖT, VAY, NŞ, Literatür Taraması: ÖT, VAY, NŞ, Yazma: ÖT, VAY, NŞ.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.