

SUBAKUT MYELO-OPTİK NÖROPATİ Kronik Böbrek Yetmezliği Hastasında Antitüberküloz Tedavi Sonrası Gelişmiş Nadir Bir Sendrom - Olgu Sunumu

Egemen Vardarlı*, Gürbüz Gümüşdiş**, Fahrettin Oksel***, Vedat İnal****, Sevgi Tavus*****

Subakut myelo-optik nöropati olarak bilinen nörolojik hastalık sensoriyel hakim polinöropati, myelopati ve görme kaybıyla karakterlidir. Hemen tüm vakalar clioquinol kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Çoğu Japonya'dan bildirilmiştir. Bu yazıda üremik bir hastada antitüberküloz tedaviye bağlı olarak ortaya çıkmış SMON vakası sunulmuştur. Yaptığımız literatür araştırmasında benzer özelliklerden bahseden sadece bir yayının varlığı dikkatimizi çekmiştir.

Anabtar sözcükler: Antitüberküloz tedavi, Etambutol, Prognoz, Subakut myelo-optik nöropati, Tedavi, Tüberküloz.

Subacute myelo-optic neuropathy- Case report

A neurologic disorder which known as subacute myelo-optic neuropathy (SMON) characterized by a predominantly sensory neuropathy, myelopathy and visual impairment. Almost all instances of this disorder have been shown to follow usage of clioquinol. Most cases have occurred in Japan. In this paper we present a case SMON induced by antituberculous treatment in uremia. In the search for literature we disclosed only one report which has similar properties.

Key words: Antituberculous treatment, Ethambutol, Prognosis, Subacute myelo-optic neuropathy, Treatment, Tuberculosis.

1955-1970 yılları arasında Japonya'nın bir çok yerinde her yıl yaklaşık 1000-2000 arası sayıda insan subakut myelo-optik nöropati (SMON) olarak tanı almıştır (3). Hastalık genellikle subakut, bazen akut bir şekilde gelişen myelopati, optik nöropati ve sensoriyel tutuluşun hakim olduğu sensorimotor polinöropati ile karakterlidir. Hastalığın clioquinol adlı intestinal antiseptik ve antidiareik ilaçla çok keskin bir birlikteliği vardır. Nitekim ilacın Japonya'da piyasadan çekildiği 1970 yılından sonraki 1971 yılında sadece 15 SMON vakası bildirilmiştir (2). Bu çalışmada üremik bir hastada antitüberküloz (antitbc) tedavi sonrası gelişmiş olan SMON tablosu klinik, laboratuvar

ve kısa dönemdeki prognozu açısından ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Literatürde benzer özelliklere sahip sadece tek bir yayının varlığı dikkati çekmektedir (1).

Olgu sunumu:

25 yaşında erkek. 8 yıldır kronik böbrek yetmezliği tanısıyla haftada 3 gün hemodialize girmekte. Ege Üniversitesi Romatoloji Kliniğine 10-2-98 tarihinde görememe, denge bozukluğu, bacaklarda güçsüzlük, ayaklarda keçeleşme, büyük abdestini kaçırma, yaptığını hisedememe, peniste sertleşme kusuru şikayetleri ile başvurdu.

Hastaya 97 Ağustos ayında sol dizde tüberküloz (tbc) artriti nedeniyle antitbc tedavi verilmiş. 50 kg olan hastaya tedavide; 6 mg/kg izoniazid, 12 mg/kg rifampisin, 25 mg/kg etambutol, 40 mg/kg morfazinamid ve piridoksin başlanmış.

Tedavi ile birlikte 15-20 gün içerisinde artrit semptomları tamamen düzelmiş. Fakat ilaca başladıktan 1-1,5 ay sonra çok hafif bir şekilde genel bir halsizlik,

*: Araş. Gör. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

** : Prof. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji bilim dalı

***: Yard. Doç. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

****: Uç. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

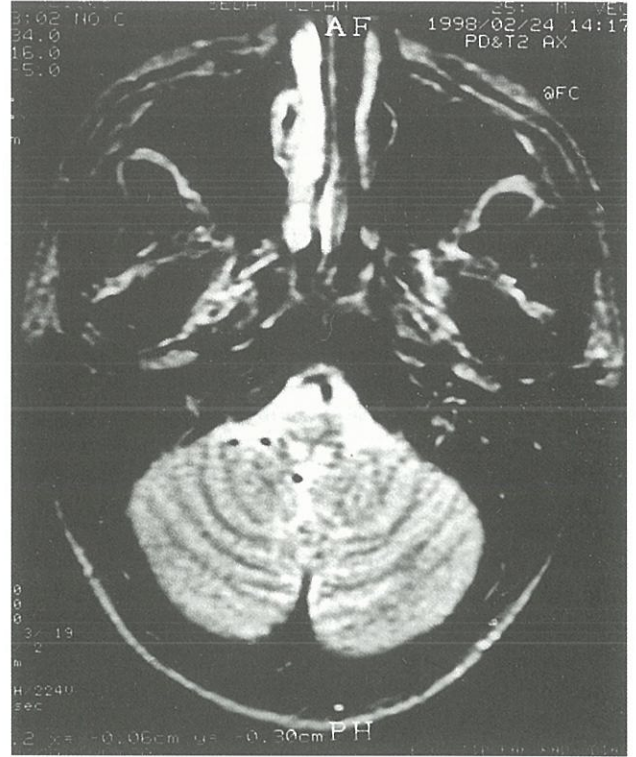
*****: Araş. Gör. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

ayaklarda keçeleşme, görme keskinliğinde azalma, dengesizlik başlamış. Zamanla bu şikayetler giderek şiddetlenmiş. Kliniğe başvurmadan önceki son 1 ay içerisinde bacakları tutmaz olmuş, dengesi kaybolmuş, büyük abdestini kaçırıyor ve yaparken hissedemiyormuş, penisi sertleşmiyormuş. Görme yeteneğini kaybetmiş ayaklarında daha belirgin olmak üzere el ve ayakları iyice uyuşuk hale gelmiş. Tbc ilaçları şubat ayı başında kesilmiş.

Hastanın nörolojik muayenesinde; bilinç açık, kooperasyon ve oryantasyon tamdı. Meninks irritasyon kanıtları negatifti. Kranial sinir muayenesinde ışık persepsiyonu düzeyinde görme yeteneği kaybı, ışık reaksiyonunda bilateral yavaşlama ve göz dibi bakısında optik disklerde ılımlı solukluk, damarlarda inceleme saptandı. Motor muayenede altta proksimalde 3/5, distalde her iki ayak ekstansiyonu 1/5, fleksiyonu 3/5 düzeyinde bulundu. Derin tendon refleksi (DTR) altta artmıştı. Kremaster ve karın cildi refleksi iki yanlı alınırken anal refleks kaybı. Babinski bilateral ilgisizdi. Üstte DTR normoaktifti ve üstte patolojik refleks yoktu. Altta diz topuk testi ılımlı bozuktu. Bu bulgu parapareziye sekonder olarak düşünüldü. Serebellar muayene normal olarak değerlendirildi. Duyu muayenesinde dört yanlı eldiven çorap tarzı ve sakral dermatomal yüzeysel duyu kaybı mevcuttu, altta vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma saptandı.

Hasta haftada 3 gün kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodializ programına alınmıştı. Laboratuvar analizlerinde; Sedimentasyon: 100 mm/saat, Htc: %22, Hb: %7.4 g, Lökosit: 6100/mm³, Trombosit: 179000/mm³, Üre: 267 mg/dl, Kreatinin: 8.6 mg/dl, Na: 138 mEq/l, K: 6.2 mEq/l, Ca: 10.8 mg/dl, P: 8.6 mg/dl (N: 2.3-4.5), Mg: 3.8 mg/dl (N:1.5-2.6), Ferritin >1000ng/ml (N:20-400) bulundu. Açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, ALP, albumin, globulin, kolesterol, trigliserid, demir, bakır, seruloplazmin düzeyleri normaldi. Antinükleer antikor negatifti. Parathormon düzeyi 606 pg/ml (N: 12-72) saptandı. B12 ve folat normal sınırlardaydı. HIV ve sifilis serolojisi negatif saptandı. Hepatit serolojisi araştırıldığında HCV pozitifliği saptandı. Ayrıca geçirilmiş HBV ve HAV ile uyumlu bulgular saptandı. Lomber ponksiyon normal sınırlardaydı. (Basınç 150 mm su, protein 30 mg/dl, şeker 56 mg/dl, 3 lökosit, eritrosit yok)

Elektromiyografik (EMG) incelemede altta belirgin sensorimotor polinöropati saptandı. Beyin sapı auditoruar uyartılmış potansiyel (BAEP) çalışmasında normal sonuçlar elde edildi. Somatosensoryel uyartılmış potansiyel (SEP) çalışmasında ise yanıt elde edilemedi. Vizüel uyartılmış potansiyel araştırmasında patern reversal uyaranla (PVEP) yanıt elde edilemez-



(Resim 1)

ken flash uyaranla (FVEP) bilateral 130 ms'n'de yanıt kaydedildi. Akciğer grafisinde kalsifiye lenf nodları ve sol akciğer lateral duvarında plevral kalınlaşma vardı. Diz grafilerinde her iki dizde renal osteodistrofi bulguları ve sol dizde eklem aralığında ileri daralma ve artrit düşündürülen bulgular gösterildi.

Hastanın lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki osteoporoz ile uyumlu bulgular dışında normaldi. Kranial MRG'de ise bulbus lokalizasyonlu bilateral simetrik hiperintens lezyonlar saptandı. Bulgular öncelikle myelinopati lehine değerlendirildi (Resim 1).

Olgu klinik bulgular ve anamnez eşliğinde kronik böbrek yetmezliği zemininde antitbc tedaviye sekonder gelişmiş SMON olarak değerlendirildi. Zaten kesilmiş olan antitbc tedavi tekrar başlanmadı. Hastanın anemisine yönelik 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Tedavinin kesilmesinden 30 gün sonra gaita inkontinansı ve empotans tablosu düzelmisti. Geldiğinde ışık persepsiyonu olan görme keskinliği 50. güne geldiğinde bilateral 1,5 metreden hareket algılayabilir durumdaydı. Hasta bu algılamayı bilateral görme adadığı sayesinde yapabilmekteydi. Renk algılama ve cisim tanıma yeteneği ise kayıptı. Paraparezi tama yakın düzeldi, bilateral düşük ayak ise 3+/5 düzeyine geldi. 30. günde sol dizde artrit bulguları tekrar başladı. Bunun üzerine atılımı böbreklerden olmayan izoniazid ve rifampisin piridoksin eşliğinde tekrar başlandı. İlaçların verilmesi SMON kliniğinde kötüleşme

yaratmadı. Olgunun klinik takibi hala sürmektedir.

Tartışma:

Clioquinol adlı ilaç dünyanın birçok yerinde turist diarezi ve kronik gastroenterit tedavisinde yıllarca kullanılmıştır. Özellikle Japonya'da SMON olarak adlandırılan nörotoksik hastalığa yol açtığı saptandıktan sonra oral kullanımdan kaldırılmıştır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bazı dermatolojik hastalıklarda topikal kullanımı ise hala devam etmektedir. Nörotoksik hastalığın klasik gidişi bacaklarda giderek yukarı çıkar tarzda uyuşma, halsizlik, güçsüzlük, sfinkter paralizileri ve optik sinir tutuluşu şeklindedir. Japonya'dan bildirilmiş 752 vakalık geniş bir seride kadın hakimiyeti saptanmıştır (460 kadın, 292 erkek) (6).

Hastalık aynı ilacın kullanımına bağlı daha nadir olmak üzere Hindistan ve çok daha nadir olmak üzere Avrupa'da da ortaya çıkmıştır. Japon halkında hastalık insidansının bu denli yüksek olmasında genetik özellikler, viruslar, özellikle 2. dünya savaşı sonrası ortaya çıktığı varsayılan bir takım çevresel toksinler spekülasyon konusu yapılmış fakat kesin bir yargıya varılamamıştır (6,8). Patogeneizde clioquinolun direk nörotoksik etkisi ön planda gibi görülmektedir. Fakat ilacın, hücre içinde toksik bazı metallerin birikimini fasilite ettiğini ve nörotoksitenin bu yolla olduğunu iddia eden yazarlar da vardır (11).

Hayvan çalışmaları ve otopsi vakalarında Jamaican nöropatisine benzer şekilde spinal kordda posterior (özellikle fasikulus gracilis) ve lateral kolonların tutulduğu, optik sinir tutuluşu olduğu gösterilmiştir (6,9). EMG ve sinir biopsisi çalışmalarında periferik nöropatinin çok şiddetli olmadığı belirtilmekte duysal semptomatolojinin daha çok spinal kord kökenli olduğu iddia edilmektedir. Lomber ponksiyon bulguları genelde normaldir. %10 vakada ılımlı protein artışı saptanabilir (2).

İlacın kesilmesi ile motor bulgular düzelme eğilimindedir. Hastaların %80'i takip eden 12 ay boyunca düzelme kapasitesine sahiptir. Sensoriyel bulgular ise kalıcı olma eğilimindedir. %40 hastada vizüel semptomların düzelmesi oldukça doyurucu olur. Hastaların %10'unda ise vizüel bozukluk belirgin yetersizlik yaratacak şekilde kalıcıdır. Prognoz açısından kadın-erkek farkı yoktur. 60 yaş üzeri ve ilacı uzun süre kullanan hastaların prognozu daha kötüdür. 60 yaşın altındaki hastaların %65'i 1 yıl sonunda işlerine dönebilir hale gelir. Hastaların %10'u hayatlarını yardımla sürdürebilir halde kalır. Özellikle uzun süre clioquinol kullanmış hastaların %15'inde relaps olur. Relaps %68 vakada ilk 18 ay içerisinde (10).

SMON kliniği ile başvuran hastamızın ayırıcı tanısında akla gelebilecek multipl skleroz, Devic Hastalığı, nutrisyonel defektler, romatolojik patolojiler ve tbc enfeksiyonunun santral sinir sistemi tutuluşu laboratuvar ve klinik bulgular eşliğinde ayırt edilmiştir.

Hastamızın klinik tablosu açıkça antitüberküloz tedavi ile ilişkilidir. Üremi zemininde antitbc tedaviye sekonder gelişmiş SMON tablosu literatür taramamızda sadece 1 vaka olarak saptanmıştır (1). Hastanın klinik tablosunun hangi antitbc ilaca bağlanabileceği konusunda ise öncelikle etambutolü sorumlu tutmaktayız. Atılımı böbrek yoluyla olan bu ilacın optik nöropati ile olan ilişkisi çok iyi bilinmektedir (4,5). Özellikle hemodializ hastalarında dializ öncesi ilacın serumda toksik düzeylere çıkması optik nöropatinin daha da şiddetli olmasına neden olmaktadır (7). İlacın toksik etkilerine daha şiddetli maruz kalınması düzelme açısından hastaların şanslarını azaltmaktadır. Polinöropati açısından bakıldığında zemindeki kronik böbrek yetmezliği ve antitbc tedaviyi birlikte değerlendirmek gereklidir. Polinöropati yapma riski nisbeten daha yüksek olan izoniazid yanında profilaktik olarak piridoksin verilmiş olması; atılımı karaciğerden olan izoniazid ve rifampisin'in tekrar başlanması ile klinik kötüleşmenin olmayışı bizi bu ajanlardan uzaklaştırmıştır. Kronik böbrek yetmezliğinin polinöropati tablosuna olan katkısının niteliğini ise ayırt etmek mümkün olmamıştır. Atılımı etambutol gibi böbrek yoluyla olan morfazinamidin klinik tabloya olan etkisi de değerlendirilmesi gereken bir başka noktadır. Fakat bu ilacın daha sık beklenen hepatotoksisite yan etkisinin hastamızda ortaya çıkmayışı olaydan sorumlu ajanın etambutol olduğunu düşündürmektedir (4).

Hastamızda MRG'de saptanan bulbus lokalizasyonlu hiperintens lezyonların natürü de açık değildir. Myelinopati olarak değerlendirilen bu lezyonların toksik ajana bağlı olabileceği düşünülmüştür (Resim 1). Bununla birlikte kronik böbrek yetmezliğinin veya yine bununla bağlantılı daha önce olması muhtemel elektrolit düzensizliklerinin bu lezyonlardan sorumlu olabileceği akla yakın bir başka düşüncedir. Lezyonların lokalizasyon itibarıyla tüm klinik tablodan sorumlu olamayacağı ise belirtilmesi gereken önemli bir noktadır. Myelopati lokalizasyonu açısından özellikle conus medullaris ve lomber bölgenin parsiyel etkilenmesi ön planda gibi görünmektedir.

Hastamızın prognozunun clioquinol ilişkili SMON tablosuna göre farklı olacağını düşünmekteyiz. 3 aylık izlemimizde hastanın sadece 1,5 metreden hareket algılayabilmesi, optik sinirde atrofiye gidişi gösteren gözdebulgularının olması vizüel fonksiyonların yetersiz düzeleceğini düşündürmektedir. Potens ve

sfinkter kusurunun 30 gün içinde düzelmesi dikkatimizi çekmiştir. Myelopati semptomları ve polinöropati de orta derecede düzelen bulgular olmuştur.

Kaynaklar:

- 1- Donati E., Bargnani C., Besane R. Subacute myelo-optic neuropathy (SMON) induced by antituberculous treatment in uremia. *Funct Neurol* 1990;5(2):151-154.
- 2- Dyck P., Low P., Stevens J. Diseases of peripheral nerves. In: Joynt R. ed. *Clinical Neurology*. Philadelphia: JB. Lippincott Company 1992; Vol 4, chap 51:86-87.
- 3- Egashira Y., Matsuyama H. Subacute myelo-optic neuropathy (SMON) in Japan. With special reference to the autopsy cases. *Acta Pathol Jpn* 1982;32 Suppl 1:101-116. (Abstract)
- 4- Kayaalp S. O. *Tıbbi Farmakoloji*. 6. baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık. 1991:841-863.
- 5- Kumar A., Sandramouli S., Verma L. Ocular ethambutol toxicity: is it reversible? *J Clin Neuroophthalmol* 1993;13(1):15-17.
- 6- Kutrzke J., Kurland L. The epidemiology of neurologic disease. In: Joynt R. ed. *Clinical Neurology*. Philadelphia: JB. Lippincott Company 1992; Vol 4, chap 66:70-71.
- 7- Liska V., Vitvarova I. Toxic damage of the optic nerve in treatment with ethambutol in a patient on chronic dialysis. *Cesk Oftalmol* 1991;47(2):133-137. (Abstract)
- 8- Meade T. Subacute myelo-optic neuropathy and cloquinol. An epidemiological case-history for diagnosis. *Br J Prev Soc Med* 1975;29(3):157-169. (Abstract)
- 9- Shibasaki H., Ohnishi A., Kuroiwa Y. Features of central and peripheral nerve conduction in demyelinating diseases and specific neuropathies in Japan. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;36 Suppl:11-125.
- 10- Sobue I., Aoki K., Ohtani M. Prognosis of SMON patients. *Jpn J Med Sci Biol* 1975;28 Suppl:203-217. (Abstract)
- 11- Tjalve H. The aetiology of SMON may involve an interaction between cloquinol and environmental metals. *Med Hypotheses* 1984;15(3):293-299.