

Simetrik İntrakranyal Kalsifikasyon Saptanan ve Optik Nöropati Kliniği ile Ortaya Çıkan Bir Sistemik Lupus Eritematosus Olgusu

A Case with Symmetrical Intracranial Calcifications and Systemic Lupus Erythematosus Presenting with Optic Neuropathy

Sibel Güler, Salim Dönmez*, Ufuk Utku, Selçuk Yavuz**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet

Elli üç yaşında kadın hasta sağ gözde ani olarak başlayan görme azlığı yakınmaları ile değerlendirildi. Nörolojik muayenesinde sağ gözde 2/20 olan görme keskinliği, optik diskte belirgin hiperemi ve ödem bulguları dışında özellik yoktu. Kranial BT'de bilateral serebellar pedinküllerde, serebral hemisferlerde, dentat nukleusta, her iki putamende ve talamusta simetrik olarak kalsifikasyonlar izlendi. Laboratuvar tetkiklerinde ANA pozitifliğinin yanısıra anti-DNA pozitifliği ve lenfopeni saptanan olgu sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı aldı. Burada bilateral yaygın simetrik serebral kalsifikasyon gösteren SLE olgusu ayrıca, unilateral optik nöropati kliniği ile prezentasyon göstermiştir. Literatürde bu iki nadir birlikteliğin lupus dolayısıyla gözleendiği ilk vaka olan olgumuzu çok daha dikkat çekici hale getirmesinden dolayı bildirilmiştir. (*Türk Nöroloji Dergisi 2012; 18:67-71*)

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, serebral kalsifikasyon, iskemik optik nöropati

Summary

53 years old female patient presented with sudden loss of sight of her right eye. The patient's neurological examination revealed a decrease in visual acuity (2/20) in her right eye. Her optical disc was hyperemic with edema. The patient's brain CT scans showed symmetrical calcifications in cerebellar peduncles, cerebral hemispheres, putamens and thalamus bilaterally. Laboratory examinations showed positive ANA, positive anti-DNA antibodies and lymphopenia leading to the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). We report this case with SLE because of the rare comorbidity of optic neuropathy with bilateral calcifications. (*Turkish Journal of Neurology 2012; 18:67-71*)

Key Words: Systemic lupus erythematosus, cerebral calcification, optic neuropathy

Giriş

Santral sinir sistemi tutulumunun sistemik lupus eritematozus (SLE) olgularında %20 civarında olduğu bildirilmektedir (1). SLE, olguların üçte birinde gözleri veya vizüel sistemi etkileyebilir. Oküler semptomlar tek başlarına önemli bir morbidite nedeni değildir, ancak altta yatan sistemik hastalığın aktivitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilir. SLE'de başlıca oküler bulgular

retinanın damarsal yapılarında ve göz kapağı derisindeki değişiklikler ile ilişkilidir (2). SLE'de oftalmik tutulum çeşitlilik göstermesine karşın optik sinir etkilenimi nadir olarak bildirilmiştir (3). SLE'de optik sinir tutulumu istisnai bir durumdur.

SLE'de görülen serebral kalsifikasyonların patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Globus pallidusun tüm serebral kalsifikasyon gözlenen SLE'li olgularda etkileniyor gibi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Güler, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Gsm: +90 284 236 42 05/1259 E-posta: drsibelguler@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 02.04.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.05.2012

görülmesine rağmen putamen, kaudat nukleus'un başı, talamus, sentrum semiovale ve serebellum daha az etkilenen beyin bölgeleridir (4).

Burada bilateral yaygın simetrik serebral kalsifikasyon gösteren SLE olgusu ayrıca optik nöropati kliniği ile prezentasyon göstermiştir. Literatürde bu iki nadir birlikteliğin gözlemlendiği olgumuzu, çok daha dikkat çekici hale getirmesinden dolayı bildirilmiştir.

Olgu Sunumu

Elli üç yaşında kadın hasta sağ gözde ani gelişen görme kaybı ve sağ gözde ağrı yakınması ile değerlendirildi. Hastanın şikayetlerinin üç gün önce başladığı ve giderek ilerlediği öğrenildi. Fizik muayenesinde hafif bradikardi dışında özellik saptanmadı.

Nörolojik muayenesinde sağ gözde görme keskinliği 2/20 olarak değerlendirildi. Funduskopik incelemesinde ise optik diskte belirgin hiperemi ve ödem bulguları saptandı. Diğer nörolojik muayene bulguları normal sınırlar içinde idi.

Tam kan sayımı ve sedimentasyon hızı normal sınırlardaydı. Serum hepatit belirleyicileri, VDRL, Brusella aglutinasyon testi, insan immün yetmezlik virüsü, varisella-zoster, toksoplazma ve Lyme antikoru sonuçları negatifti. Derin ven trombozu ve coumadin kullanma öyküsü bulunan olgunun etyolojiye yönelik incelenen antitrombin III, faktör 5 Leiden mutasyonu, G20210A, MTHFR ve JAK2 mutasyon sonuçları negatif idi. Kardiyolojik incelemelerinde elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi bulguları normal olan olgunun karotis vertebral arter doppler ultrasonografi bulguları da normal olarak değerlendirildi. Protrombin zamanı 12,9 sn., aktive parsiyel tromboplastin zamanı 27 sn, INR 1,00 olarak saptandı. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde protein 34 mg/dL, glukoz 48 mg/dL, Cl 122 mEq/L olarak saptandı. BOS mikroskopisinde hücre görülmedi.

Kraniyal BT'de bilateral serebellar pedinküllerde, serebral hemisferlerde, dentat nukleusta, her iki putamende ve talamusta simetrik olarak kalsifikasyonlar izlendi. Serebral kalsifikasyonlar açısından incelenen kalsiyum, parathormon ve PTH değerleri normal idi. Sağ gözde ani gelişen görme kaybı bulunan hastanın sedimentasyon değerinin 79 mm/saat olması dolayısıyla yapılan temporal arter biyopsisinin sonucu negatif olarak değerlendirildi.

Optik nörit etyolojisi açısından incelenen hasta, ANA testinin 1/1280 titrede homojen ve nükleolar tarzda pozitif saptanması üzerine romatoloji ile konsülte edildi. Hastanın lenfopenisinin olması (lenfosit: 1200/mm³), anti-DNA antikollarının 1/10 titrede pozitif olması ve nörolojik tutulum saptanması üzerine SLE tanısı konuldu. Anamnezde SLE açısından özellik saptanmadı. Diğer tetkiklerde Anti-Ro ve p-ANCA antikollarının pozitif

olduğu görüldü. Kompleman seviyeleri, antikardiyolipin, anti-β-glikoprotein-1 ve lupus antikoagülan seviyeleri normal olarak saptandı.

Hastaya yeni başlayan görme kaybı nedeniyle 1 gr/gün olmak üzere 3 gün pulse steroid sonrası idame olarak 0,5 mg/kg dozunda prednizolon tedavisi uygulandı. Klinik bulgular ve ayrıntılı immünolojik ve vaskülitik incelemeler sonrasında SLE'ye sekonder optik nöropati saptanan olgu SLE tedavisine yönelik olarak, hidroksiklorokin 200 mg/gün, asetil salisilik asit 300 mg/gün, azatioprin 2,5 mg/kg/gün tedavisi ile takibe alındı. Hastada tedavinin üçüncü haftasında optik nörit kliniğinde belirgin düzelme gözlemlendi. Görme keskinliği 20/50 ve funduskopik inceleme bulguları normal olarak değerlendirildi.

Tartışma

SLE için 1997 yılında ACR tarafından geliştirilen 11 sınıflandırma kriteri mevcuttur (Tablo 1) (5). Bu kriterlerden birisi nöropsikiyatrik tutulumun (nöbet ve/veya psikoz) olmasıdır. 1999 yılında ACR tarafından nöropsikiyatrik SLE için 19 kriteri içeren bir terminoloji geliştirilmiştir (Tablo 2) (6). SLE'li hastalarda nöropsikiyatrik tutulum oranı yaklaşık olarak %15-45 civarında bildirilmektedir.

İntrakranyal kalsifikasyonların ayırıcı tanısında SLE yer

Tablo 1. SLE tanı kriterleri (1997) (5). Tanı için 4 kriter yeterlidir

- 1- Malar rash
- 2- Diskoid rash
- 3- Fotosensitivite
- 4- Oral ülserler
- 5- Artrit (non-eroziv)
- 6- Serozit
 - a) Plörit
 - b) Perikardit
- 7- Renal hastalık
 - a) >0,5 gr/gün proteinüri
 - b) Hücre silendirler
- 8- Nörolojik hastalık
 - a) Konvülsiyon
 - b) Psikoz
- 9- Hematolojik hastalık
 - a) Hemolitik anemi
 - b) Lökopeni (4,000/mm³)
 - c) Lenfopeni (1,500/mm³)
 - d) Trombositopeni (10,000/mm³)
- 10- İmmünolojik hastalık
 - a) anti-dsDNA
 - b) anti-Sm
 - c) ACA/LAK veya yalancı pozitif VDRL
- 11- ANA pozitifliği



Resim 1, 2. Kraniyal BT'de bilateral her iki putamende, serebral hemisferde ve talamusta simetrik kalsifikasyonlar.



Resim 3. Kraniyal BT'de bilateral serebellar pedinküllerde ve dentat nukleusta simetrik kalsifikasyonlar.

almalıdır. Bazal ganglionlar en sık etkilenen beyin bölgesidir daha az sıklıkla serebral beyaz cevher ve serebellum da etkilenmektedir (4). Kalsifikasyon varlığı hastanın yaşı veya hastalığın süresi ile ilişkili değildir. Literatürde intrakranyal kalsifikasyonların genellikle nöropsikiyatrik semptom sergileyen SLE vakalarında görüldüğü bildirilmiştir (7,8). Yaygın serebral kalsifikasyon gösterilen SLE olguları literatürde çok nadir olarak gözlenmektedir (9). Olgumuz gibi hiçbir nöropsikiyatrik semptomu bulunmayan intrakranyal kalsifikasyona eşlik eden optik nörit kliniği ile prezentasyon gösteren SLE vakası henüz bildirilmemiştir.

Sibbitt ve ark. (10) tarafından nöropsikiyatrik semptomlu SLE hastalarında kraniyal MRG'de kalsifikasyon oranı %7 olarak bulunmuştur. SLE'de serebral kalsifikasyonun gelişim nedeni aydınlatılamamıştır. SLE'de vaskülit ve trombozisin gelişimi ile çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Otopsi bulgularına göre, başlıca vasküler immunolojik hasar mikrovasküler hastalıklara neden olmakta, sekonder olarak da distrofik kalsifikasyon özellikle kalsiyumun yüksek konsantrasyonlarda olduğu bazal ganglialarda oluşmaktadır. Anderson ve arkadaşları immunolojik vasküler hasarlanmanın mikrovasküler oluşumunu tetiklediğini bunun da distrofik kalsifikasyona neden olduğunu bildirmiştir (11). Nordstrom ve arkadaşları ise distrofik kalsifikasyonun mikrovasküler ve vaskülit takiben geliştiğini, özellikle endojen kalsiyum iyon konsantrasyonunun yüksek olduğu bazal gangliaların kalsifikasyon gelişimine eğilimli bölgeler olduğunu ileri sürmüşlerdir (12). Literatürde mikrovasküler hasarlanma nedeniyle hipoksiye eğilimli

Tablo 2. Sistemik lupus eritematoziste gözlenebilen nöropsikiyatrik semptomlar (6)

Aseptik menenjit
Serebrovasküler hastalık
Demyelinizan sendrom
Baş ağrısı (migren veya benign intrakranyal hipertansiyon)
Hareket bozukluğu (kore)
Myelopati
Nöbet
Akut konfüzyonel durum
Anksiyete bozukluğu
Kognitif disfonksiyon
Duygu durum bozukluğu
Psikoz
Periferik sinir sistemi
Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (Guillain Barré sendromu)
Otonomik bozukluklar
Mononöropatiler
Myastenia gravis
Kraniyal nöropatiler
Pleksopatiler
Polinöropati

bölgelerde kalsifikasyon geliştiği bildirilmiştir (13). Nörotoksik faktörlerin eksudasyonunun venöz damarlarda önceden olması da tekrarlayan venöz inflamasyon epizotlarının kalsifikasyon gelişiminin patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Ayrıca SLE'li hastalarda serebral beyaz cevherde de kalsifikasyonların saptanması eş zamanlı immünolojik demiyelinizasyonun varlığını desteklemektedir (14).

SLE hastalarında optik sinir hastalığı optik nörit ve iskemik optik nöropati (anterior veya posterior) olarak gözlenir. SLE ile ilişkili optik nöritte vakaların yarısından fazlasında kalıcı santral skotom ve ilerleyici optik atrofi olduğu bildirilmektedir (2). Patolojik çalışmalar geniş arteriolar fibrinoid nekroza sekonder olarak optik sinirde infarkt geliştiğini göstermiştir (15). Optik nöritin aksine SLE ile ilişkili iskemik optik nöropati bilateral optik diskte şişme ile birlikte yada olmaksızın, altitudinal veya arkuat alan defektinin olduğu akut ağrısız görme kaybı ile ilişkilidir. Bu durum optik sinirdeki küçük damarların oklüzyonu ile ilişkilidir. Bu olgularda demiyelinizasyonun az olduğu aksonal nekrozun daha şiddetli olduğu düşünülmektedir.

Optik nöropati, SLE hastalarının yaklaşık %1'inde çok nadir olarak görülen bir komplikasyondur (2). Özellikle kadın SLE hastaları optik nörit ile prezente olmaktadır. Gold ve arkadaşları 1372 SLE'li olguyu içeren serilerinde sadece 13'ünde anterior iskemik optik nöropati ve bir olguda ise posterior iskemik optik nöropati bulunduğunu bildirmişlerdir (16). Feinglass ve arkadaşları nöropsikiyatrik semptomlar ile prezente olan SLE olgularında optik nörit prevalansını %0,7 olarak bildirmişlerdir (17). Jabs ve arkadaşları yedi optik nöropati gelişen SLE olgusunu steroid ile tedavi ettiklerini, dört olgunun steroid tedavisine iyi yanıt verdiğini bildirmişlerdir (18). Steroid tedavisine iyi yanıt alınan olgularda demiyelinizasyonun ön planda olduğunu ve iskeminin şiddetinin daha az olduğunu bildirmişlerdir. Daha ciddi ve geri dönüşsüz, steroid tedavisine yanıtın az olduğu olgularda ise aksonal nekrozun ön planda olduğu ve iskeminin şiddetli olduğu bildirilmiştir (18). Olgumuzda da pulse steroid tedavisi sonrasında optik nöropati kliniğinde düzelme olması aksonal nekroz ve iskemi derecesinin nispeten azlığı ile ilişkilendirilmiştir.

SLE optik nöropatisinde standart tedavi intravenöz metilprednizolon (1gr/gün) ve oral kortikosteroid (1mg/kg/gün) tedavisinden oluşmaktadır (15). Optik nörit intravenöz metilprednizolon tedavisinden bir hafta, oral prednizolon tedavisinden ise üç hafta sonra düzelmektedir. Galindo ve arkadaşları hastaların %28,5'unun kortikosteroid tedavisine dirençli olduğunu bildirmişlerdir (19). Bazı kontrollü klinik çalışmalarda steroid ve oral immünsüpresif tedaviye dirençli optik nörit olgularında 6 ay süresince aylık intravenöz pulse siklofosamid tedavisi (0,5-1,0 g/m²) uygulandığı bildirilmiştir (19). Olgumuzda da steroid tedavisine ilk 2 haftada yanıt

alınamaması dolayısıyla steroide dirençli optik nörit vakası olarak siklofosamid tedavisi planlanmıştır. Ancak steroid yanıtı 3. haftada alınmış ve optik nörit kliniğinde belirgin düzelme saptanmıştır.

Sonuç olarak, intrakranyal kalsifikasyon ve SLE arasındaki ilişkinin hastalığın progresini izlemeye önemli olduğu düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde intrakranyal kalsifikasyon gözlenen SLE olguları genellikle nöropsikiyatrik semptomlar, bilateral piramidal bulgular, parkinsonizm ve intansiyonel tremor ile ilişkilendirilmiştir. Olgumuz optik nörit kliniğinin steroid tedavisinden sonra belirgin olarak düzeldiği ve immünolojik vasküler hasarlanmanın kanıtı olarak da intraserebral yaygın kalsifikasyonların varlığının kanıtlandığı ilgi çekici bir örnektir. SLE olgularında %1 gibi çok ender görülen optik nöropati ile sadece nöropsikiyatrik semptom bulunan olgularda %7 oranında görülen intrakranyal kalsifikasyon birlikteliği olgumuzda mevcuttur. Bilateral simetrik intrakranyal kalsifikasyon ve aynı zamanda optik nöropati birlikteliğinin SLE ile ilişkilendirildiği ilk vaka bildirimi olması vurgulamak istediğimiz özelliklerdir.

Kaynaklar

1. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:129-58.
2. Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, Murray PI, Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2007;46:1757-62.
3. Lin YC, Wang AG, Yen MY. Systemic lupus erythematosus associated optic neuritis: clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol* 2009;87:204-10.
4. Raymond AA, Zariah AA, Samad SA, Chin CN, Kong NC. Brain calcification in patients with cerebral lupus. *Lupus* 1996;5:123-8.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
6. [No authors listed]. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
7. Gonzalez-Scarano F, Lisak RP, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Atkins PC, Zweiman B. Cranial computed tomography in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Neurol* 1979;5:158-65.
8. Raya PG, Aguado AG, Merlo MJS, Uriol PL, Astudillo AV, Puig JG. Massive cerebral calcification in systemic lupus erythematosus: report of an unusual case. *Lupus* 1994;3:133-5.
9. García Raya P, Gil Aguado A, Simón Merlo MJ, Lavilla Uriol P, Vega Astudillo A, García Puig J. Massive cerebral calcification in systemic lupus erythematosus: report of an unusual case. *Lupus* 1994;3:133-5.
10. Sibbitt WL Jr, Brooks WM, Kornfeld M, Hart BL, Bankhurst AD, Roldan CA. Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:32-52.
11. Anderson JR. Intracerebral calcification in a case of systemic lupus erythematosus with neurological manifestations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1981;7:161-6.
12. Nordstrom DM, West SG, Andersen PA. Basal ganglia calcifications in central nervous system lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28:1412-6.

13. Masuda Y, Uchiyama Y, Hashimoto S, Uchiyama S, Iwata M. Symmetrical progressive intracranial calcification in a patient with SLE. *Intern Med* 2010;49:351.
14. Bonazza S, La Morgia C, Martinelli P, Capellari S. Strio-pallido-dentate calcinosis: a diagnostic approach in adult patients. *Neurol Sci* 2011;32:537-345.
15. Allen IV, Millar JH, Kirk J, Shillington RK. Systemic lupus erythematosus clinically resembling multiple sclerosis and with unusual pathological and ultrastructural features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:392-401.
16. Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1972;56:800-5.
17. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, Zizic TM, Stevens MB. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus; diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine* 1976;55:233-9.
18. Jabs DA, Miller NR, Newman SA, Johnson MA, Stevens MB. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986;104:564-8.
19. Galindo-Rodríguez G, Aviña-Zubieta JA, Pizarro S, Díaz de León V, Saucedo N, Fuentes M, et al. Cyclophosphamide pulse therapy in optic neuritis due to systemic lupus erythematosus: an open trial. *Am J Med* 1999;106:65-9.