

Akut Nekrotizan Hemorajik Lökoensefalit / Acute Necrotizing Hemorrhagic Leukoencephalitis

Fatma Ece Bayam,¹ Gülgün Ersöz,¹ Eren Demirtaş,² Gülgün Yılmaz Ovalı,³
Ayşe Sağduyu Kocaman¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji,¹ Patoloji² Anabilim Dalı, İZMİR

³Celal Bayar Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, MANİSA

ABSTRACT

Acute Necrotizing Hemorrhagic Leukoencephalitis

Scientific background: Acute necrotizing hemorrhagic leukoencephalitis (ANHL) is a rare, demyelinating disease of white matter, characterized with fibrinoid necrosis. Headache, fever, muscle weakness, seizure and consciousness disorders are common neurologic findings. Viral disease or infections are the most common accused etiological factors of ANHL but it is described as a fatal immune response in pathogenesis. Intracranial pathology is usually asymmetric white matter lesions in periventricular area that is not attending to grey matter. The lesions are demyelinating, fibrinoid necrosis and edema pattern. In this report, we are discussing an ANHL case that we follow up in Ege University Medical School Hospital Neurological Intensive Care Unit (ICU) because of its rarity, diagnostic brain biopsy material and good clinical response to the immune suppressive therapy.

Case: A 42 year old woman presented with instability, mental diversification, speech disorder from emergency room to neurological ICU. She was taking antibiotherapy because of otitis media. During the clinical observation her neurological status progressed, she became comatose with localizing pain in her left sight on the second day in ICU. Lumbar puncture demonstrated normal opening pressure and biochemical, serological, bacteriological and cytological examinations of cerebrospinal fluid (CSF) were within normal limits. Her cranial MR T1,

flair, diffusion weighted images showed bilateral, diffuse hyperintense white matter lesions without contrast enhancement. Her brain biopsy demonstrated leukoencephalitis with hemorrhagic areas. The clinical and radiological regression became after using high dose steroid (1 gr/day) therapy for ten days. During the third month of her follow-up, she had secondary generalised focal seizures which were controlled after valproic acid infusion (20 mg/kg) and levitiracetam 1000 mg/day therapy. Her last cranial MRI showed prominent regression of the lesions. She was awake, opening her eyes to verbal stimulus, had an emotional cooperation with her eyes and quadriparetic at discharge before her referral to the Rehabilitation Clinic.

Conclusion: It must be kept in mind that in ANHL, which is said to be extremely rare and fatal in literature, early diagnosis and high dose methyl-prednisolone therapy could be life-saving.

ÖZET

Bilimsel zemin: Akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit, beyaz cevherin demiyelinizasyon ve fibrinoid nekrozu ile karakterize ender görülen bir hastalıktır. Klinik olarak baş ağrısı, ateş yüksekliği, bilinç değişiklikleri, motor fonksiyon kaybı, nöbet geçirme gibi bulgular izlenebilmektedir. Etiyolojide sıklıkla viral ajanlar suçlanmakla birlikte patogenez fatal immunolojik yanıt olarak tanımlanmaktadır. Intrakranial tutulum sıklıkla asimetrik, periventriküler, gri cevherin bulunduğu yaygın beyaz cevher

Keywords: acute necrotizing hemorrhagic encephalitis, brain biopsy

Anahtar kelimeler: akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit, beyin biyopsisi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Fatma Ece Bayam
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Bornova/İZMİR
Tel: 0232 390 3956
GSM: 0505 377 87 81
facebayam@gmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 03.03.2008

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2008

etkilenmesi şeklindedir. Patolojik olarak lezyonlar fibrinoid nekroz, demiyelinizasyon ve ödem paterni içermektedir. Bu yazıda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nörolojik Yoğun Bakım (NYB) ünitesinde izlenen, akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit tanılı bir olgu ender görülmesi, beyin biyopsisi ile patolojik tanısının konulması ve immünsüpresif tedaviye yanıt vermesi nedeniyle sunulmuştur.

Olgu: 42 yaşında kadın hasta bilinç bozukluğu, konuşmada peltekleşme ve dengesizlik yakınmaları nedeniyle acil servis yoluyla kliniğimizin NYB ünitesine yatırıldı. Öyküsünde akut otitis media tanısı ile antibiyotik tedavisinde olduğu öğrenildi. Olgunun yoğun bakım izleminde nörolojik bakışında hızlı kötüleşme gözlemlendi. Yatışının ikinci günü bilinci kapandı, ağrılı uyararı sol ile lokalize eder hale geldi. Kranial manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) T1, flair, difüzyon ağırlıklı görüntülerde, bilateral yaygın, periventriküler hiperintens, patolojik kontrastlaşma göstermeyen lezyonlar saptandı. Etyolojiyi belirlemek amacıyla lomber poksasyon yapılan hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı normal bulundu. BOS'un biyokimyasal, serolojik, sitolojik ve bakteriyolojik incelemelerinde patoloji saptanmadı. Yapılan açık beyin biyopsisi hemorajik lökoensefalit ile uyumlu bulundu. Olguya uygulanan 10 günlük yüksek doz metil prednizolon tedavisi (1 gr/ gün) sonrasında klinik ve radyolojik olarak düzelleme gözlemlendi. Hastanın izleminin üçüncü ayında sağ üst ekstremitede başlayıp sekonder jeneralize olan ardışık nöbetleri oldu. Valproik asit infüzyonu (20 mg/kg) ile nöbetler kontrol altına alınarak idame tedavisi Levitirasetam 1000 mg/gün olarak düzenlendi ve nöbet kontrolü sağlandı. Kontrol kranial MRG'de mevcut lezyonlarında belirgin gerileme gözlemlendi. Bu dönemdeki nörolojik bakışında sözel uyararla gözlerini açan ve gözleriyle koopere olabilen hasta quadriparezisi nedeniyle rehabilite edilmek üzere Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine nakledilerek taburcu edildi.

Yorum: Literatürde genellikle fatal seyrettiği bildirilen ve oldukça ender görülen akut nekrotizan hemorajik lökoensefalitte erken tanı ve yüksek doz metilprednizolon tedavisinin yaşam kurtarıcı olabileceği akıldan tutulmalıdır.

GİRİŞ

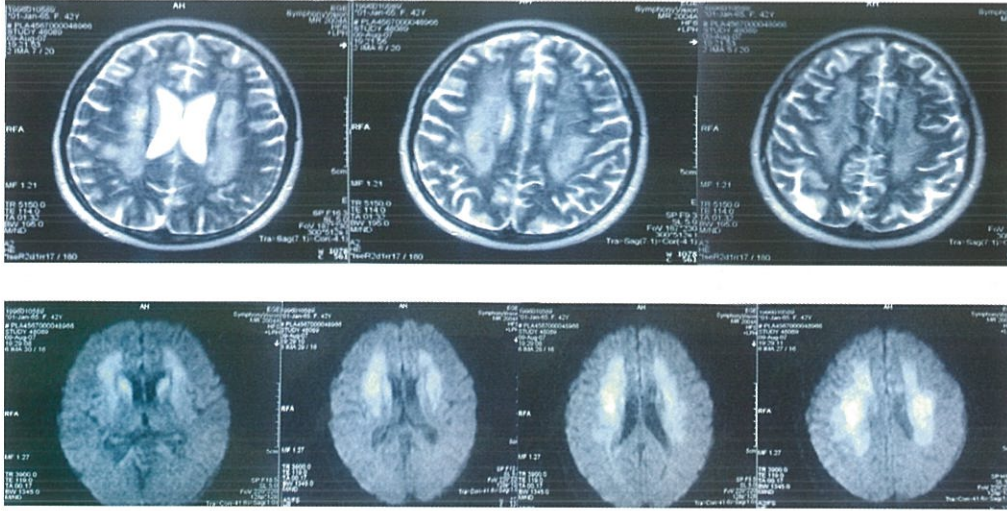
Akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit, ender görülen beyaz cevherin demiyelinizasyon ve fibrinoid nekrozu ile karakterize bir hastalıdır.¹ Klinik olarak, ani ve şiddetli ortaya çıkan başağrısı, ateş yüksekliği, konfüzyon, laterji ve komaya uzanan bilinç değişikliği, hemiparazi, nöbet geçirme gibi bulgular izlenebilmektedir.¹⁻⁵ Etyolojide sıklıkla viral ajanlar suçlanmakta ise de patogenez fatal immunolojik yanıt olarak tanımlanmaktadır.¹⁻⁶ Patolojik olarak lezyonlar fibrinoid nekroz, demiyelinizasyon ve ödem paterni içermektedir.^{2,3,7} Intrakranial tutulum sıklıkla asimetric, periventriküler, gri cevherin korunduğu yaygın beyaz cevher etkilenmesi şeklindedir.⁵ Bu yazıda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Yoğun Bakım ünitesinde izlenen, akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit tanılı bir olgu ender görülmesi, beyin biyopsisi ile tanısının konulması ve kortikosteroid tedaviye yanıt vermesi nedeni ile sunulmakta ve literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

OLGU

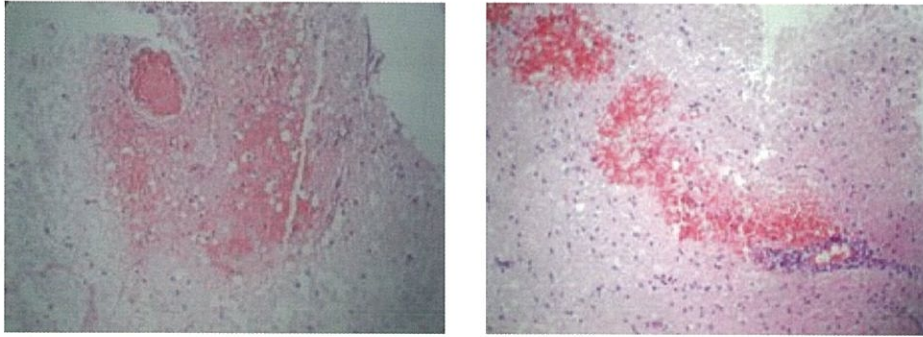
42 yaşında kadın olgu akut otitis media tanısı ile oral 1 gr/gün Ampisilin-Sulbaktam antibiyoterapisi almakta iken bir hafta sonra gelişen kısa süreli bilinç değişikliği, konuşmada peltekleşme ve dengesizlik yakınmaları nedeniyle acil servisimize başvurdu. Olgunun nörolojik bakışında bilincinin açık olduğu, konuşmasının dizartrik olmakla birlikte yöneliminin tam olduğu gözlemlendi. Sağda dismetri, disdiadokinezi ve diz topuk testinde bozukluk saptandı. Belirgin parezisi olmayan hastanın Babinski refleksi bilateral pozitif bulundu. Hasta bu bulgularla kliniğimizin yoğun bakım ünitesine kabul edildi. İzleminin ilk 24 saatinde hızla klinik kötüleşme göstererek bilinci kapandı, ağrılı uyararı solu ile lokalize etmeye başladı. Taşbebek göz hareketleri ve kornea refleksleri bilateral pozitif tespit edildi ancak kan gazlarının bozulması nedeniyle mekanik ventilatör desteğine alındı. Hastaya lomber poksasyon yapıldı ve açılış basıncı normal bulundu. Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasal bakışı normal sınırlarda idi (protein 23.7 mg/dl, glukoz 94 mg/dl, eş zamanlı kan glukozu 150 mg/dl,) ve BOS direkt bakışında hücre saptanmadı. Etyolojiye yönelik BOS serolojik (CMV DNA PCR, HSV 1+2 DNA, JC virus DNA, EBV DNA), sitolojik ve bakteriyolojik bakışında etken tespit bulunamadı. Kranial manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) T1, flair, difüzyon ağırlıklı görüntülerde, bilateral, yaygın, periventriküler hiperintens lezyonlar saptandı (Şekil 1). Kontrastlı kranial görüntülemelerde ise patolojik kontrastlaşma tespit edilmedi. Yapılan açık beyin biyopsisi kesitlerinde hemoraji alanları ve perikapiller lenfositik infiltrasyon tespit edilerek akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit tanısı konuldu (Şekil 2). Olguya 10 gün süreli uygulanan yüksek doz metil prednizolon tedavisi (1 gr/ gün) sonrasında klinik ve radyolojik olarak gerileme tespit edildi. Hasta mekanik ventilatörden ayrılarak spontan solunuma başladı, önce ağrılı, daha sonra sözel uyarılarla uyandırılmaya başlandı. İzleminin üçüncü ayında sağ üst ekstremitede başlayıp sekonder jeneralize olan nöbet geçirdi. Valproik asit infüzyonu (20 mg/kg) ile nöbetler kontrol altına alınarak idame tedavisi

Levitatirasetam 1000 mg/gün olarak düzenlendi. Nöbet kontrolü sağlandı. EEG'de her iki sentroparietooksipital iktal aktivite saptandı. Tedavi

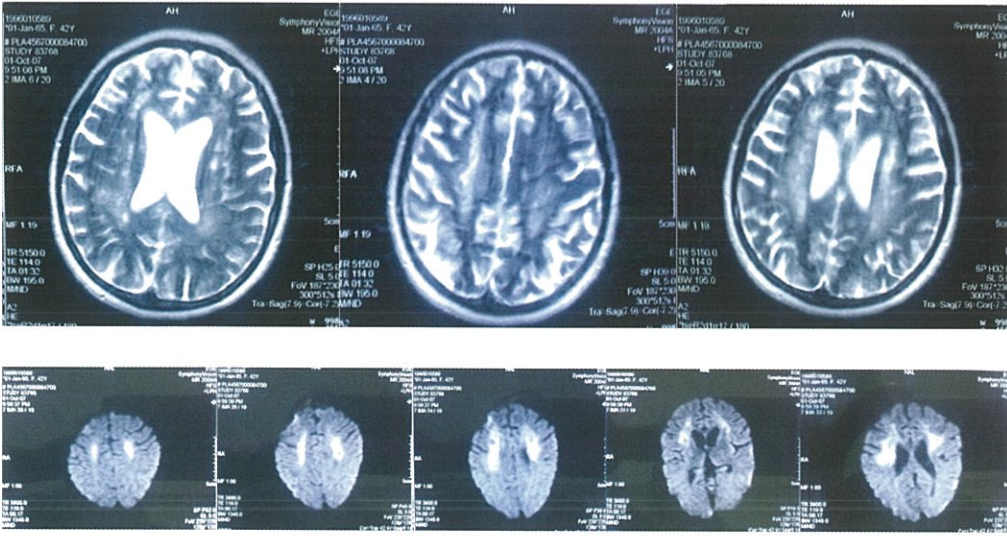
altında iken bir hafta sonra tekrarlanan kranial MRG'de mevcut lezyonlarda belirgin gerileme gözlemlendi (Şekil 3). Bu dönemdeki nörolojik bakışında



Şekil 1. T1, diffüzyon ağırlıklı kranial MRG görüntülerinde yaygın, simetrik, bilateral, periventriküler, beyaz cevherde hiperintens lezyonlar görülmektedir.



Şekil 2. Beyin biyopsisi materyalinde hemotoksilen-eozin boyama yöntemi ile tespit edilmiş hemorajik alanı ve perikapiller lenfosit infiltrasyonu görülmektedir.



Şekil 3. T1, diffüzyon ağırlıklı kranial MRG görüntülerinde, bilateral, simetrik, periventriküler, beyaz cevherde hiperintens lezyonlarda belirgin gerileme görülmektedir.

sözel uyararla gözlerini açan ve gözleriyle koopere olabilen hasta quadriparezisi nedeniyle rehabilite edilmek üzere Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine nakledilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit ender görülen santral sinir sisteminin demiyelinizasyonu ve fibrinoid nekrozu ile karakterize bir hastalıdır.¹ Hastalık sıklıkla yirmi, kırk yaşlarında genç erişkinlerde görülmektedir. Klinik bulgular çoğunlukla sıradan bir üst solunum yolu enfeksiyonundan birkaç hafta sonraki dönemde ortaya çıkmaktadır. Olguların bir kısmında viral üst solunum yolu enfeksiyonu öncül bulgu iken bir kısım olguda ise birkaç gün süren prodrom dönem tespit edilebilmektedir. Bunun yanı sıra; viral pnömoniler, Epstein Barr Virus enfeksiyonu, Herpes Simpleks Virüs (HSV), kızamık, suçiçeği, influenza, mikoplazma enfeksiyonu, tüberküloz suçlanan enfeksiyon ajanlarıdır.¹⁻⁵ Ancak ender olarak toksoid aşılama takiben görülebilmektedir.⁶ Patogenez esas olarak fatal immunolojik etkilenmedir. Olgumuzda bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonundan bir hafta sonra bilinç değişikliği gelişmiş ve takip eden günlerde belirgin nörolojik klinik kötüleşme tespit edilmiştir. Olgularda santral sinir sisteminin beyaz cevherinin diffüz ve masif nekrozu semptomlara neden olmaktadır. Klinik bulgular; ateş yüksekliği, ense sertliği, meninks iritasyonu bulguları, konfüzyon ve letarji, ilerleyici motor ve duyu kayıpları, hiperaktif ve patolojik refleksler, çeşitli karakterlerde istemsiz hareketler, nöbet geçirme gibi semptomlarla karakterizedir. Semptomların ortaya çıkışından kısa bir süre sonra sıklıkla herniasyon nedeni olmak üzere çeşitli komplikasyonlar sonucu olgular kaybedilebilmektedir.²⁻⁵ Olgumuzda belirgin bilinç değişikliği, motor güç kaybı, pozitif patolojik refleksler, serebellar testlerde pozitiflik tespit edilmiş olup takip eden süreçte ise nöbet geçirme izlenmiştir.

Hastalık patofizyolojik olarak yaygın demiyelinizasyon, fibrinoid nekroz ve diffüz beyin ödemi ile karakterizedir. Mikroskopik olarak patolojik alanda

tespit edilen antijen antikor kompleksleri, proinflatuar sitokinlerin varlığı ve bir kısım olguda gösterilebilmiş myelin basic protein varlığı asıl patogenezin fatal immun yanıt olduğunu düşündürmektedir.^{2,3,7} Olgularda rutin periferik kan biyokimyasal tetkiklerinde ılımlı lökositoz ve sedimentasyon yüksekliği tespit edilebilir. BOS açılış basıncı yüksekliği, protein yüksekliği tespit edilebilirken BOS glukoz düzeyi normal sınırlardadır. Genel olarak olguların BOS bakısında hiçbir enfeksiyon etkeni ya da toksin saptanamamaktadır, ancak klinik ortaya çıktıktan haftalar sonra pleositoz (sıklıkla polimorfonükleer lökosit) tespit edilebilmektedir. Olgumuzun rutin biyokimyasal bakısında lökositoz (13.000/mm³) ve sedimentasyon yüksekliği (40/sa) tespit edildi. BOS biyokimyasal bakısı normal sınırlarda idi, direkt bakıda pleositoz saptanmamış ve BOS serolojik, sitolojik ve bakteriyolojik bakılarında hiçbir etken izole edilememiştir. Radyolojik olarak kranial MRG, BT'den daha sensitiftir. Olgularda asıl etkilenen alan sentrum semiovaledir ve etkilenme genellikle asimetriktir. Serebellar pediküller ve spinal kordda etkilenme tespit edilebilirken gri cevher, U fibrilleri ve bazal ganglionlar korunmaktadır.⁸ Radyolojik olarak tariflenen bu alanlarda T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite, difüzyon ağırlıklı görüntülerde hipo-hiperintensite ve bazı olgularda gyral kontrast tutulumu tespit edilebilmektedir.^{1,5} Olgumuzun kranial görüntülemelerinde T1, flair, difüzyon ağırlıklı kesitlerde bilateral, yaygın, periventriküler hiperintens lezyonlar tespit edilmiş, kontrastlı kesitlerde patolojik kontrast tutulumu tespit edilmemiştir. Olgumuza uygulanan yüksek doz steroid, antiödem tedavi sonrasında bu patolojik radyolojik görünümde belirgin gerileme göstermiştir. Olgular yüksek mortalite nedeni ile kısa sürede kaybedilmekte ve tanı postmortem otopsi ile konulabilmektedir. İncelenen kesitlerde diffüz ödem, yaygın demiyelinizasyon alanları ve fibrinoid nekroz görülür. Perivenüler inflamasyon, lenfosit infiltrasyonu, mikrogial odaklar, anjiopatik değişiklikler tespit edilebilmektedir. Olgumuzun beyin biyopsisinde de hemoraji alanları ile perikapiller lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiş ve

tanı patolojik olarak konmuştur. Olgularda EEG'de yüksek oranda anormal ve diffüz yavaşlama tespit edilebilir.^{1,5} Olgumuzun takipleri sırasında üçüncü ayda sekonder jeneralize olan fokal motor nöbetler gözlenmiş ve EEG'de yaygın bilateral anormal iktal aktivite saptanmıştır. Olgumuzun antiepileptik tedavi ile nöbetleri kontrol altına alınmıştır.

Ayırıcı tanılar arasında; akut dissemine ensefalomyelit, akut nekrotizan ensefalit, bakteriyel menenjitler, HSV ensefaliti, toksik spongiform ensefalopati, subakut lökoensefalit düşünülmelidir.^{1,9} Kesin tanı beyin biyopsisi ile konmaktadır. Olgumuzda klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak bu tanılar dışlanmıştır ve tanı beyin biyopsisi ile patolojik olarak konulmuştur.

Hastalığın patogenezinde suçlanan immunolojik yanıt nedeni ile tedavide yüksek doz steroid ya da ACTH kullanılmaktadır. Plazmaferez ya da intravenöz immunglobulin kullanıldığını belirten raporlar olmasına karşın, plazmaferez mikoplazma pnömonisi gibi enfeksiyonlar sonrası gelişen durumlarda daha efektiftir. Olgularda beyin ödemeine yönelik olarak hipertonic solüsyonlar kullanılmaktadır.^{9,10} Olguların büyük çoğunluğu uygulanan immunsüpresif tedaviye rağmen nörolojik semptomlar geliştikten sonraki ilk haftalarda kaybedilmektedir. Hayatta kalan olgularda multipl nörolojik defisit, nöbet geçirme, psikiyatrik bozukluklar, mental kusurlar görülebilmektedir.⁹ Çok az sayıdaki olguda tama yakın düzelleme tanımlanmıştır.^{1,4} Taburculuk öncesi normal uyku uyanıklık döngüsü olan, sözel uyarılarla gözlerini açarak çevreyi izleyebilen ve yakınları ile duygusal iletişim kurabilen ancak quadriparetik olan hastamızın tekrarlanan kranial görüntülemelerinde radyolojik olarak da lezyonlarda belirgin gerileme gösterilmiştir.

Bu olgu otit media enfeksiyonunu takiben başlangıçta çok hızlı progresyonla komaya girip mekanik ventilatör desteğine alınan ve beyin biyopsisi ile patolojik tanı olarak daha sonra yüksek doz metil prednizolon tedavisine yanıt veren, ender

görülen akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit olgusu olması nedeniyle sunulmuştur. Literatürde genellikle fatal seyrettiği bildirilen ve oldukça ender görülen akut nekrotizan hemorajik lökoensefalitte erken tanı ve yüksek doz metilprednizolon tedavisinin yaşam kurtarıcı olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Geerts Y, Dehaene I, Lammens M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. *Acta Neurol Belg* 1991;91:201-11.
2. Lander H. Acute Hemorrhagic leuco-encephalitis. *Aust Ann Med* 1958;7:55-68.
3. Gogus S, Yalaz K, Koçak N. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. *Turk J Pediatr* 1991;33(1):49-54.
4. Leake JA, Billman GF, Nespeca MP, et al. Pediatric Acute hemorrhagic Leukoencephalitis report of a surviving patient and review. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):699-703.
5. Byers RK. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1975;56:727-35.
6. Hurst EW. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: a previously undefined entity. *Med J Aust* 1991;2:1-6.
7. Vartanian TK. Weekly clinicopathological exercises-fever and an altered mental state. *N Engl J Med* 1999;3:56-59.
8. Ghosh N, DeLuca CG, Esiri MM. Evidence of axonal damage in human acute demyelinating diseases. *J Neurol Sci* 2004;222(1-2):29-34.
9. Seales D, Greer M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. A successful recovery. *Arch Neurol* 1991;48:1086-8.
10. Kanter DS, Horensky D, Sperling RA et al. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1995;45:824-7.

Multipl Sistem Atrofisi ve REM Uykusu Davranış Bozukluğu Olan Bir Hastada "Haç" İşareti / "Hot Cross Bun" Sign in a Patient With Multiple System Atrophy and REM-Behaviour Disorder

Gülçin Benbir, Sibel Özekmekçi, Nursen Mutlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

"Hot Cross Bun" Sign in a Patient With Multiple System Atrophy and REM-Behaviour Disorder

Scientific background: Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic adult-onset neurodegenerative disease characterized by progressive cerebellar ataxia, basal ganglia symptoms and autonomic failure. MSA-C is a subtype of MSA, which indicates the predominance of cerebellar features.

Case: We here present a 70-year-old male patient diagnosed as MSA and REM-behaviour disorder whose cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed "hot cross bun" sign.

Conclusion: In addition to clinical symptoms, "hot cross bun" sign observed in MRI indicating the presence of degeneration in pons is a very useful finding in the diagnosis of MSA.

ÖZET

Bilimsel zemin: Multipl sistem atrofisi (MSA) sporadik, erişkin yaşta ortaya çıkan, ilerleyici serebellar atrofi, bazal ganglion şikayetleri ve otonom yetmezlik ile şekillenen nörodejeneratif bir hastalıktır. MSA-C, serebellar bulguların ön planda olduğu bir MSA tipidir.

Olgu: Burada, MSA ve REM uykusu davranış bozukluğu tanısı alan ve kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) "haç" işareti saptanan 70 yaşındaki bir erkek hasta sunulmaktadır.

Yorum: Klinik bulguların yanı sıra, MRG'de saptanan ve ponsta dejenerasyon varlığını gösteren "haç" işareti, MSA tanısı için oldukça yol göstericidir.

Keywords: multiple system atrophy, REM-behaviour disorder, "hot cross bun" sign

Anahtar kelimeler: multipl sistem atrofisi, REM uykusu davranış bozukluğu, "haç" işareti

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Gülçin Benbir
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel: 0533 226 37 97
Faks: 0212 632 96 96
drgulcinbenbir@yahoo.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 14.04.2008

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 26.05.2008

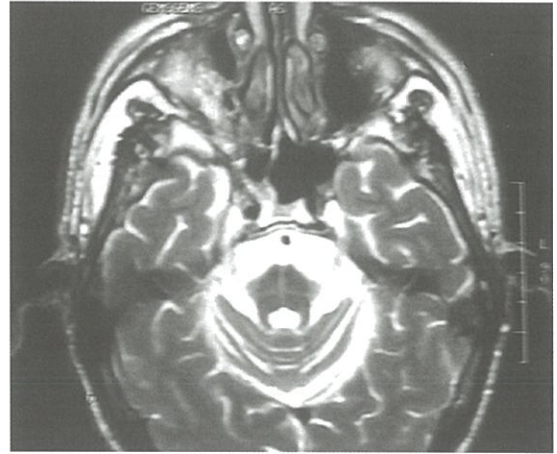
GİRİŞ

Multipl sistem atrofisi (MSA) sporadik, erişkin yaşta ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik bulguların arasında ilerleyici serebellar atrofi, bazal ganglion şikayetleri ve otonom yetmezlik bulguları yer alır.^{1,2} Eğer parkinsoniyen bulgular ön planda ise MSA-P, serebellar bulgular ön planda ise MSA-C olarak tanımlanması şeklinde bir görüş birliği oluşturulmuştur.³ Buna karşın, kesin bir klinik ayırıcı tanı yapılması, özellikle hastalığın erken evrelerinde oldukça güç olabilmektedir. Ek olarak, bu sendromun idiyopatik Parkinson hastalığı veya serebellar ataksiler gibi diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırımının yapılması da güçtür. Otonom yetmezlik ile birlikte levodopaya az yanıt veren parkinsonizm veya serebellar ataksiler MSA tanısının konulması ve diğer hastalıklardan ayırt edilmesi için gereklidir.^{4,5} Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sadece tanı konulması için değil, MSA'nın klinik özelliklerinin araştırılması için de önemli bir araçtır.⁶⁻⁸ T2 ağırlıklı MRG incelemelerinde hiperintens putaminal halka ve "haç" işareti MSA için tipik olarak değerlendirilmektedir.^{6,7} Bu yazıda, multipl sistem atrofisi ve REM uykusu davranış bozukluğu olan ve MRG'de haç işareti izlenen bir hasta sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yetmiş yaşındaki bir erkek hasta nöroloji bölümüne 6 yıldır giderek artış gösteren yürüme güçlüğü, konuşma bozukluğu ve yutma bozukluğu şikayetleri ile başvurdu. Yakınlarından yürüyüşünde yavaşlık olduğu ve dengesiz yürüdüğü öğrenildi. Şikayetlerin giderek artış gösterdiği, sık düşmelere neden olduğu ve son zamanlarda yatalak hale geldiği bildirildi. Konuşmasının yavaşladığı ve giderek anlaşılabilir hale geldiği öğrenildi. Yutma güçlüğüne birkaç ay önce klinik tabloya eklendiği bildirildi. Bu şikayetlerin yanı sıra, geçmiş tıbbi öyküsünde ve soygeçmişinde özellik saptanmamıştır. Başlangıçta kısmi cevap alınan levodopa dahil olmak üzere birçok ilaç kullanılmış ancak fayda elde edilmemiştir. Nörolojik muayenesinde, sakkadik göz hareketleri normal olarak izlenmiş, öğürme refleksi azalmış olarak elde

edilmiştir. Kas gücü tüm ekstremitelerde 3/5 olarak saptanmış, derin tendon refleksleri normal olarak elde edilmiştir. Plantar cevapları iki yanlı lakayt olarak görülmüştür. Gövde ataksisine bağlı olarak hastanın oturmakta güçlük çektiği izlenmiştir. Tüm ekstremitelerde ağır düzeyde bradikinezi ve rijidite saptanmış, hastanın metrik ve diadokokinetik muayene hareketlerini yapamadığı görülmüştür. Konuşması oldukça yavaş, hipofonik ve güç anlaşılır olarak izlenmiştir. Praksi test bataryasında 120 üzerinden 80 puan almış, Birleşik MSA Değerlendirme Ölçeğinde ise 82 puan almıştır. Kranial MRG'de serebellar atrofi ile birlikte T2 ağırlıklı incelemelerde ponsta hiperintens sinyal artışı şeklinde kendini gösteren "haç" işareti izlenmiştir (Şekil 1). Bu bulgular ile hastaya MSA-C tanısı konmuş ve spastisite artışına yönelik semptomatik tedavi planlanmıştır.



Şekil 1. T2 ağırlıklı kranial MRG'de ponsta hiperintens sinyal artışı şeklinde kendini gösteren "haç" işareti

Klinik takipler sırasında, yakınları tarafından hastanın uykusunda bazı krampların olduğu ve amaçsız hareketlerde bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle polisomnografik inceleme yapılan hastada, REM uykusu sırasında elektromiyografik kayıtlarda artmış tonik ve fazik aktivite varlığı saptanmıştır. REM uykusu davranış bozukluğu tanısı alan hastaya ek olarak klonazepam tedavisi eklenmiştir.

TARTIŞMA

Burada sunulan hasta, 6 yıl süreli klinik bulguları ve MRG'de izlenen "haç" işareti ile MSA-C tanısı almıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada,

hastalık süresi ile MRG sinyal anomalileri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir.⁸ Bu yazıda, MRG’de izlenen hem putaminal hem de pons anomalileri ileri evre MSA-P ve MSA-C vakalarında anlamlı düzeyde artmış olarak bulunmuştur. Bu nedenle bu MRG bulguları, MSA-P ve MSA-C’de var olan patolojilerin değerlendirilmesinde, klinik bulgulara ek olarak, oldukça anlamlı ve tanıda yardımcı bulgular olarak değerlendirilmiştir. T2 ağırlıklı MRG’de ponsta görülen sinyal anomalilerinin (“haç” işareti) MSA için kontrol grubuna kıyasla tipik bir bulgu olduğu düşünülse de, idiyopatik Parkinson hastalığı veya diğer serebellar dejenerasyonu bulunan hastalarda da farklı derecelerde benzer bulguların izlenmesi, bu anomalinin özgüllük değerini azaltmıştır.^{6,9} Bu bulgu aynı zamanda spinoserebellar ataksi tip 2 ve 3 olan hastalarda da bildirilmiştir.^{10,11}

MSA hastalarında pons ve putaminal bölgelerdeki moleküler değişiklikleri inceleyen çalışmalar da erken dönemde dahi bu alanlarda saptanabilen değişiklikler olduğu göstermişlerdir. Ito ve arkadaşları¹² MSA hastalarında haç işareti olmaksızın bu bölgelerde azalmış FA ve yüksek ADC değerleri olduğunu göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada Watanabe ve arkadaşları,¹³ pons bazalinde ve putamendeki N-asetilaspargat/kreatin oranının (NAA/Cr) kontrol grubuna kıyasla MSA hastalarında anlamlı düzeyde azaldığını saptamışlardır. Bu farklılık, hastalığın erken evresinde, ataksik veya parkinsoniyen bulguların sadece birine sahip olanlarda veya MRG’de ponsta haç işareti veya hiperintens putaminal halkası olmayan hastalarda dahi anlamlılığını korumuştur. Bu nedenle, pons bazalinde NAA/Cr azalmasının, MSA’nın erken evre tanısında, henüz MRG veya hatta klinik şikayetlerin ortaya çıkmasından önce, oldukça bilgi verici olduğu öne sürülmüştür. Sonuç olarak, testlerin tanısal değerleri üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, ponsta görülen yapısal ve biyokimyasal değişikliklerin MSA tanısı için oldukça yol gösterici olduğu düşünülmektedir.

Bu vaka sunumundaki bir diğer bulgu, REM uykusu davranış bozukluğudur. Bu klinik bulgu, başka eşlik

eden hastalığı olmayan kimselerde de “idiyopatik” olarak izlenebilmektedir, ancak nörodejeneratif hastalıklar ile birlikteliği oldukça sıktır. Yakın bir zamanda Iranzo ve arkadaşları¹⁴ tarafından yapılan bir çalışmada, lojistik regresyon analizi ile REM uykusu davranış bozuklukları şikayetleri, polisomnografi bulguları ve klinik bulguların klonazepamı ile Parkinson hastalığı ve MSA olan hastalar arasında fark izlenmemiştir. Ancak MSA hastalarının daha kısa bir hastalık süresi içerisinde REM uykusu davranış bozukluğu geliştirdiği ve diğer uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının MSA’da daha sık görüldüğü saptanmıştır. Beyin sapı yapılarının etkilenmesine bağlı olarak gelişen bu bulguların, MSA’da görülen MRG anomalileri ile birlikteliği ise kesin olarak bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Quinn N. Multiple system atrophy – the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:78-89.
2. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, et al. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004;3:93-103.
3. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. [Review]. *J Neurol Sci* 1999;163:94-98.
4. Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, et al. What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? *Arch Neurol* 1997;54:937-944.
5. = 3
6. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, et al. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:65-71.
7. Schrag A, Good CD, Miskiel K, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000;54:697-702.
8. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125:1070-1083.
9. Savoirdo M, Strada L, Girotti F, et al. Olivopontocerebellar atrophy: MR diagnosis and relationship to multiple system atrophy. *Radiology* 1990;174:693-696.
10. Bürk K, Skalej M, Dichgans J. Pontine MRI Hyperintensities (“The Cross Sign”) are not Pathognomonic for Multiple System Atrophy (MSA). *Mov Disord* 2001;16:535-536.
11. Murata Y, Yamaguchi S, Kawakami H, et al. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 1998;55:33-37.
12. Ito M, Watanabe H, Kawai Y, et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:722-728.
13. Watanabe H, Fukatsu H, Katsuno M, et al. Multiple regional 1H-MR spectroscopy in multiple system atrophy: NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:103-109.
14. Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65:247-252.