

## Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)

### Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

Sevim Şahin, Serap Uysal

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), merkezi sinir sisteminin enflamatuar, demiyelinizan bir hastalığıdır. Çocukluk çağındaki ADEM çalışmalarında, olguların yaklaşık dörtte üçünde öncesinde viral hastalık veya aşılama öyküsü bulunur. Tanı, klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak konulur. Manyetik rezonans görüntüleme (MR), uygun bir incelemedir ve gri madde tutulumu olabilmekle birlikte, özellikle ak madde değişikliklerini gösterir. Derin gri maddenin, özellikle bazal gangliyonların tutulumu daha sıktır. Klinik yineleme olmaksızın, ADEM sonrası ilk birkaç ayda yeni MR lezyonlarının saptanması multipl skleroz'un erken tanısında yardımcı olabilir. Multipl skleroz'un tersine ADEM, genellikle uzun süreli seyirin iyi olduğu, monofazik bir hastalıktır. Eğer relapsların aynı akut, monofazik immün sürecin bir parçası olduğu düşünülüyorsa 'multifazik dissemine ensefalomyelit' (MDEM) terimi kullanılır. Yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavide etkin bulunmuştur. Bununla başarı sağlanamazsa immunglobülinler, plazmaferez veya sitotoksik ilaçlar kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** ADEM, akut dissemine ensefalomyelit, çocukluk çağı, MR

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system in studies of childhood ADEM. In studies of childhood, ADEM documented prodromal viral illness, or vaccination history is present in approximately three-quarters of the subjects. Diagnosis is based on clinical and radiological findings. Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the brain is the investigation of choice and typically demonstrates white matter changes, though grey matter may be involved. Involvement of the deep grey matter, particularly basal ganglia, is more frequent. In the absence of clinical recurrence, new MRI lesions that appear beyond the first few months after ADEM may help in the early diagnosis of multiple sclerosis (MS). In contrast to MS, ADEM is usually a monophasic disorder with favourable long-term prognosis. If relapses are thought to represent part of the same acute monophasic immune process, the term 'multiphasic disseminated encephalomyelitis' (MDEM) is used. High-dose intravenous methylprednisolone has been found to be effective. If that fails, immunoglobulins, plasmapheresis, or cytotoxic drugs can be administered.

**Key words:** ADEM, acute disseminated encephalomyelitis, childhood, MR

#### Giriş

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) yaygın olmayan, fakat tedavi edilebilir; özellikle subkortikal ak maddeyi tutan, enflamatuar, demiyelinizan bir hastalıktır (1). Genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde ortaya çıkar ve bazen aşılama ya da enfeksiyonu izler. Genellikle

monofazik olmakla birlikte, bazen multifazik olup multipl skleroz (MS) ile ayırıcı tanı yapmak gerekebilir. Geniş bir nörolojik yelpaze içinde bulgu verir, bilinç normal ya da komaya kadar giden aralıktadır olabilir. Özellikle ensefalit klinik tablosu içinde, özgül olmayan beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ile gelir. Bilgisayarlı tomografi (BT)

---

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yazışma adresi:** Sevim Şahin, Çatma Mesçit mah. Tepebaşı Çamlık sok. 32/3 Beyoğlu / İstanbul  
Tel: (0212) 361 44 24  
e-posta: sevimsahin1@yahoo.com  
Alındığı tarih: 30. 06. 2005, kabul tarihi: 03. 08. 2005

incelemesi normal olabilir veya çok az bulgu verebilir. Tanı en iyi manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile yapılır. Aynı yaşta, iki taraflı fakat asimetrik sinyal artışı gösteren ak madde lezyonları en önemli özelliğidir. En iyi 'T2' veya 'FLAIR' kesitlerde ortaya konur (1).

### **Epidemioloji**

Akut dissemine ensefalomyelit genellikle post veya paraenfeksiyöz bir hastalık olarak değerlendirilir. Hastaların yaklaşık %75'inde yakında geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu veya aşılama öyküsü bildirilmektedir (2). Bazı çalışmalar kış ve ilkbaharda daha sık olduğuna dair, bir respiratuar virüsü çağrıştıran mevsimsel özellik bildirilmektedir. Çeşitli enfeksiyöz etkenler bildirilmekle birlikte, özgül etiolojik etken tanımlanmamış ve patojenezi henüz aydınlatılmamıştır (2).

Aşılamanın iyi olmadığı ülkelerde kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği en sık nedenken, diğer ülkelerde özgül olmayan üst solunum yolu enfeksiyonu, koronavirüs etken olarak bulunabilir. Hastaların yaklaşık yarısı 5 yaş üstündedir (3). 10 yıllık süreçte ADEM tanısı alan 42 çocuk ve ergenin verilerine dayanan bir çalışmada insidans 0,4/100 000/yıl bulunmuş; cinsiyet, yaş grubu, etnik grup, coğrafik bölge açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (4).

### **Patoloji ve patojenez**

En önemli patolojik bulgu perivenöz demiyelinizasyon, lenfosit ve makrofaj enflamasyonudur. Ayrıca hiperemi, endotelial şişkinlik, damar duvarında enflamatuar hücrelerin yayılması, perivasküler ödem, hemoraji saptanır. Bu değişiklikler gri ve ak maddenin küçük damarlarındadır. Lezyon eskidikçe makrofaj sayısı artar, lenfosit sayısı azalır. Hastalığın ileri dönemlerinde komşu beyin dokusunda fibriler fibröz odakları saptanabilir. AK madde tutulumu belirgin olmakla birlikte gri madde lezyonları da görülebilir. Bazal gangliyonlar, talamus, kortikal gri madde tutulumu olabilir (5).

### **Klinik**

Akut dissemine ensefalomyelit herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, genellikle monofazik bir hastalıktır. Aşılama ve antijenle karşılaşma daha sık olduğu için çocuklarda daha yaygındır. Multipl skleroz kızlarda daha sık görülmesine karşın, ADEM her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler. Bulguların başlangıcı genellikle hızlıdır. Bazı olgularda ise ateş, halsizlik,

miyaljinin olduğu bir başlangıç dönemini izler (6). Sistemik, yer seçmeyen nörolojik bulgular bulunabilir. Nörolojik bulgular genellikle multifokaldir. Bilinç değişikliği, piramidal traktus bulguları, ataksi, kranyal sinir tutulumu, optik nörit sık olarak gözlenir. Konvulziyon, meningeal bulgular ortaya çıkabilir (3,6). Bir çalışmada 2 yıllık süreçte ADEM tanısı alan 6 hastadan 2'sinin status epileptikus tablosuyla geldiği belirtilmiştir (7). Multipl sklerozla ayırımının güç olabileceği ani başlangıçlı afazi ile birlikte hemipleji, hemisensoryal defekt, ve fasiyal paralizinin birlikte izlendiği olgular bildirilmiştir (8).

Bulgular ile MR'daki lezyonların yeri arasında ilişki yoktur (9). İlginc olarak MR'daki lezyonların ciddiyeti ile bulgular arasında da ilişki yoktur (10).

Tipik olarak 2-4 hafta süren, monofazik bir hastalık olarak tanımlansa da hastalık tekrarlayabilir (3,9). ADEM %90 monofaziktir (ortalama izlem 6,6 + 3,8 yıl). Dale ve ark. (11) steroid kesildikten sonraki 8 hafta içinde relaps olan olguları ADEM olarak kabul etmişlerdir. İzlemlerinde relapsız dönem 5,3 yıl olarak saptanmıştır. Relaps olan ADEM, multifazik dissemine ensefalomyelit (MDEM) olarak tanımlanmıştır. Bazı tek tük olgu bildirimlerinde daha uzun süre geçse de MDEM olarak kabul edilmiştir. Bazı çalışmalarda da ADEM'de tekrarlama bildirilmiş, bunların bazıları MS tanısı almıştır (3).

Tedavi sonlandırıldıktan 4-8 hafta içinde benzer bulgularla klinik tablonun tekrarı ADEM tekrarı olarak kabul edilmektedir. Yeni ve farklı klinik bulguların bu süre içinde tekrar ortaya çıkması, fakat MR lezyonlarının MS'ten farklı olması durumunda MDEM veya yineleyen ADEM terimi kullanılır (3).

### **Laboratuvar**

Beyin omurilik sıvısı bulguları %25-75 hastada normaldir (3). Artmış BOS basıncı, lenfositik pleositoz (1000/mm<sup>3</sup>'e kadar, bazen başlangıç döneminde PNL hakimiyeti), protein artışı (1 gr/dl'yi aşmayan) saptanabilir. Beyin omurilik sıvısında gamaglobulin ve IgG miktarı artmış bulunabilir ve miyelin bazik protein düzeyi yükselebilir. Nadiren IgG oligoklonal bantı bulunabilir. Hastanın düzelmesiyle intratekal oligoklonal IgG üretimi durur (5). Oligoklonal bant monofazik ADEM'de %3-4, tekrarlayan olgular da dikkate alınırsa %29 oranında görülür (3).

Ensefalopati veya ensefalitik tablo ile ilişkili olarak elektroensefalogramda zemin etkinliğinde yaygın yavaşlama

gösterilebilir. Nadiren fokal epileptik etkinlik görülebilir. Özellikle iki taraflı optik nörit durumunda olmak üzere anormal “Visual evoked potential (VEP)” yanıtı saptanabilir (1).

### Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi genellikle bulgu vermez. Akut dissemine ensefalomyelit’in MR özellikleri son yıllarda daha ayrıntılı tanımlanabilmiştir. Bunlar kısaca:

1. Lezyonlar genellikle geniş, asimetrik bulunur.
2. Lezyonlar genellikle çok sayıda olup, bu durumda daima iki taraflı yerleşim gösterir.
3. T1 ağırlıklı kesitlerde eşit yoğunlukta, uzun TR sekanslarda ise aşırı yoğunlukta görüntü verir.
4. Lezyonların dağılım yerleri oldukça farklıdır. En sık sentrum semiovale ve korona radyata beyaz cevheri olmak üzere kortikomedüller kavşak, talamus, korpus kallozum, orta beyincik sapı, beyincik, beyin sapı ve bazal gangliyonlar tutulmaktadır (12). Bazal gangliyonlar ve talamik tutulum daha daha az sıklıkta görülür ve özellikle simetrikdir (10).
5. Lezyonların aynı yaşta olduğunu düşündüren, senkron olarak kontrast madde tutulumu görülmektedir (12).

Lezyonlar hastalığın akut döneminde Gadolinium uygulandıktan sonra belirgin olarak izlenir. Zaman içinde nekroz ve gliyozis gelişebileceği gibi çoğu lezyon iyileşme gösterir (10).

Akut dissemine ensefalomyelitde periventriküler ak madde nadiren tutulur. Manyetik rezonans bulguları %25-35 hastada tam gerileme, %35-50 hastada kısmi gerileme gösterir (3). T2 ağırlıklı MR görüntülerinde yamalı sinyal artışı yapan diğer nedenler (5):

- MS
- Vaskülitler
- Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati
- Eklampsi
- Subkortikal arteriyosklerotik lökoensefalopati
- Nörosarkoidoz
- İlerleyici multifokal nöroensefalopati
- HIV ensefalopatisi
- Subakut sklerozan panensefalit
- Mitokondriyal ensefalopati
- Lökodistrofiler
- Toksik ensefalopatiler
- Ozmotik miyelinolizis

Honkaniemi ve arkadaşları (13) ADEM’de bulguların başlangıcı ile konvansiyonel MR çalışmalarında lezyonların ortaya çıkması arasında 1 aydan fazla bir süre bulunabileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle klinik tablo ADEM’e uyuyor, ancak MR görüntüleme patolojik bulgu saptanmıyorsa bu durum gözönünde bulundurulmalıdır. Akut dissemine ensefalomyelit’in tedavisiyle ilişkili kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte erken tanı ve uygun tedavinin sonucu düzeltebileceği ve genelde öldürücü olan bu hastalığın uzun dönemdeki ciddi nörolojik sekellerini önleyebildiği düşünülmektedir (13).

Enfeksiyon sonrasındaki demiyelinizan hastalıkların değerlendirilmesinde, ek olarak proton MR spektroskopisi ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin uygulanması, MR incelemelerinin tanısal gücünü artırır (14).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme hücresel iskemiye saptamada duyarlı bir tekniktir. Çünkü iskemik nöronlardaki su moleküllerinin hareketlerinde kısıtlılık mevcuttur (10). Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) nörolojik hastalıklarda, beyindeki bölgesel metabolik anormallikleri saptamada uygulanabilen girişimsel olmayan ve hücre içinde bir tetkik olması nedeniyle oldukça değer kazanmıştır. Lidia ve ark. (10) 2 ADEM tanısı konmuş hastada akut fazda N-Asetil Aspartat (NAA) düzeyinde düşme, kolin ve laktat düzeyinde ise yükselme tespit ettiler. N-Asetil Aspartat düzeyindeki azalma nöronal işlev bozukluğunun göstergesidir ve izlemde NAA/kreatin değerindeki yükselme klinik iyileşmeye işaret eder. Kolin yüksekliği ise demiyelinizasyon veya makrofaj enfiltrasyonu sırasında artmış hücre zarı döngüsünün sonucudur. Manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan metabolik tetkik ADEM’deki normal görünümü alanlardaki lezyonlar hakkında değerli bilgi sağlayabilir ve uzun süreli izlemde hastalığın seyrini izlemede faydalı olabilir (10).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme çalışmalarında hastalığın akut dönemi dışında MS’tekenden farklı olarak beyin dokusu ve boyun omurlarının normal görünümü korunur (15).

### Prognoz

ADEM olgularının %70’ten fazlasında ilk 6 ayda iyileşme görülür (3). Ölüm oranı %10-20 kadar yüksek olabilmekte birlikte çoğu hasta tamamen iyileşir (10). %11-30 hastada değişen derecelerde nörolojik bulgu kalabilir. Sekel oranı büyük veya iki taraflı talamus lezyonu olanlarda daha sıktır. Sekel kalanlarda ortalama 3,5 yıl sonra hafif bilişsel bozukluk

ve özellikle motor görme işlevinde bozulma saptanır (3).

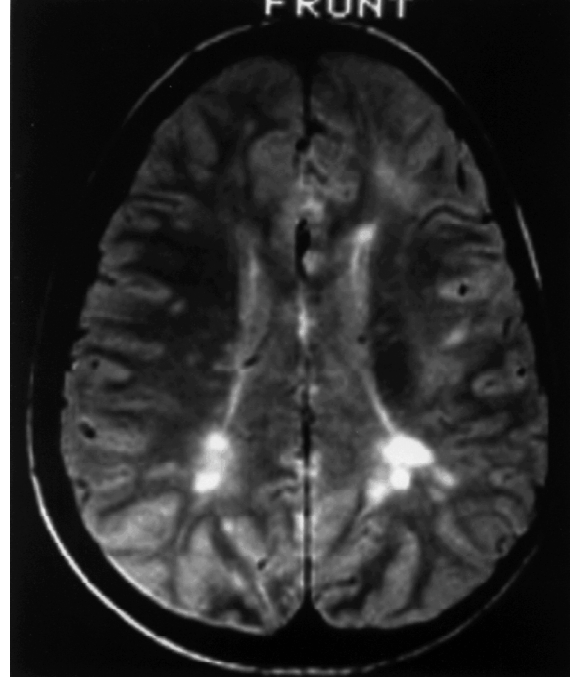
#### Tedavi

Tedavi ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır (3). Akut dissemine ensefalomyelit tanısı konan hastalara 3-5 gün yüksek doz intravenöz metil prednizolon (20-30 mg/kg/gün) başlanır. Klinik bulguların gerilemesine bağlı olarak bu tedavinin ardından oral prednizolon 2 mg/kg/gün dozunda başlanıp, 4-6 haftada giderek azalan dozlarda devam edilebilir (1). Bir geriye dönük çalışmada metil prednizolon tedavisinin deksametazon tedavisinden üstünlüğü belirtilmektedir (3). Tek bir çalışmada steroid tedavisi alan hastaların %25'inde ilk 7 gün içinde yinelenme bildirilmektedir (3). Tedaviye yeterli yanıt alınmaması durumunda plazmaferez veya intravenöz immunglobulinler diğer bir seçenek olarak düşünülebilir (16). İVİG veya siklofosfamid çok az sayıda hastada kullanılmıştır (3).

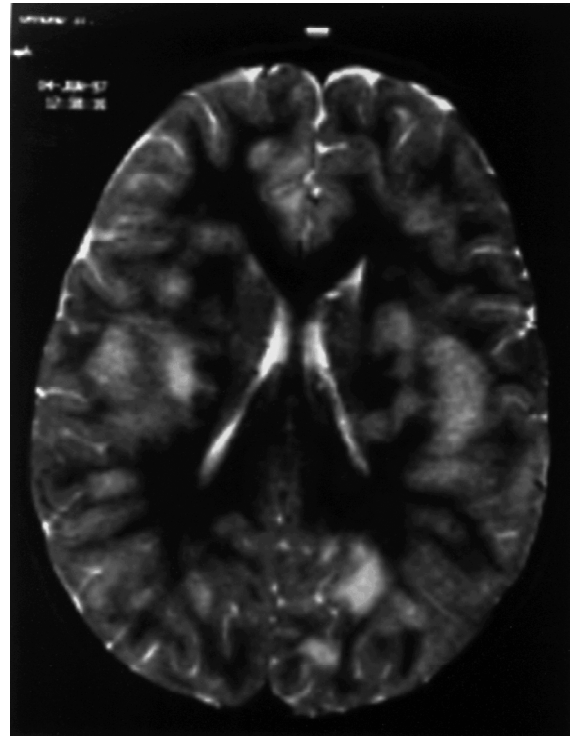
Erken dönemde yüksek doz steroid tedavisi etkin bir tedavi olarak görülmektedir (16).

#### ADEM, MDEM ve multipl skleroz

Multifazik dissemine ensefalomyelit (MDEM) yani ADEM'in yinelenmeleri, ilk ataktakine benzer klinik bulgularla ortaya çıkar ve lezyonlar aynı anatomik yerleşimdedir. Klinik tablo ilk ataktan sonraki 3 ay içinde ortaya çıkar. Burada etiolojik ve prognostik özelliklerin ADEM gibi olması beklenir. Çocuklarda kesin olmamakla birlikte, erişkinlerde ilk ataktan en az 3 ay sonra ortaya çıkan yeni MR lezyonları MS lehine kabul edilir (3). Periventriküler ak madde lezyonları, korpus kallozum tutulumu, klinik tablonun gerilemesinden sonra bulgusuz dönemde yeni MR lezyonlarının ortaya çıkması MS lehinedir. Bazal gangliyonlar veya talamus, kortikal gri-ak madde bileşkesindeki lezyonlar kuvvetle ADEM tanısına götürür (3,11) (Şekil 1, 2). Periventriküler alanın korunduğu MR lezyonları ADEM'de %78, MS'te %17 oranında görülür. Multipl skleroz lezyonları daha keskin sınırlıdır. Konvalesan fazda oligoklonal bant pozitifliğinin bulunması daha çok MS düşündürür (3).



Şekil 1: ADEM. Periventriküler alanın korunduğu, derin ak maddede, geniş, globüler lezyonlar (16).



Şekil 2: MS. Periventriküler ak madde lezyonları (16).

Multipl sklerozda öncesinde bir enfeksiyon öyküsü yoktur. Sistemik bulgularla ortaya çıkmaz, bilinç ve kişilik değişikliği olmaz. Akut dissemine ensefalomyelitde başlangıçta bir çok bulgu varken MS tek bulgu ile ortaya çıkar (1,3). Ataksi ADEM'de sık rastlanan bir bulgu iken MS'te nadiren ortaya çıkar (1). Merkezi sinir sistemi demiyelinizasyon tablosuyla gelen 296 çocuğu içeren bir kohort çalışmada giriş tanıları ADEM, MS veya fokal tutulum (örn. transvers miyelit, optik nörit, beyin sapı işlev bozukluğu) olarak belirlenmiş; birinci aydan sonra ortaya çıkan 2. atak ile MS tanısı konmuş ve ortalama 3 yıllık izlem sonunda %57 hasta MS, %29 hasta ise ADEM tanısı almıştır. Multipl skleroz olan 168 hastanın 34'üne (%20) başlangıçta ADEM tanısı konulduğu belirtilmiştir (17). Çocuğun 10 yaşından büyük olması ve başlangıçta mental durum değişikliğinin bulunmamasının yineleme riskini artırdığı gözlenmiştir. Korpus kallozum uzun aksındaki perpendiküler lezyonlar ve başlangıçtaki MR'da iyi sınırlanmış lezyonların bulunması durumunda da 2. atak riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (17). Sonuç olarak bu ölçütlerin hiçbiri kesin değildir ve istatistiksel çalışmalarla desteklenmelidir. Çok merkezli, uzun kesitli, ileriye yönelik çalışmalara gereksinim vardır (3).

#### Kaynaklar

1. Stonehouse B, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. Arch Dis Child 2003; 88: 122- 4.
2. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Pediatrics. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. Pediatrics 2004; 113: 73- 6.
3. Alper G, Schor NF. Toward definition of acute disseminated encephalitis of childhood. Curr Opin Pediatr 2004;16: 637-40.
4. Leake JAD, Albani S, Kao AS, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: Epidemiologic, clinical and laboratory features. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 756- 64.
5. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. Postgraduate Medical Journal 2003; 79:11- 7.
6. Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis. Neurol India 2002; 50: 238- 43.
7. Thomas GS, Hussain IH. Acute disseminated encephalomyelitis: a report of six cases. Med J Malaysia. 2004; 59: 342-51.
8. Brinar VV, Poser CM, Basic S, Petelin Z. Sudden onset aphasic hemiplegia: an unusual manifestation of disseminated encephalomyelitis. Clin Neurol Neurosurg. 2004; 106: 187- 96.
9. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. Neurology 2001; 56: 1308- 12.
10. Lidia V, Gabis MD, Panasci DJ, Andriola MR, Huang W. Acute disseminated encephalomyelitis: an MRI/MRS longitudinal study. Pediatr Neurol 2004; 30: 324- 9.
11. Dale RC, Sousa C, Chong wk, Cox TCS, Harding B, Neville BGR. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Brain 2000; 123: 2407- 22.
12. Andreula CF, Angelo NM, Recchia L, Milella D. MRI in the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis. Int J Neuroradiol 1997; 3: 21- 34.
13. Honkaniemi J, Dastidar P, Kahara V, Haapasalo H. Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. Am J Neuroradiol. 2001; 22: 1117- 24.
14. Mader I, Wolff M, Nagele T, Niemann G, Grodd W, Kuker W. MRI and proton MR spectroscopy in acute disseminated encephalomyelitis. Childs Nerv Syst 2005; 21: 566- 72.
15. Inglese M, Salvi F, Ianucci G, Mancardi GL, Mascalchi M, Filippi M. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. Am J Neuroradiol 2002; 23: 267- 72.
16. Rajesh B, Preeti S, Vishali M, Mamta V. Acute disseminated encephalomyelitis. Indian J Pediatr 2004; 71: 1035- 8.
17. Tardieu M, Mikaeloff Y. What is acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)? Eur J Paediatr Neurol 2004; 8: 239- 42.