

Guillain Barré Sendromu ile Eş Zamanlı Akut Dissemine Ensefalomyelit Olgusu

Simultaneous Guillain-Barré Syndrome and Acute Disseminated Encephalomyelitis

Recai TÜRKOĞLU, Mehmet GENCER, Yılmaz ÇETİNKAYA, Kemal TUTKAVUL, Hülya TİRELİ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve Guillain-Barré sendromu (GBS) sinir sisteminin immun aracılı enflamatuvar, demiyelinizan, hastalıklarıdır. Santral ve periferik sinir sisteminin birlikte tutulduğu kombine demiyelinizan süreçlere nadir rastlanmaktadır. Bu durum santral ve periferik sinir sisteminde bulunan miyelin tarafından paylaşılan ortak bir epitop ile açıklanabilir. Bu yazıda üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben 14. günde ekstremitelerinde uyuşukluk ve hafif güçsüzlük gelişen 49 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Artmış BOS protein düzeyi ve kayıp F dalgaları bulguları, Guillain-Barré sendromu (GBS) kriterlerini karşılıyordu. Hastada, günler içinde sinirlilik ve davranış değişikliği ortaya çıkması üzerine yapılan, kranyal MRG tetkikinde periventriküler ve sol hipokampal T2 hiperintens ovoid lezyonlar, torakal MRG incelemesinde; T3-4, T10-11 seviyelerinde fusiform, kontrast tutan demiyelinizan lezyonlar görüldü. Bu bulgular, ADEM tanısı ile uyumluydu. Uygulanan kortikosteroid tedavi sonrası duysal semptomları ve üriner retansiyon düzeldi. Üç yıllık takibinde ise klinik atak ve radyolojik bulgu gözlenmedi. Tanı, GBS'na eşlik eden ADEM olgusuydu. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2009; 46: 76-9*)

Anahtar kelimeler: Kombine demiyelinizasyon, Guillain-Barré sendromu, inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati, akut dissemine ensefalomyelit

ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and Guillain-Barré syndrome (GBS) are both immunologically mediated two inflammatory demyelinating diseases. The combined demyelinating process in the CNS and PNS is a rare occurrence. This may be explained by a shared epitope between peripheral and central nervous system myelin. We report a 49-year-old male patient who developed numbness and mild weakness in all his extremities two weeks after an upper respiratory infection. The elevated CSF protein levels and delayed F waves fulfilled the criteria of GBS. In a few days irritability and behavioral disturbances appeared. Cranial MRI revealed bilateral periventricular white matter and left hippocampus T2-weighted hyperintense ovoid lesions. Thoracic MRI revealed T1-weighted hypointense and T2-weighted hyperintense fusiform lesions at T3-4 and T10-11 levels with contrast enhancement. A diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) was considered. After corticosteroid administration sensorial symptoms and urinary retention were improved. No clinical and radiological findings of a new attack were observed during the three year follow-up. The diagnosis was Guillain-Barré syndrome associated with ADEM. (*Archives of Neuropsychiatry 2009; 46: 76-9*)

Key words: Combined demyelination, Guillain-Barré syndrome, inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, acute disseminated encephalomyelitis.

Giriş

Santral veya periferik miyelin etkilenimi ile giden demiyelinizan inflamatuvar hastalıklarda benzer etyopatogenезin sorumlu olduğu belirtilmekte ise de aynı bireyde bunların eş zamanlı tutulumu çok seyrek görülmektedir (1). Her iki tabloda da miyelin antijenlerine karşı oluşan anormal bir otoimmün cevap söz konusudur. Bu otoimmün yanıt bazen santral miyelini etkileyerek akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) tablosuna bazen de periferik miyelini tutarak Guillain-Barré sendromuna (GBS) yol açmaktadır. Demiyelinizan hastalık kronik ve relapslı bir gidiş gösterdiği takdirde multipl skleroz (MS) veya kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP) görülmektedir (2).

Bu yazıda periferik sinir sistemi (PSS) ve santral sinir sistemindeki (SSS) miyelinin eş zamanlı tutulmuş olduğu bir olgu tartışılmıştır.

Olgu

Olgumuz 49 yaşında erkek hasta idi. Öyküsünden, iki hafta önce gripal bir enfeksiyon takiben, bir hafta önce bacaklarda uyuşma yakınmasının başladığı, günler içinde yürümesini engelleyen güçsüzlüğün arttığı, iki gündür dengesizlik ve kollarda uyuşmanın tabloya eklendiği öğrenildi.

Nörolojik muayenesinde üst ve alt ekstremitelerde 4/5 düzeyinde distal simetrik kuadriparezi, DTR'in kaybı, simetrik olarak diz altında hipoestezi ve Romberg pozitifliği saptandı. Yapılan BOS incelemesinde hücre artışı görülmedi, protein düzeyi 126 mg/dl bulundu.

Semptomların başlangıcından 2 hafta sonra yapılan EMG incelemesinde alt ekstremitelerde duysal cevaplar alınamadı, üst extre-

mitede ise duysal aksiyon potansiyel amplitüdüleri düşmüştü. Asimetrik motor iletim yavaşlaması yanı sıra, motor sinirlerde ileti blokları ve F dalgalarının kaybı, iğne EMG'sinde ise alt ekstremitede belirgin motor aktivitede seyrelme mevcuttu.

Klinik, BOS bulguları ve EMG incelemesi akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ile uyumluydu.

Toplam 2 gr/kg intravenöz immunglobulin (IVIG) ile tedavi edilen hastada ikinci haftada alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğünde artış, L1 düzeyinde seviye veren duyu kusuru, derin duyu bozukluğu, idrar retansiyonu ortaya çıktı.

Bu sebeple yapılan torakal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde T3-4 ve T10-11 seviyelerinde fusiform şekilde, yamalı tarzda kontrast tutan lezyonlar görüldü (Resim 1 ve 2).

Günler içinde sinirlilik ve tahammülsüzlük şeklinde kişilik değişikliğinin tabloya eklenmesi üzerine yapılan kraniyal MRG' de sol hipokampal girusda ve bilateral periventriküler bölgede T2 ve Flair'de hiperintens, T1'de izointens, ovoid lezyonlar saptandı (Resim 3 ve 4).

Tekrarlanan BOS incelemesinde oligoklonal band negatif bulundu. IgG indeksi 0.55 idi.

ADEM düşünülen hastaya 10 gün 1gr pulse metil prednisolon tedavisi verildi. Tedavi sonrası duysal semptomlar ve idrar retansiyonu düzeldi, parezisinde ise kısmi düzelme gözlemlendi.

Atipik ve yaygın demiyelinizasyon etyopatogenezini araştırmak için malinite, paraneoplastik sendrom, vaskülit ve kronik infeksiyonlar ayırıcı tanıda göz önünde bulunduruldu.

Bu sebeplere yönelik kanda araştırılan; ANA, anti DNA, anti dsDNA, ANCA, VDRL, TPHA, Brucella testleri, antikardiolipin antikorları, immun elektroforez ve tiroid oto antikorları negatifti.

Paraneoplastik sendroma bağlı tutulum açısından toraks BT, PET, testis US, pelvik ve abdominal BT normaldi. Anti Yo, anti Hu ve anti Ri otoantikorlar negatifti.

Üç yıllık takibinde yeni bir atak gelişmemesi, bulguların tamamen düzelmesi, tabloyu açıklayabilecek yeni bir hastalık ortaya konamaması, immün aracılı para infeksiyöz monofazik bir hastalık geçirdiği kanaatini güçlendirdi.

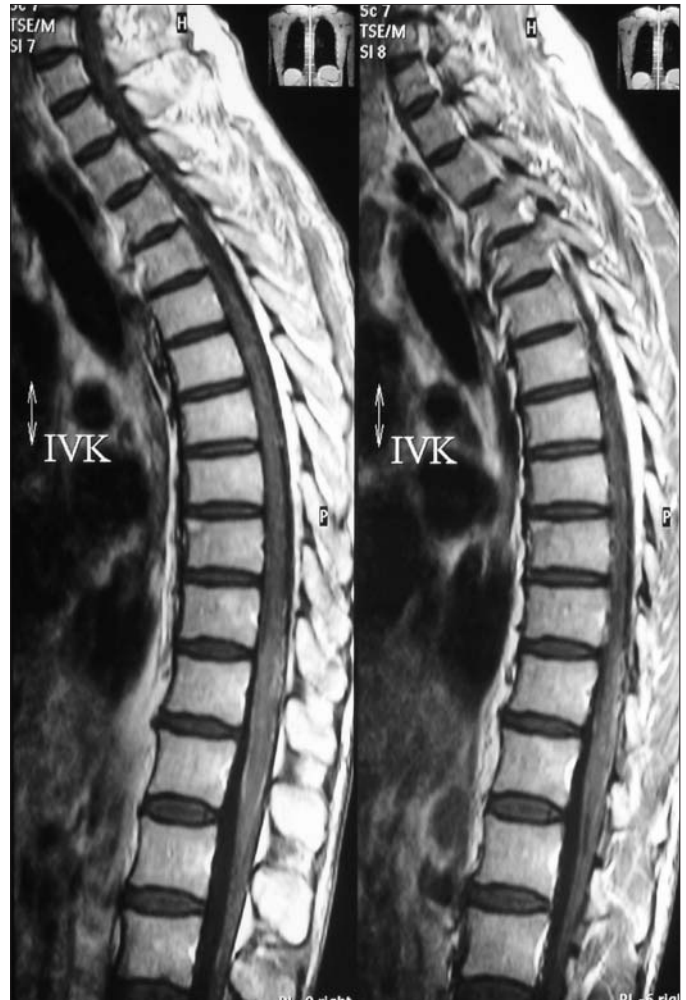
Bu bulguların ışığında, GBS ve ADEM'e ait klinik ve laboratuvar bulgularının eş zamanlı ortaya çıktığı düşünüldü.

Tartışma

ADEM ve GBS sinir sisteminin enflamatuvar, demiyelinizan, immün aracılı hastalıklarıdır. Antijenik bir maddeye, çoğu zaman bir infeksiyöz ajana karşı reaksiyon gösteren immün sistem, kendi organizmasında bulunan ve bu antijenle benzer bir epitopy paylaşan kendi yapısına reaktif hale gelebilir (1).



Resim 1. Torakal MRG; sagittal düzlemde T2 sekans



Resim 2. Torakal MRG; sagittal düzlemde T1 sekans (kontrastlı)

Bu nedenle ADEM ve GBS hücrel ve humoral sistemin sinerjik interaksiyonları ile ortaya çıkan organ spesifik immün-kökenli hastalıklar olarak değerlendirilir (1,2).

Demiyelinizan inflamatuvar hastalıkların etyolojisinde birtakım genetik faktörler de rol oynamaktadır. MS ve GBS'li bireylerin genotip incelemesinde alfa-1 anti-tripsin sisteminde M3 alleli saptanmıştır (2). Demiyelinizasyon, aksonal hasar ve hastalık progresyonundan sorumlu olduğu düşünülen nonspesifik bir inflamatuvar kaskad aktivasyonunun immunopatogeneze de rol oynadığı bilinmektedir (3).

Etyopatogenezdeki benzerliklere karşın aynı bireyde hem santral hem de periferik miyelinin tutulumu ise seyrek görülmektedir (4). Hatta bu oran, farklı hedef organları etkileyen otoimmün hastalıkların bir arada görülme sıklığına (örn; MS ile birlikte SLE veya otoimmün tiroiditin birlikte olabilmesi) göre bile daha düşük olmaktadır (2).

Periferik ve santral miyelinin içeriğindeki protein komponentleri farklı olmasına karşın içerdikleri protein antijenlerinden biri ortak. Spesifik olarak, periferik miyelindeki P1 proteini, santral *myelin basic protein* (MBP) yapı olarak çok benzemektedir. Bu durum, periferik miyelinin immunizasyonu sonrası santral MBP'e karşı yüksek titrede antikor oluşmasının görülmesi biçiminde deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (5). MBP dışında *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG), *myelin associated glycoprotein* (MAG), *proteolipid protein* (PLP) başta olmak üzere SSS'nin birçok yapı taşı bu immün atağın hedefi durumundadır (6).

İlk defa Gamstrop ve Blennow merkezi ve periferik sistem tutulumu ile giden çocukluk çağı demiyelinizan hastalıkları için enfalomyeloradikülönöropati tanımını kullanmıştır. Bu vakaların bir kısmının hızlı seyirli ve fatal olduğu ve genellikle çocukluk çağında rastlandığı belirtilmiştir (7).

Diğer yandan sadece external oftalmopleji (8) ve sublinik MS plakları saptanan çocukluk çağı iyi seyirli GBS olguları da yayınlanmıştır (9).

Amit ve arkadaşları ise merkezi ve periferik sinir sisteminin eşit ağırlıkta tutulduğu olgular için akut kombine demiyelinizasyon kavramını çocukluk çağına ait olgular için kullanmıştır (10,11).

Daha sonraki yıllarda Katchanov ve Kinoshita erişkin yaştaki olgularda bu tanılamaya dikkati çekmiştir.

Kinoshita, akut ADEM tablosuna bağlı herniasyon ile hayatını kaybeden bir olgunun postmortem çalışmasında periferik sinirlerinde de tutulduğunu göstermiştir (12,13).

Nadkarni ve arkadaşları GBS takiben gelişen Bilateral optik nevrit ve ak madde lezyonları olan bir olguyu benzer fizyopatoloji ile açıklamıştır (14).

GBS olan hastalarda merkezi sinir sistemi tutulumu raporları ve histopatolojik analizleri de nadirdir. Müller ve arkadaşları postmortem dört GBS olgusunda spinal kord içinde lenfositler ve makrofajlardan oluşan infiltratlar saptamışlardır (15).

KIDP'nin klinik ve elektromiyografik bulguları bazen MS hastalarında da gözlenebilir. Zéphir ve arkadaşları, santral ve periferik tutulumu olan yeni başlayan beş inflamatuvar demiyelinizan hastalığı incelemiş, elektrofizyolojik olarak beş olguda da KIDP kriterlerine uyduğunu göstermiştir (16).

Mendell ve arkadaşları 16 olguluk KIDP serisinin 6'sında (%37) SSS'de demiyelinizan lezyonlar görmüşlerdir (17). Ormerod ve arkadaşları 28 KIDP olgusunun 14'ünde SSS'de demiyelinizan lezyonlar bulmuşlar fakat bunların 5 tanesinin (%16) semptomatik olduğunu bildirmişlerdir (18).

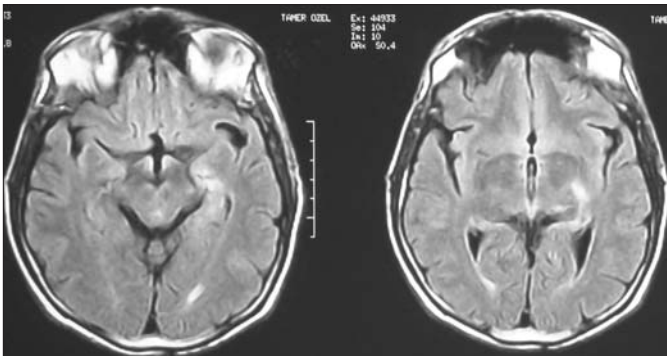
Bu serilerde SSS etkilenim oranı yüksek gibi gözükse de Bouchard'ın 100 KIDP olguluk serisinde %5 semptomatik SSS tutulumu bildirilmektedir (19). Seyrek olsa da ADEM'li olgularda inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati birlikteliği de mevcuttur (19-21).

KIDP olgularında, çoğunluğu asemptomatik de olsa SSS etkilenim oranı daha yüksek görünürken, MS'da klinik bulgu veren PSS tutulumunun çok düşük oranda olduğu belirtilmektedir. Ancak araştırıldığı takdirde, motor ve duysal liflerde ileti yavaşlaması veya duysal aksiyon potansiyel amplitüt düşüklüğü biçiminde nörofizyolojik anormallikler saptanabilmektedir (21).

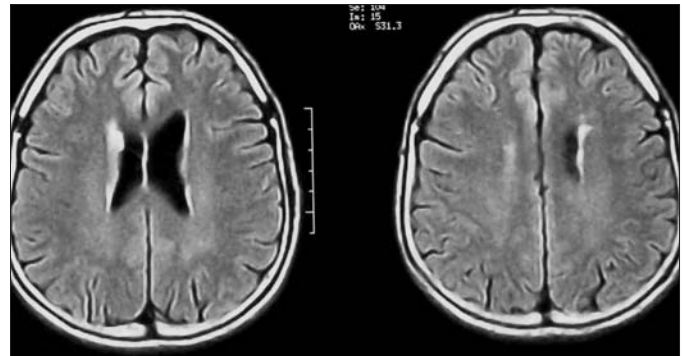
Yakın zamandaki bir makalede interferon-beta tedavisi altındaki 3 MS olgusunda KIDP geliştiği, tedaviye IVIG eklenmesi ile polinöropati semptomlarına dramatik yanıt alındığı, santral tutulum yönünden bir farklılık olmadığı belirtilmektedir (22). Bentes ve arkadaşları IVIG tedavisine yanıt alınan santral ve periferik miyelin etkilenimi olan bir olgu sunmuşlardır (23).

Olgumuzda da GBS kliniği mevcut iken klinik takibinin 2. haftasında medulla spinalis tutulumu ve bunun ardından beyin parankim tutulum bulguları eklenmiştir. Bu durum, periferik miyeline karşı ilk etapta oluşan otoimmün yanıtın daha sonra diğer miyelin antijenlerine de yayılabildiğini düşündürmektedir. Pulse steroid tedavisi ile yakınmalarının düzelmeye başlaması otoimmün sürecin tablodan sorumlu olduğunu göstermektedir.

Hedef antijenin SSS ve PSS'de aynı olup olmadığı veya aralarında bir çapraz reaksiyon oluşup oluşmadığı veya sekonder bir inflamatuvar reaksiyonun gelişip gelişmediği halen çok aydınlanmış görünmemektedir.



Resim 3. Kraniyal MRG; aksiyel düzlemde Flair sekans



Resim 4. Kraniyal MRG; aksiyel düzlemde Flair sekans

Kaynaklar

1. Giovannoni G, Hartung HP. The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 1996; 9:165-77.
2. Falcone M, Scalise A, Minisci C et al. Spreading of autoimmunity from central to peripheral myelin: two cases of clinical association between multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Sci* 2006; 27:58-62.
3. Vedeler CA, Matre R, Sadallah S et al. Soluble complement receptor type 1 in serum and cerebrospinal fluid of patients with Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1996; 67:17-20.
4. Maier H, Schmidbauer M, Pfausler B et al. Central nervous system pathology in patients with the Guillain-Barré syndrome. *Brain* 1997; 120:451-64.
5. Zweiman B, Moskovitz AR, Rostami A et al. Antibodies to P2 and P1 myelin antigens in experimental allergic neuritis and allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1982; 2:331-6.
6. Storch M, Lassmann H. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr Opin Neurol* 1997; 10:186-92.
7. Blennow G, Gamstorp I, Rosenberg R. Encephalo-myelo-radiculo-neuropathy. *Dev Med Child Neurol* 1968; 10:485-90.
8. Green SH. Polyradiculitis (Landry-Guillain-Barré syndrome) with total external ophthalmoplegia: encephalo-myelo-radiculo-neuropathy. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18:369-80.
9. Bert PV. Acute polyradiculoneuritis associated with demyelinated plaques in the central nervous system: Report of a case. *Acta Neuropathol* 1985; 67:230-4.
10. Amit R, Shapira Y, Blank A et al. Acute, severe, central and peripheral nervous system combined demyelination. *Pediatr Neurol* 1986; 2:47-50.
11. Amit R, Glick B, Itzchak Y, et al. Acute severe combined demyelination. *Childs Nerv Syst* 1992; 8:354-6.
12. Katchanov J, Lunemann JD, Masuhr F et al. Acute combined central and peripheral inflammatory demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75:1784-6.
13. Kinoshita A, Hayashi M, Miyamoto K et al. Inflammatory demyelinating polyradiculitis in a patient with acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:87-90.
14. Nadkarni N, Lisak RP. Guillain-Barré syndrome (GBS) with bilateral optic neuritis and central white matter disease. *Neurology* 1993; 43:842-3.
15. Müller HD, Beckmann A, Schröder JM. Inflammatory infiltrates in the spinal cord of patients with Guillain-Barré syndrome. *Acta Neuropathol* 2003; 106:509-17.
16. Zéphir H, Stojkovic T, Latour P et al. Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1032-9.
17. Mendell JR, Kolkin S, Kissel JT et al. Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1987; 37:1291-4.
18. Ormerod IE, Waddy HM, Kermode AG et al. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:789-93.
19. Bouchard C, Lacroix C, Plante V et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999; 52:498-503.
20. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56:1308-12.
21. Capello E, Roccatagliata L, Schenone A et al. Acute axonal form of Guillain-Barré syndrome in a multiple sclerosis patient: chance association or linked disorders? *Eur J Neurol* 2000; 7:223-5.
22. Pirko I, Kuntz NL, Patterson M et al. Contrasting effects of IFNbeta and IVIG in children with central and peripheral demyelination. *Neurology* 2003; 60:1697-9.
23. Bentes C, de Carvalho M, de Sa J et al. Chronic steadily progressive central and peripheral predominantly motor demyelination, involving the cranial nerves, responsive to immunoglobulins. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39:33-7.