

Progressif Multifokal Lökoensefalopati: Klinik, MRG ve Nöropatolojik Bulgular

Prof. Dr. Sevin Balkan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Öğretim Görevlisi Dr. Babür Dora

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yard. Doç. Dr. Gülay Özbilim

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Yard. Doç. Dr. Cem Açıkbaş

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı

Asistan Dr. Ali Ünal

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Dr. Babür Dora

Meşrutiyet Cad 41/29, Kızılay 06420, Ankara

Tel: 0-532-2064080

E-mail: bdora@ada.net.tr

Bu olgu sunumu 2-5 Kasım 2000 tarihinde İstanbul'da düzenlenen Ulusal Nöroloji Kongresinde de poster olarak tebliğ edilmiştir.

Progressif Multifokal Lökoensefalopati: Klinik, MRG ve Nöropatolojik Bulgular

ÖZET Progressif multifokal lökoensefalopati (PML) papovavirüslerin neden olduğu subkortikal beyaz cevheri, serebellum ve beyin sapını tutan ilerleyici, multifokal demiyelinizasyon alanları ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Genellikle başta AIDS olmak üzere hücrel immünitesi

bozuk olan hastalarda ve immün supressif tedavi alan kişilerde görülmektedir ancak nadir olarak hiçbir etyolojik neden saptanamadığı da bildirilmiştir. Bu sunumda PML'nin tipik özelliklerini gösteren ancak yapılan araştırmalarda hiçbir etyolojik neden saptanamayan bir hastanın klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Progressif Multifokal Lökoensefalopati, Histopatoloji, Manyetik Rezonans Görüntüleme

Progressive Multifocal Leucoencephalopathy: Clinical, Neuroradiological and Neuropathological Findings

ABSTRACT Progressive Multifocal Leucoencephalopathy (PML) is a rare disease caused by viruses of the papovavirus family and is characterised by progressive, multifocal areas of demyelini-

sation involving the subcortical white matter, cerebellum and brainstem. The disease is usually seen in patients with a defect in cellular immunity, like AIDS, but infrequently no etiologic cause can be demonstrated. We report a case demonstrating the typical clinical, radiological and histopathological features of PML in whom no etiologic cause could be identified.

Key Words: Progressive Multifocal Leucoencephalopathy, Magnetic Resonance Imaging, Histopathology

GİRİŞ

Progressif Multifokal Lökoensefalopati (PML) papovavirüs ailesinden JC virüsü ve bazen de simian 40 virüsünün neden olduğu oportunistik viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonuna sekonder progressif demiyelinizan ve seyrek görülen bir hastalıktır.^{1,2,3,4} Genellikle hücrel immünitesi bozuk olan hastalar bu virüs enfeksiyonuna daha yatkındırlar^{1,2,4} ve başta AIDS olmak üzere lenfoma, lösemi, sarkoidoz, tüberküloz, Whipple hastalığı ve immün supressif tedavi alan kişilerde risk yüksektir.^{4,5,6,7} Nadir olarak hiçbir etyolojik neden saptanamadığı da bildirilmiştir.⁸

Burada beyin biopsisiyle histopatolojik olarak tanısı konulan bir PML olgusunun klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

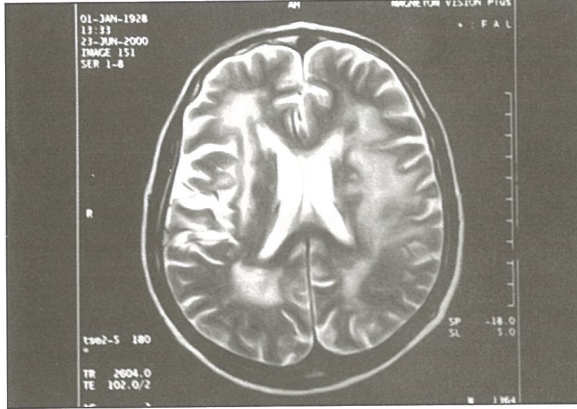
Konuşamama ve unutkanlık şikayeti ile başvuran 73 yaşında erkek hastanın öyküsünden 4 aydır halsizlik ve aşırı uyuma şikayetlerinin başladığı, 3 aydır unutkanlığının olduğu ve bunun ilerleyerek çevresindekileri tanımayacak hale geldiği öğrenildi. Buna daha sonra denge-sizlik, idrar kaçırma, konuşma ve yutma güçlüğü, anlamsız gülme ve ağlamalar ve son 3 ay içerisinde 12 kg kaybetme de eklenmişti.

Özgeçmişinde ve fizik muayenesinde kayda değer bir bulgu saptanamadı. Nörolojik muayenesinde; sensorimotor afazi, patolojik gülme ve ağlamalar, spastik tetraparezi ve bilateral yakalama refleksi saptandı. Yürüyüş ancak yardımla, küçük adımlarla ve ileri derecede ataksikti.

Yapılan rutin laboratuvar testlerinde 535 U/L'ye varan bir LDH yüksekliğinin dışında

anormallik yoktu. HIV serolojisi (-) idi. İmmün markerlar normal sınırlardaydı ve ANA ve AntiDsDNA normaldi. EEG'de hafif-orta derecede bir zemin aktivitesi yavaşlığı saptandı.

Çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemesinde her iki serebral hemisferde tüm loblarda periventriküler beyaz cevherden subkortikal beyaz cevhere dek uzanan T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens ve T1 ağırlıklı sekanslarda beyaz cevher ile izointens olarak görülen geniş, kitle etkisi göstermeyen ve hemoraji ya da nekroz içermeyen ve kontrast tutulumu göstermeyen içiçe geçmiş lezyonlar görüldü (Şekil 1). Bazal ganglionlar, talamus, korpus kallozum ve internal kapsül korunmuştu. Altı hafta sonra tekrarlanan kranial MRG' de lezyonlarının progresyon göstermiş olduğu gözlemlendi.

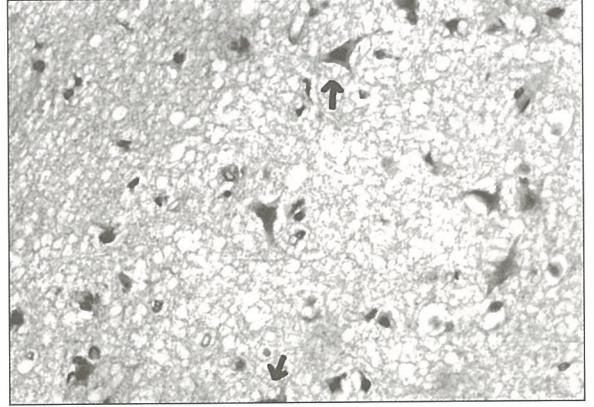


Şekil 1. *Progressif Multifokal Lökoensefalopati: Kranial MRG'de T2 ağırlıklı kesitlerde her iki serebral hemisferde tüm loblarda periventriküler beyaz cevherden subkortikal beyaz cevhere dek uzanan konfluent demiyelinizan lezyonlar.*

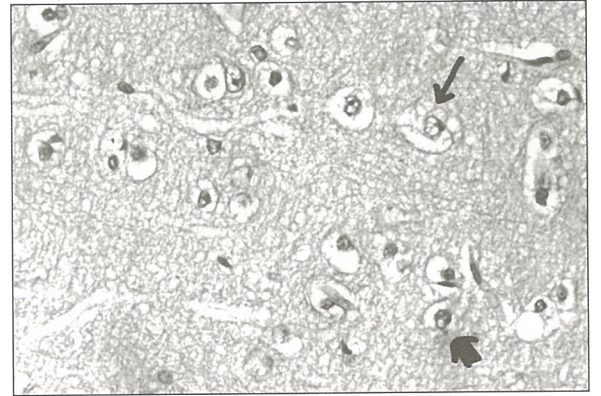
Hastada yapılan tüm taramalara rağmen PML'ye neden olabilecek bir malignite ya da immün sistem hastalığı saptanamadı.

Hastaya beyin biopsisi yapılarak alınan doku örneğinde Hematoksilen Eosin (HE), Leucocyte common Antigen (LCA), Glial fibriller asidik protein (GFAP) ve myelin boyaları ile boyanan kesitlerinde ödemli, gevşek fibriller stroma içinde bazıları bizar görünümde hipertrofik astrositler (Şekil 2); iri nukleuslu ve geniş alanlarda intranükleer inklüzyon cisimleri içeren oligodendrositler ve yer yer oligo-

dendrositlerde lizis izlendi (Şekil 3). Bir iki alanda iskemik hemorajik nekroz dikkati çekiyordu. LCA ile boyanan kesitlerde az sayıda mononükleer inflamatuvar hücreler izlendi. Uygulanan myelin boyalarıyla aksonlarda myelin kaybı olduğu görüldü.



Şekil 2. *Progressif Multifokal Lökoensefalopati olgusunda histopatolojik görünüm: Hipertrofik bizar görünümlü astrositler (ok) (HE x 40)*



Şekil 3. *Progressif Multifokal Lökoensefalopati olgusunda histopatolojik görünüm: Oligodendrositlerde intranükleer inklüzyonlar (ince ok) ve lizis (kalın ok) (HE x 40)*

TARTIŞMA

PML'de klinik olarak en sık başlangıç bulgusu güçsüzlüktür ve mental durumda bozulmalar, görme alanı bozuklukları, serebellar ve beyin sapı bulguları ve yürüme bozukluğu da görülebilir.^{1,9} Klinik bulgular hızlı progresyon gösterir ve genelde birkaç ay içerisinde ölümle sonuçlanır.^{4,9} Bu vakada başlangıç bulgusu demans idi ve klinik tablo 3 ay içerisinde hızla

ilerleyerek parezi ve yürüme güçlüğü tabloya eklenmiş ve psödobulber paralizi bulguları ortaya çıkmıştı. Bu yazı yazıldığında hasta semptom başlangıcından 6 ay sonra ve halen hayatıydı.

PML'de kranial MRG'de, bu vakada da saptanabilen, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise hiperintens görünen, daha çok parieto-okspital bölgeden başlayan yaygın, multifokal asimetrik dağılımlı ve yer yer içiçe geçme gösteren subkortikal beyaz cevher lezyonları saptanır.^{1,9} Nadiren korteks tutulumu olabilsede lezyonlar genelde korteksten keskin sınırlarla ayrılırlar ve girusların içerisine parmak şeklinde uzanırlar.¹⁰ Bu MRG görünümü multiple skleroz, primer MSS lenfomasını ve özellikle bu yaş grubunda iskemik ensefalopatiji, örneğin Binswanger hastalığını da akla getirebilir. HIV ensefalopatisinde de perivasküler demiyelinizasyon olabilir^{2,11} ancak bu vakada HIV serolojisi (-) idi. Hastamızın yaşının ileri olması ve klinik tablonun oluş şekli multiple sklerozu çok düşündürmüyordu. Primer MSS lenfoması ise genellikle serebral hemisferlerin daha derin kısımlarını ve talamus ve bazal ganglionları da tutmakla birlikte beynin her bölgesinde görülebilir.¹² Bu hastalıkta da T1 ağırlıklı kesitlerde lezyon hipointenstir ancak T2 ağırlıklı kesitlerde sadece hafif bir hiperintensite görülür ve bir miktar ödem ve kitle etkisi de olabilir. Bunun dışında lenfoma lezyonları genelde tektir ve belirgin homojen kontrast tutarlar.¹² Bu vakada kontrast tutulumu yoktu ve yaygın lezyonlara rağmen kitle etkisi ve ödem görülüyordu. Bu yaşta bu kadar yaygın beyaz cevher tutulumu yapabilecek en sık sebep olarak iskemik ensefalopatiler akla gelmektedir. İskemik subkortikal lezyonların da görünümü benzerdir ve kontrast tutmazlar ancak dağılımları daha çok periventrikülerdir ve bu vakada saptananın tersine kortekse yakın beyaz cevheri tutmazlar.¹³ Bunun dışında bu tür lezyonlarda bazal ganglionlarda, talamusta, beyin sapında ve centrum semiovalede laküner iskemik lezyonlara da sıklıkla rastlanır; bunlar bizim olgumuzda yoktu.³

PML'nin kesin tanısı ancak beyin biopsisi ile mümkündür ve daha çok parietal ve oksipital subkortikal beyaz cevher, serebellum ve beyin sapını tutan multifokal, değişken büyüklüklerde ve yer yer içiçe geçerek birleşen demiyelinizasyon alanları görülür.¹⁴ PML'de içlerinde inklüzyonlar olan büyük şişmiş çekirdekli oligodendrositler ve büyümüş astrositler en önemli bulgudur.¹⁴

PML'de çoğu olguda etyolojik bir nedenin saptanabilmesine rağmen nadir olarak hiçbir etyolojik neden saptanamadığı da bildirilmiştir.⁸ Bu olgu da bu tabloya neden olabilecek immünolojik bir hastalık veya malignite yönünden detaylı olarak araştırılmasına rağmen herhangi bir etyolojik neden saptanamadı. Bu tür sebebi bulunamayan olgularda progressif multifokal lökoensefalopatinin henüz bulgu vermemiş bir malignitenin öncüsü olması olasıdır.

KAYNAKLAR

1. Berger JR, Kaszovitz B, Donovan Post MJ, Dickinson G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1987;107:78-87.
2. Marks AS, Atlas SW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS: Appearance on MR images. *Radiology* 1989;173:517-520.
3. Weiner LP, Herndon RM, Narayan O. Isolation of virus related to SV 40 from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 1972;286(8):385-390.
4. Dalsgaard Hansen NJ, Madsen C, Stenager E. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ital J Neurol Sci* 1996;17(6):393-399.
5. Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Vinken J, Bruyn GW, Klavans HL (Eds): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 7. Elsevier, New York 1985;pp 503-524.
6. Krupp LB, Lipton R, Swerdlow ML et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Clinical and radiological features. *Ann Neurol* 1985;17:344-349.
7. Ali Cherif A, Delpuech F, Habib M et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Clinical, CT scan and neuropathologic findings. Apropos of 4 cases. *Rev Neurol* 1983;139(3):177-186.
8. Price RW. Neurologic complications of HIV infection. *Lancet* 1996;348(9025):445-452.
9. Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 1984;2:299-313.
10. Guilleux MH, Steiner RE, Young IR. MR imaging in

- progressive multifocal leukoencephalopathy. AJNR 1986;7:1033-1035.
11. Moskowitz LB, Gregorios JB, Hensley GT, Berger JR. Cytomegalovirus: Induced demyelination associated with acquired immune deficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med 1984;108:873-877.
12. Smirniopoulos JG, Lee SH. Primary Tumors in Adults. In: Cranial MRI and CT. Lee SH, Rao CVGK, Zimmerman RA (Eds) Mc Graw Hill Third edition;1992;pp 364-367
13. Rao CVGK. The CSF Spaces (Hydrocephalus and Atrophy). In: Cranial MRI and CT. Lee SH, Rao CVGK, Zimmerman RA (Eds) Third ed. Mc Graw Hill;1992;pp 256-257,266-267
14. Esiri MM, Kennedy PGE. Virus diseases. In: Adams JH, Duchen LW (Eds), Greenfields Neuropathology, 5th ed.,Oxford University Press, New York 1992;p 335.