

## Gebelikle Tetiklenen Atipik İnflamatuvar Demiyelinizan Hastalık

### Pregnancy-Induced Atypic Demyelinating Inflammatory Disease

Hacer DURMUŞ, Erdem TÜZÜN, Murat KÜRTÜNCÜ, Melike MUTLU, Gülşen Akman DEMİR, Mefküre ERAKSOY  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### ÖZET

Bu yazıda, bir defa oral kontraseptif (OK) kullanımı sonrasında ve toplam üç defa farklı gebelikler sırasında multipl skleroz benzeri ataklar ile başvuran, özgeçmişinde talasemi minör dışında özellik olmayan 34 yaşında bir kadın hasta bildirilecektir. Hastanın 28 yaşında, 1 aylık OK kullanımı sonrasında bir kaç gün süren bilateral bulanık görme ve konfüzyon yakınmasının olduğu öğrenildi. Ardışık 3 gebeliğinin ilk trimesterinde dizartri, sağ hemiparezi, davranış değişikliği ve konfüzyon ile kendini gösteren ek atakları olan hastanın son gebeliği son atağı sırasında farkedildi. Hastanın atakları birkaç hafta içerisinde ve medikal abortus sonrasında tam veya tama yakın olarak düzeliyordu. Hastanın kranyal MR incelemesinde birden fazla kontrast tutan, demiyelinizan natürde ve atipik dağılım gösteren lezyonlar saptandı ve MRS incelemesi de demiyelinizasyonu destekledi. Hastanın rutin tam kan sayımı ve biyokimya incelemeleri hafif mikrositer anemi dışında normal sınırlar içindeydi. Vaskülit, romatolojik hastalık, enfeksiyon ve tromboza yönelik ayrıntılı incelemeler normal sonuçlandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi normaldi ve BOS'ta oligoklonal band saptanmadı. Demiyelinizan hastalıkların gebelikte remisyona girme eğilimleri bilinse de, sunduğumuz olguda olduğu gibi, gebelikte oluşan hormonal ve immünolojik değişiklikler demiyelinizasyonu tetikleyebilir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2009; 46: 80-3*)

**Anahtar kelimeler:** Talasemi minör, multipl skleroz, gebelik, demiyelinizan hastalık, oral kontraseptif

#### ABSTRACT

We report a 34-year-old female patient with the sole medical history of thalassemia minor who presented with multiple sclerosis-like attacks, once after oral contraceptive (OC) use and three times following separate pregnancies. Her first episode began after 1 month use of OC at the age of 28, when she complained of bilateral blurred vision and confusion, which lasted a couple of days. She had 3 more episodes of dysarthria and right hemiparesis, behavioral change, and confusion, all of which occurred during the first trimester of 3 consecutive pregnancies and her last pregnancy was noticed during the last episode. Her attacks usually lasted a few weeks and resolved partially or completely following medical abortion. Her brain MRIs revealed a peculiar distribution of atypical multiple demyelinating lesions with contrast enhancement and her MRS was consistent with demyelination. Her routine hematological and biochemical laboratory tests were within normal limits other than mild microcytic anemia. A thorough investigation for vasculitis, rheumatologic disorders, infection, and thrombosis was also negative. Her CSF was normal, without oligoclonal bands. Although there is a known tendency to have remissions during pregnancy in demyelinating diseases, as seen in our case, demyelinating lesions may be triggered by hormonal and immunologic changes during pregnancy. (*Archives of Neuropsychiatry 2009; 46: 80-3*)

**Key words:** Thalassaemia minor, multiple sclerosis, pregnancy, demyelinating disease, oral contraceptive

#### Giriş

Multipl skleroz (MS), romatoid artrit, skleroderma, myasthenia gravis ve sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıkların, alevlenme (rölaps) düzenlerinin gebelikte değiştiği bilinmektedir (1,2). MS, santral sinir sisteminin (SSS) en sık görülen demiyelinizan hastalığıdır. MS hastalarının 2/3'ü kadındır ve hastalığın başlangıç yaşı göz önüne alındığında bu hastaların çoğunun doğurganlık çağına olduğu görülür. Yapılan çalışmalarda gebeliğin MS'in genel olarak prognozunu etkilemediği, gebelik boyunca özellikle son trimesterde atak sayısının azalmasına rağmen, postpartum 3. ay içinde atak gelişme olasılığının yüksek olduğu gösterilmiştir (3). Oral kontraseptiflerin (OK) MS prognozuna etki etmediği ve hatta erken dönemde MS atağı geliştirme riskini azalttığı bildirilmiştir (4).

Bu yazımızda, talasemi minör hastalığı bulunan ve sadece OK kullanımı ve gebelik sırasında tekrarlayan ve bu dönemler dışında sessiz kalan, multipl skleroz benzeri ataklar ve demiyelinizan SSS lezyonları ile kliniğimizde izlenen 34 yaşında bir kadın hasta sunulacaktır.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Hacer Durmuş, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: durmushacer@yahoo.com **Geliş tarihi/Received:** 14.10.2008 **Kabul tarihi/Accepted:** 16.02.2009

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / © Archives of Neuropsychiatry, Published by Galenos Publishing. All rights reserved.

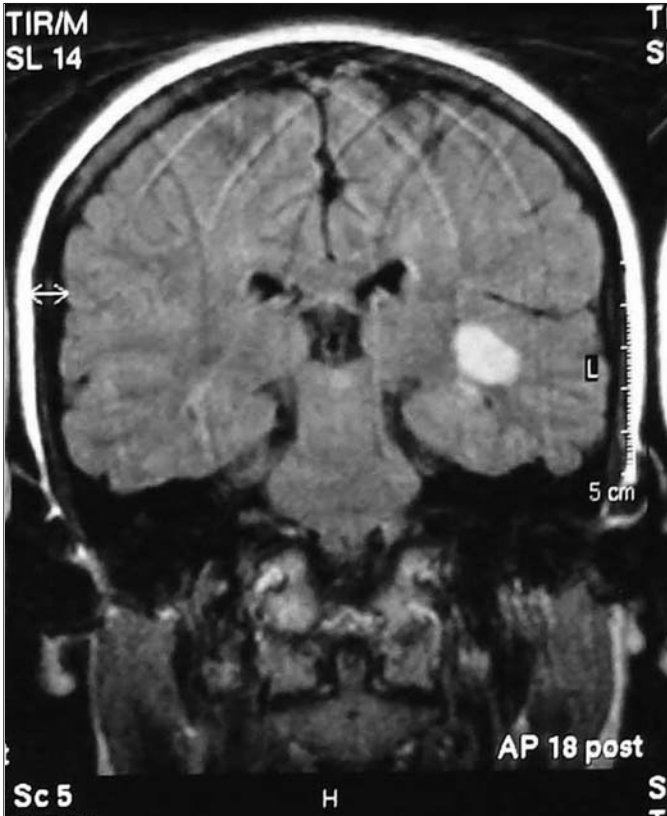
## Olgu Sunumu

Özgeçmişinde talasemi minor dışında özellik olmayan 34 yaşındaki kadın hastanın ilk yakınması, 2002 yılında hasta 28 yaşında iken, 1 ay süreyle OK kullanımını takiben ortaya çıkmıştı. Hasta, her iki gözde bulanık görme ve birkaç gün içinde eklenen akut konfüzyonel tablo ile başka bir klinikte yatırılarak incelenmişti. Hastanın yakınmalarının başlangıcından önce enfeksiyon ya da aşılama öyküsü yoktu. Kranyal MR'ında bilateral lateral ventrikül etrafında, sentrum semiovale düzeyine kadar uzanım gösteren, hipokampal bölgelerde, optik kiazma ve optik traktus etrafında T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde hiperintens, T1 ağırlıklı kesitlerde hafif hipointens lezyonlar saptanan, beyin omurilik sıvısı (BOS) 10/mm<sup>3</sup> lenfosit içermesi dışında normal sınırlar içinde olan hastanın spesifik bir ajan saptanamaması nedeni ile viral ensefalit tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Bu dönemde ateşi olmayan hastanın BOS kültürlerinde üreme olmamış ve HSV DNA PCR incelemesi negatif sonuçlanmıştı. Hasta, OK tedavisinin kesilmesi ve destek tedavisi ile tam olarak düzelmişti.

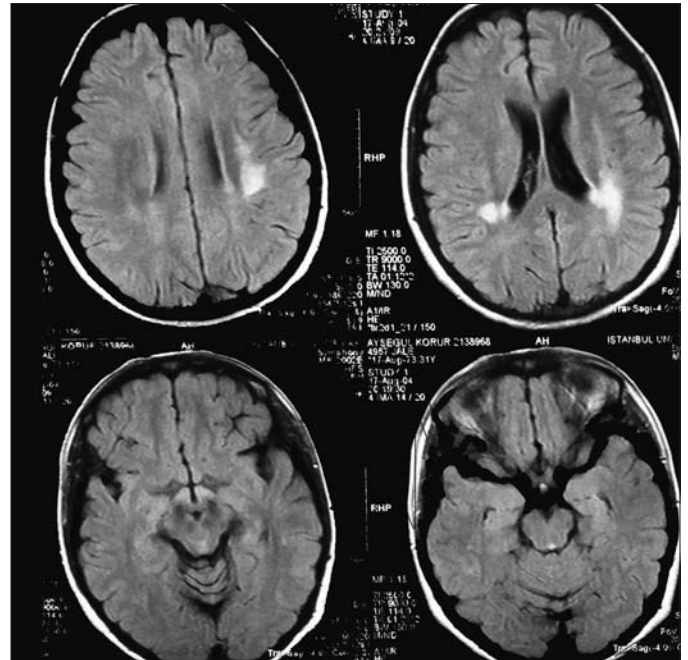
Şubat 2003'te hasta, birkaç saat süren bulanık görme, peltek konuşma, ağızda sola kayma atağından dört gün sonra ani gelişen global afazi ve sağ hemiparezi bulguları ile kliniğimize başvurdu. Bu dönemde yapılan kranyal MR incelemesinde 2002 yılındakilere benzeyen lokalizasyonda yeni lezyonlar saptandı. Eski lezyonların tamamen kaybolmadığı gözlemlendi. Lezyonların bir kısmı periventriküler yerleşimli, ovoid ve kontrast tutan tipik MS plaklarına benzeyen lezyonlardı. Bunun dışında

düzensiz kenarlı, tümör benzeri kitle görünümünde (Resim 1), iki yanlı medial temporal loblarda yaygın hiperintensiteye yol açan atipik lezyonlar da vardı. Hastanın rutin tam kan sayımı ve biyokimya incelemeleri hafif mikrositer anemi dışında normal sınırlar içindeydi. Ataklar sırasında hastanın anemisinde derinleşme gözlenmedi. BOS incelemesinde hücre yoktu, protein ve glukoz düzeyleri normal sınırlardaydı ve BOS'ta oligoklonal band saptanmadı. BOS'ta rubella IgG ve HSV tip 1 ve 2 IgG pozitifliği ancak HSV tip 1 ve 2 IgM testleri negatif sonuçlandı. Hastanın BOS ve serum örneklerinde paraneoplastik antikor saptanmadı. Serum anti-aquaporin-4 antikoruna da negatifliği. Konvansiyonel kranyal anjiyografi ve transtorasik ekokardiyografi incelemeleri normal olan hastanın vaskülit ile seyreden hastalıklara yönelik otoantikor paneli, sifiliz, HIV ve sarkoidoza yönelik testleri negatif sonuçlandı. Herhangi bir kontrendikasyon saptanmayan hastaya, 5 gün 1 gr i.v. metilprednizolon (ivMP) verildi. Kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen ve yakınmaları devam eden hastanın 6 haftalık gebeliği olduğu saptandı. IVIg ve plazmaferez gibi ek tedavi olasılıkları önerilen hasta bunları kabul etmedi. Hastanın isteği üzerine medikal abortus uygulandı. Abortusu takiben hastanın yakınmaları birkaç gün içinde tama yakın düzeldi. Aldığı steroid tedavisi oral olarak azaltılıp kesildi.

Ağustos 2004'e kadar herhangi bir yakınması olmayan ve tedavisiz izlenen hastanın 6 haftalık gebeyken dengesizlik, peltek konuşma, sağ kol ve bacakta güçsüzlük yakınmaları başladı. Onaltı saat içinde tamamen normale dönen hastanın 5 gün sonra tekrar peltek konuşma ve sağ taraf güçsüzlüğü yakınmaları gelişti. Hasta ileri inceleme ve tedavi amacıyla yeniden kliniğimize izlenmeye başlandı. BOS incelemesinde 3/mm<sup>3</sup> parçalı nüveli lökosit görüldü. BOS protein ve glukoz düzeyi ve IgG indeksi normal sınırlardaydı. Kranyal MR incelemesinde eski lezyonların tamamen kaybolmadığı, iki yanlı periventriküler ve subkortikal



Resim 1. FLAIR ağırlıklı kranyal MR incelemesinde sol temporal bölgede subkortikal yerleşimli hiperintens lezyon



Resim 2. FLAIR ağırlıklı kranyal MR incelemesinde aksiyel kesitlerde iki yanlı korona radiatadan sentrum semiovaleye uzanan, birleşme eğilimi gösteren hiperintens lezyonlar

lokalizasyonlu yeni lezyonların ortaya çıktığı (Resim 2) ve bunlardan sadece bir tanesinin kontrast tuttuğu gözlemlendi. Difüzyon ağırlıklı MR incemesinde iskemi bulgusu saptanmadı. MR spektroskopide kolin/kreatinin oranında orta derecede artış, N-asetil-aspartat/kreatinin oranında düşüş ve laktat piki görüldü ve bu bulguların aktif demiyelinizasyonu desteklediği düşünüldü. Koagülasyon parametreleri normaldi, anti-fosfolipid antikoru ve lupus antikoagülan testi negatif sonuçlandı. Vaskülit, sarkoidoz ve viral SSS infeksiyonuna yönelik tekrar incelemeleri normaldi. ivMP tedavisine cevap vermeyen ve ek tedavi olasılıklarını kabul etmeyen hastanın gebeliği kendi isteğiyle sonlandırıldı. Abortusu takiben günler içinde kısmen düzelen hastanın taburcu olmadan yapılan son nörolojik muayenesinde sağ kol ve bacakta hafif spastisite ve kelime bulma güçlüğü vardı.

Nisan 2005'e kadar yakınması olmayan hastanın bu tarihte davranış değişikliği ve kelime bulma güçlüğünde artış fark edilmesi üzerine tekrar gebelik testi yapıldı ve hastanın 5 haftalık gebe olduğu saptandı. Kendi isteğiyle gebeliği sonlandırılan hastanın yakınmaları ek bir tedaviye gereksinim duyulmadan hızla düzeldi ve izleyen takiplerinde yeni bir gebeliği ve yakınması olmadı.

## Tartışma

Gebelik, anne ve fetus arasında karmaşık moleküler etkileşimlere dayanan hala tam olarak anlaşılammış bir fenomendir. Fertilizasyon gerçekleşikten sonra, fetus hayatta kalmak için savaşmaya başlar. Bu aşamada ilk büyük engel implantasyon süreci, ikincisi ise annenin bağışıklık sistemidir. Fetus, maternal bağışıklık sistemi tarafından reddedilmemek için savunma mekanizmaları geliştirirken, annenin bağışıklık sisteminde de fetusa karşı tolerans oluşur. Fetal baskılayıcı hücrelerin varlığı, anne ve fetus/plasenta tarafından salgılanan kortikosteroidler, hormonlar, gebelik ile ilişkili proteinler immun sistemin dengesinin değişmesinde önemli rol oynar (5).

Hastamızın tüm ataklarının implantasyon ve sonrasında plasenta formasyonunun olduğu 5-6. gebelik haftasına denk düşmesi dikkat çekicidir. Bu dönemde, maternal bağışıklık sistemi, plasenta ve fetus kaynaklı pek çok yabancı antijenle karşılaşmakta, aynı zamanda endometriumda da hormonal değişiklikler sonucu yeni antijenler oluşmaktadır. Hümorale immün cevaptaki artış ile birlikte, fazla miktarda yeni antijenin ortaya çıkmasının, hastamızın ataklarını tetiklemiş olması olasıdır. OK'ler de gebelikte benzer hormonal değişikliklere neden olarak hastanın ilk atağını başlatmış olabilir.

Fetus tarafından salgılanan sitokinler proinflamatuvar sitokinleri baskılamakta, immun cevabın Th1 tipinden Th2 tipine kaymasına ve muhtemelen B hücre immün cevabının artmasına neden olmaktadır (6). MS'in ise geleneksel olarak Th1 yardımcı hücrelerin aktivitesine bağlı olduğu inanılmaktadır. Bu nedenle daha önceki çalışmalarda gebelik boyunca MS ataklarının sıklığının azalması, bu dönemde etkinliği artan Th2 tipi hümorale immünitenin hastalığı baskılamasına bağlanmıştır (7). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, otoreaktif B hücrelerinin ve hümorale immünitenin de MS patogenezinde anahtar rol oynadığını göstermiştir. MS patogenezinde hümorale faktörlerin de eşlik ettiğini düşündüren BOS'ta oligoklonal bandların varlığı ve intratekal

IgG artışı gibi bulgular aslında yıllardan beri bilinmektedir. Hauser ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada pek çok MS hastasının BOS'unda farklı antijenlere karşı otoantikörlerin bulunduğu gösterilmiştir (8). CD20+B lenfositlerini selektif olarak hedef alan bir monoklonal antikor olan rituximabın, MS ataklarını azaltmaktaki güçlü ve hızlı etkisi de, MS patogenezinde B lenfositlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir (9). Ayrıca sistemik lupus eritematozus, myasthenia gravis ve astım gibi Th2 tipi immün yanıtın baskın rol oynadığı otoimmün kökenli hastalıkların da gebeliğin özellikle ilk trimesterinde alevlenmeler gösterebildiği bilinmektedir. Ancak bu alevlenmelerin patofizyolojisi tam olarak aydınlanmamıştır (10-12).

Bu bulguların ışığında, demiyelinizan natürdeki SSS lezyonlarının bazı MS olgularında gebelik sırasında ortaya çıkması şaşırtıcı değildir. Ayrıca, olgumuzun klinik ve görüntüleme bulguları MS tanısı için yaygın olarak kullanılan McDonald kriterlerini de dolduruyordu. Bununla beraber atipik MR bulgularının gözlenmesi, oligoklonal band saptanmaması, atakların sadece gebelik ve OK kullanımı sırasında ortaya çıkması ve intravenöz kortikosteroid tedavisine cevap vermemesi sebebiyle diğer tanı olasılıkları da gözden geçirildi.

Patofizyolojik ve klinik olarak MS'e benzeyen inflamatuvar, demiyelinizan bir diğer hastalık da akut disemine ensefalomyelit (ADEM). Her ne kadar çoğu ADEM olgusu, monofazik seyirli olsa da, olguların %5-8'inde rekürrens görülmektedir (13). Rekürren disemine ensefalomyelit, başlangıçtaki ADEM atağını takip eden orijinal klinik sendromun stereotipi bir atağın gelişmesi, multifazik disemine ensefalomyelit ise ADEM epizodundan sonra orijinal klinik sendromdan daha farklı bir atak gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Multifazik disemine ensefalomyelitin MS ile klinik ayrımı oldukça güçtür ve bu konuda MR en faydalı inceleme aracı olarak görülmektedir (14). Hastamızın SSS lezyonlarının büyüklük, şekil ve lokalizasyonları ADEM'i düşündürmekteydi. Bununla beraber ataklara öncelik eden infeksiyon ve aşılama hikayesi olmaması, ataklara epileptik nöbet ve ciddi bilinç değişikliği gibi akut yaygın ensefalopati ile uyumlu klinik bulguların eşlik etmemesi ve BOS incelemelerinde hafif pleositoz dışında patolojik özellik saptanmaması ADEM ile uyumlu olmayan bulgulardı. Ayrıca ADEM'in karakteristik görüntüleme bulgusu olan aynı yaşta lezyonları işaret eden, tümü kontrast tutan ve hem gri hem de ak maddeyi içine alan kortikosubkortikal lezyonlar olgumuzun hiçbir atağında gözlenmemiştir. MR incelemelerinde bazı lezyonlar atipik özellikler taşımakla beraber lezyonların tümü subkortikal lokalizasyonluydular. Son MR incelemesinde görülen lezyonların bir kısmı ise farklı yaşlarda oldukları izlenimini veren, kontrast tutmayan ve eski MR incelemelerinde de gözlenen plaklardı. MS, rekürren disemine ensefalomyelit ve multifazik disemine ensefalomyelit hastalıkları arasında klinik ve radyolojik bazı ayrımlar olmasına karşın, bu tanıları alan bazı olguların özelliklerinin birbiri ile örtüştüğü gözlenmektedir (13-16). ADEM olarak adlandırılan olguların bir süre sonra MS tanı kriterlerini doldurabildiği de bilinmektedir. Dolayısıyla mevcut klinik ve radyolojik bulgularla olgumuzda MS ve multifazik disemine ensefalomyelit olasılıkları arasında kesin bir ayrım yapmak mümkün görünmemektedir.

Talasemi minör olgularının MS benzeri geçici fokal nörolojik ve radyolojik bulgularla prezante olabileceğini bildiren az sayıda makale bulunmaktadır (17,18). Bu olgularda temel patojenik mekanizmanın, hemoliz atakları sırasında gelişen geçici iskemik ataklar olabileceği ileri sürülmüştür (18). Olgumuzun atakları sırasında sistemik muayenesinde ikter ve splenomegali saptanmaması, serum bilirubin, LDH ve idrar ürobilinojen düzeylerinin normal olması, ataklar arasında mevcut olan hafif anemisinde artış olmaması ve koagülasyon parametrelerinin normal olması, SSS lezyonlarının, talasemi minör ile ilişkili hemolitik anemi zemininde gelişmiş olabilecek iskemi ataklarına bağlı olmadığını düşündürmektedir. MR spektroskopisi incelemesinde lezyonların demiyelinizan natürde oluşu da bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca talasemi olgularında ortaya çıkan nörolojik bulguların gebelikte uyarıldığı yönünde bir bilgi bulunmamaktadır. Bununla beraber talasemi minörün henüz bilinmeyen patolojik mekanizmalarla SSS'de demiyelinizasyonu tetikleme olasılığı da mevcuttur.

Bu yazıda sunduğumuz olgunun da ortaya koyduğu gibi, gebelik ve demiyelinizan hastalıklar arasındaki ilişkide hala pek çok çözümlenmemiş noktalar mevcuttur ve bu ilişkinin anlaşılması için MS etiyolojisi ve gebelik fizyolojisi konusunda ileri incelemeler gerekmektedir.

### Kaynaklar

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339:285-291-2.
2. Huizinga TW, van der Linden MW, Deneys-Laporte V et al. Interleukin-10 as an explanation for pregnancy induced flare in systemic lupus erythematosus and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 38:496-8.
3. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.
4. Alons A, Jick SS, Olek MJ. Recent Use of Oral Contraceptives and the Risk of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62:1362-5.
5. Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis: review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:977-89.
6. Jansson L, Holmdahl R. Oestrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. *Inflamm Res* 1998; 47:290-301.
7. Devonshire V, Duquette P, Dwosh E et al. The Immune System and Hormones: Review and Relevance to Pregnancy and Contraception in Women with MS. *The International MS Journal* 2003; 10:44-50.
8. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006; 52:61-76.
9. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Antel J Engl J Med* 2008; 358:676.
10. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1538-45.
11. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35:133-8.
12. Schlezinger NS. Pregnancy in myasthenia gravis and neonatal myasthenia gravis. *Am J Med* 1955; 19:718-20.
13. Marchioni E, Tavazzi E, Franciotta D et al. Recurrent ADEM versus MS: differential diagnostic criteria. *Neurol Res* 2008; 30:74.
14. Kesselring J, Miller DH, Robb SA et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990; 113:291-302.
15. Khan S, Yaqub B, Poser C et al. Multiphasic disseminated encephalomyelitis presenting as alternating hemiplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:467-70.
16. Kanter DS, Horensky D, Sperling RA et al. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1995; 45:824-7.
17. Capra R, Mattioli F, Kalman B et al. Two sisters with multiple sclerosis, lamellar ichthyosis, beta thalassaemia minor and a deficiency of factor VIII. *J Neurol* 1993; 240:336-8.
18. Kaimen-Maciel DR, Callegaro D. Unusual clinical cases that mimic MS. *Int MS J* 2006; 13:77-83.