

Beyin biyopsisi akut dissemine ensefalomyelit tanısı için gerekli midir?

Is brain biopsy essential for the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis?

Pınar YALINAY DİKMEN, Elif ILGAZ AYDINLAR, Ali TÜRK, Alp DİNÇER, Ayşe SAĞDUYU KOCAMAN

ÖZET

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), immün sistemin rol aldığı, santral sinir sistemi (SSS)'nin demiyelinizasyonu ile seyreden inflamatuvar hastalıktır. Bu hastalıkta beyin ve omuriliğin beyaz cevheri ağırlıklı olarak etkilenmekle beraber kortikal gri cevher, talamus ve basal ganglionların da tutulduğu görülür. Üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen baş ağrısı, dengesizlik ve 6. sinir paralizisi ile kliniğimize başvuran kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde görülen halka tipi kontrast tutulumu olan, yakınmaları ve lezyonları 1000 mg metilprednisolon ile belirgin olarak gerileyen, beyin biyopsisi sonucu ADEM olduğu doğrulanan, 24 yaşındaki bir kadın olgu sunulmuştur. Beyin biyopsisi ADEM tanısı için diğer enfeksiyöz ve malign süreçleri dışlamak amacı ile nadiren gerekebilir. Diğer durumlarda tecrübeli bir radyolog genellikle ADEM'i tanıyabilir veya tedavi sonrası yapılan takip MRG'leri ile lezyonların gerilemesi de ADEM tanısında destekleyici rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Akut dissemine ensefalomyelit, Beyin biyopsisi, Multipl skleroz

ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an immune-mediated inflammatory demyelinating disorder of the central nervous system. The white matter of the brain and spinal cord is predominantly affected although cortical gray matter, thalamus, and basal ganglia are often involved. A 24-year-old female presented with complaints of headache, instability and with a sixth cranial nerve paresis following an upper respiratory disease. Multiple ring-like contrast enhanced lesions were seen on magnetic resonance imaging (MRI) and the diagnosis was confirmed by a brain biopsy as ADEM. The patient's complaints ceased and MRI lesions regressed after 1000mg methylprednisolone administration. Brain biopsy is rarely needed to diagnose ADEM and to exclude other infectious or malign processes. An experienced radiologist can usually make a diagnosis of ADEM correctly and during the follow-up period after medical treatment the resolution of MRI abnormalities in serial MRI scanning can also play a supportive role in diagnosing ADEM.

Key words: Acute disseminated encephalomyelitis, Brain biopsy, Multiple sclerosis

Giriş

Postenfeksiyöz ya da postvaksinal inflamatuvar ensefalomyelitler santral sinir sistemi (SSS)'nin nadir rastlanan demiyelinizan hastalıklarıdır ve akut demiyelinizan ensefalomyelit (ADEM) olarak tanımlanırlar [1]. ADEM monofazik bir hastalık olarak kabul edilir ancak postenfeksiyöz hemorajik ensefalomyelit, rekürren ve multifazik dissemine ensefalomyelit formları da bildirilmiştir. ADEM immün sistemi tetikleyen enfeksiyöz ya da aşılama gibi inflamatuvar tetikleyici bir olayın 2-4 hafta ardından başlaması nedeni ile SSS'nin immün aracılı bir hastalığı olarak kabul edilir. Çocukları, erişkinlere kıyasla daha sık etkiler. Hastalığın ek sık görüldüğü 5-8 yaşlarında, hastalar çocuk nöroloğu tarafından değerlendirilir [2,3]. Çocukluk çağındaki insidansı 0.8/100.000 olarak bildirilmiştir ancak erişkinlerde görülme sıklığı ile ilgili epidemiyolojik veri mevcut değildir. SSS herhangi bir seviyede etkilenebilir, buna bağlı ensefalopati, hemiparezi, afazi, ataksi, beyin sapı bulguları, nöbetler ve komaya kadar uzanan çeşitli klinik semptomlar görülebilir [4].

Bu yazının amacı beyin biyopsisi yapılmış bir ADEM olgusu sunarak, yetişkinlerde nadir görülen, genellikle iyi seyirli olan bu demiyelinizan hastalığın ve klinik ve radyolojik olarak ayırıcı tanısına giren hastalıkların gözden geçirilmesidir.

Olgu Sunumu

Yurt dışında yaşayan, 24 yaşında kadın hasta üç buçuk hafta önce sağ kulak ağrısı ile hastaneye başvurup, orta kulak enfeksiyonu tanısı almış. Antibiyotik tedavisi başlanan hasta on gün sonra başağrısı, dengesizlik ve çift görme yakınmalarının gelişmesi üzerine tekrar hastaneye gidip beyin MRG tetkiki yaptırmış. Radyolojik incelemede multipl, kontrast tutan lezyonlar beyin absesi olarak değerlendirilmiş.

Hasta kendi isteği ile Türkiye'ye gelip, Beyin Cerrahisi bölümüne başvurmuş. Hastanın tekrar edilen kranial MRG'sinde her iki serebral ve serebellar hemisferde multipl, periferik, nodüler kontrast tutan, T1 hipointens, T2 ve flair incelemede hiperintens, en büyüğü 11.7 mm lezyonlar (Şekil 1) saptanmış. Beyin cerrahisi tarafından interne edilen hasta enfeksiyon hastalıkları tarafından değerlendirilmiş. Hastanın süreç içinde kilo kaybı, yüksek ateş şikayeti olmadığı öğrenilmiş, laboratuvar incelemelerinde

Pınar Yalınay Dikmen (✉), Elif Ilgaz Aydınlar, Ayşe Sağduyu Kocaman
Nöroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Ali Türk, Alp Dinçer
Radoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
e-mail: pinarya@hotmail.com

enfeksiyon markerları ve diğer parametreler normal sınırlar içinde saptanmış. Enfeksiyon hastalıklarının önerisi ile serebellumdaki lezyondan biyopsi yapılan hasta, biyopsi işleminin ertesi günü nörolojiye konsülte edildi.

Hastanın nörolojik muayenesinde bilinci açık, koopere ve oryante idi. Ense sertliği, meningeal irritasyon bulgusu ya da Lhermitte işareti saptanmadı. Kranial alanda solda 6. sinirde paraliz ve sola bakışta artan diplopi dışında patoloji yoktu. Kas gücü ve duyu muayenesi normal sınırlar içerisinde idi. İstemsiz hareket izlenmedi. Dismetri ve diskinezi saptanmadı. Ardi sıra yürüyüşü dengesiz olan hasta Romberg ile arkaya devrilme eğilimi gösteriyordu. Derin tendon refleksleri normal olan hastada, patolojik refleks saptanmadı.

Hastanın laboratuvar incelemelerinin normal olduğu görüldü; Glukoz 90 mg/dl, BUN 8 mg/dl, kreatinin 0.61 mg/dl, ALT 7 U/L, AST 12 U/L, CRP 0.06 mg/dl, WBC $6.84 \times 10^3/\mu\text{L}$, RBC $4.9 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hgb 13.5 g/dl, Hct % 41.8, MCV 85.5 fL, Plt 237 K/mL, eritrosit sedimantasyon hızı 5 mm/saat, aPTT 29.2 saniye (s), Protrombin zamanı 14.4 s, INR %1.13, Brusella aglütinasyonu negatif, Salmonella aglütinasyonu negatif, Echinococcus antikor, total (IHA) negatif, Entamoeba antikor <1:32, HIV antikor +p24 Antijeni negatif, VDRL negatif, Aspergillus antijeni 0.12 (<0.50), QuantiFERON TB-Gold (Gama Interferon Sanılım Deneyi) (IGRA) negatif, Toxoplazma antikor IgG, M negatif, HBsAG ve Hepatit C antikor negatif saptandı. Gaitanın mikroskopik bakışı amip ve parazit açısından negatif bulundu.

Hastanın şikayetlerinin 12. gününde ve beyin biyopsisinin 2. gününde yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde glukoz serum 95 (70-100) mg/dl, glukoz BOS 61 mg/dl, Cl BOS 125 (70-100) mmol/L, protein BOS 45.7 (15-45) mg/dl idi. BOS'un gram boyaması ile lökosit ve mikroorganizma görülmedi. BOS kültüründe üreme olmadı. BOS'un mikroskopik bakısından 20 lökosit/mm³, 24000 eritrosit /mm³ görüldü. IgG, BOS 6.1 (0-3.4) mg/dl, IgG indeksi 1.025 (0.30-0.60) bulunurken, BOS oligoklonal IgG pozitif, serum oligoklonal IgG negatif saptandı.

Multipl kontrast tutan kranial lezyonların ayırıcı tanısında olan granülatöz hastalıklar açısından romatoloji konsültasyonu istendi. Romatoloji tarafından istenen anjiyotensin dönüştürücü enzim 13.1 U/L (8-52), FANA negatif, c-ANCA (Anti-Proteinaz-III) <2 (<20) RU/ml, p-ANCA (MPO Antikor) <2 (<20) RU/ml düzeyleri normal bulundu ve granülatöz bir hastalık düşünülmeyeceği rapor edildi.

Hastanın MRG'leri radyoloji ile görüşülerek ADEM olarak değerlendirildi ve 1000 mg/gün metilprednisolon tedavisi başlandı. Tedavinin 5. gecesinde hasta fenalaştığını ve çarpıntısı olduğunu ifade edince çekilen EKG'de sinüs taşikardisi saptandı. Tiroid fonksiyon testleri istendi. TSH 1.28 (0.27-4.2) uIU/ml, tiroksin serbest (FT4) 22.89 (12.0-22.0) pmol/L, triiodotironin, serbest (FT3) 2.9 (3.1-6.8) pmol/L bulundu. Endokrinoloji tarafından değerlendirilen hastanın tiroid fonksiyon testlerindeki bozulma kortikosteroid kullanımına bağlandı. Tedavi önerilmedi.

Pulse metilprednisolon tedavisinin 6. gecesinde de benzer atak olunca kardiyoloji konsültasyonu istendi ve hastaya 24 saatlik ritm holter takıldı, incelemenin sonucunda patoloji saptanmadı. Hastanın taşikardi atağı tekrar etmedi.

Hastanın uyandırılmış potansiyel incelemeleri (vizüel, işitsel ve somatosensoriyel) normal bulundu. Pulse metilprednisolon tedavisine 10 gün devam edildi. Hastanın nörolojik muayenesi ve şikayetleri tamamen düzeldi. Kontrol kontrastlı kranial MRG'sinde (10 ve 30 gün sonra) ilk yapılan kranial MRG'deki kontrast tutan lezyonların artık kontrast tutmadığı ve lezyonların gerilediği görüldü (Şekil 2).

Tartışma

Santral sinir sisteminin en sık görülen edinsel demiyelinizan hastalığı multipl skleroz'dur (MS). dissemine ADEM, nöromyelitis optika, idiopatik transvers myelit gibi demiyelinizan süreçler ve inflamatuvar, infeksiyöz, granülatöz, metastatik hastalıklar MS ayırıcı tanısında yer alır. Klasik olarak ADEM, MS'den monofazik olması, ensefalopati, nöbet, koma gibi klinik bulguların varlığı ile ayrılır ancak SSS'nin birden fazla bölgede tutulumu ve bununla uyumlu zengin nörolojik bulgular her iki hastalıkta da görülebilir. Akut ya da subakut başlangıçlı demiyelinizan olay, stabil ya da basamaklı seyir ve eşlik eden ensefalopati öncelikle ADEM tanısını düşündürür (Tablo 1). ADEM'in en sık görülen tipi monofazik formu olmakla birlikte bazı atipik olgularda aylarca süren dalgalı bir seyir görülebilir. Rekürren ADEM, hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ilk epizodda etkilenen anatomik alanda tekrarlayan atağı tanımlamak için kullanılır. Multifazik ADEM ise farklı anatomik alanlarda yeni lezyonlar ve farklı nörolojik defisitlerle seyreden birden fazla atağı tanımlamaktadır. Ancak ADEM tanısı alan birçok çocuk ve erişkin takip sırasında MS tanısı alabilmektedir. Uluslararası Pediatrik MS Çalışma Grubu tarafından önerilen konsensus kriterlerine göre ensefalopati ADEM'i multifokal fulminant MS'den ayıracak en iyi özellik olarak tanımlanmıştır [5].

Kranial MRG'de rekürren ADEM'i MS'den ayırmak için kullanılacak kriterler ADEM'de lezyonların hepsinin benzer yaşta olması, kortikal, subkortikal beyaz cevherde, bazen derin gri cevherde yerleşmesi, MS'den farklı olarak lezyon sınırlarının net olmaması, lezyonların

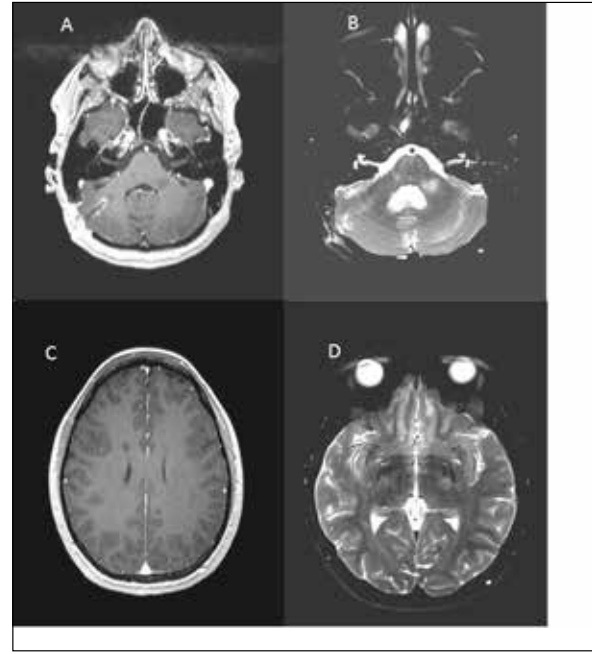
Tablo 1. ADEM tanısı için önerilen kriterler (Miller ve (3) ark.) (2008)

1. Subakut ensefalopati
2. Bir haftadan 3 aya kadar uzanan gelişim
3. Düzelmeye ya da iyileşmeye (rezidüel defisit kalabilir)
4. MRG'de beyaz madde lezyonları:
 - a. Akut
 - b. Tipik olarak multipl
 - c. En az 1 büyük lezyon (1-2 cm. çapında)
 - d. Supra ve/veya infratentorial
 - e. Gadolinium tutan lezyonlar (şart değil)
 - f. Bazal ganglion lezyonları olabilir (şart değil).

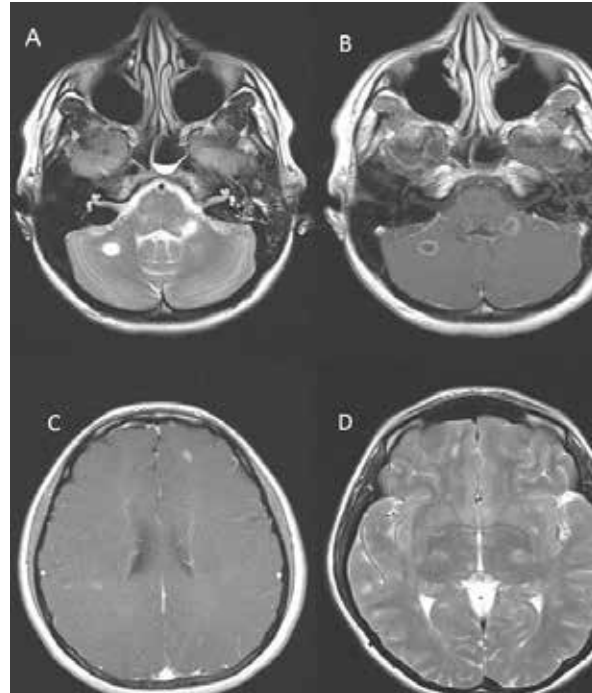
özellikle perikallosal lokalizasyonda olmaması ve kranial MRG'de T1 sekanslarında kara deliklerin görülmemesidir. Ayrıca ADEM'de lezyonlar başta gadolinium ile kontrast tutmayabilirler ancak süreç içinde kontrast tutulumu görülür. ADEM'de geniş, konfluent, simetrik beyaz madde lezyonları gözükürken, MS'de demarke, yuvarlak köşeli, oval şekilli lezyonlar izlenir [6]. Tenenbaum ve ark. yeni sınıflandırmada kranial MRG'de ADEM'i düşündüren 4 tutulum paterni önermişlerdir: 1) küçük lezyonlarla ADEM (<5mm), 2) büyük, konfluent, tümefaktif lezyonlarla ADEM; sıklıkla perikallosal ödem ve kitle etkisi, 3) ek simetrik iki yanlı talamik tutulum ile ADEM, 4) akut hemorajik ensefalomyelit [4]. de Seze ve ark. ise ADEM tanısı için 3 kriter önermişlerdir: 1) MS için atipik klinik semptomlar, 2) oligoklonal bandın negatif olması, 3) gri madde tutulumu [7]. Çocukluk çağında ADEM olgularının MS'den ayrılması için Callen ve ark tarafından önerilen ve MS gelişme riskini tahmin eden kriterler: 1) diffüz bilateral lezyon paterninin olmaması, 2) kara deliklerin varlığı, 3) iki veya daha fazla periventriküler lezyonun olması olarak tanımlanmıştır [8]. Bu çalışmada önerilen kriterlerin ADEM'i MS'den ayırmasının duyarlılığı % 81, özgüllüğü %95 olarak bildirilmiştir.

Bizim olgumuzda üst solunum yolu enfeksiyonunun ardından gelişen başağrısı, dengebozukluğu ve 6. sinir paralizisi ile kranial MRG'de multipl, halka şeklinde, kontrast tutan lezyonlar mevcuttu. Kranial MRG'deki lezyonların ayırıcı tanısında metastaz, enfeksiyon, granülatöz ve demiyelinizan hastalıklar düşünüldü. İlk başvurusunda beyin cerrahisi ve enfeksiyon hastalıkları tarafından izlenen hastada sistemik bir bulgu ve laboratuvar incelemelerinde enfeksiyon ile uyumlu patoloji saptanmadı. Şikayetlerin 12. gününde beyin biyopsisi yapılan hasta, biyopsi sonrasında nöroloji tarafından görülerek ADEM tanısı düşünüldü. Radyoloji ile kranial MRG'si tekrar değerlendirilen hastaya lezyonların dağılımı ve yaşı gözönüne alınarak, ön planda ADEM tanısı konulup, 1000 mg metilprednisolon/gün tedavisine başlandı. Tedavi ile hastanın beyin sapı bulguları ve başağrısı tamamen geriledi. On gün sonra yapılan kontrol kranial MRG'de lezyonların artık kontrast tutmadığı, bir ay sonraki kranial MRG'de ise lezyonların gerilediği izlendi. Hastanın nörolojik muayenesinde spinal bir patoloji izlenmemekle birlikte olası sessiz bir lezyonu ekarte etmek amacı ile yapılan median ve tibial somatosensoryel (SEP) yanıtları normal latans ve amplitüt değerleri içinde elde edildi. Hastanın iki kez olan sinus taşikardisi atakları sonrasında otonomik tutulum açısından 24 saatlik ritm holteri takıldı, ancak patoloji izlenmedi.

ADEM'de kranial MRG'deki lezyon genişse, kitle etkisi varsa diğer enfeksiyöz ve malign süreçleri dışlamak amacı ile tanı koymak için nadiren beyin biyopsisi gerekebilir [1]. Ancak genellikle radyolojik olarak SSS'nin demiyelinizan hastalıkları tecrübeli bir radyolog tarafından tanınabilir. Beyin biyopsisi gibi invaziv bir girişim yapılmadan, medikal tedavi sonrası tekrarlanan kranial MRG'ler ile kontrast tutan lezyonların kontrast tutulumunun kaybolması ya da lezyon büyüklüğünün azalması da demiyelinizan hastalığın tanınmasına yardımcı olabilir.



Şekil 1. Hastanın ilk yapılan kranial MRG tetkikinde (1,5 Tesla Siemens Magnetom Avanto) aksiyal kesitlerde T2 sekansında sağda daha belirgin olmak üzere her iki serebellar hemisferde hiperintens lezyonlar (A), T1 sekansında serebellumdaki lezyonlarda kontrastlanma ve lezyonların ovoid-yuvarlak yapısı (B), T1 sekansında her iki periventriküler beyaz cevherdeki lezyonlarda kontrast tutulumu (C), T2 sekansında her iki taraf bazal ganglionlarda hiperintens lezyonlar izlenmektedir (D).



Şekil 2. Hastanın sağ serebellar hemisferdeki lezyonundan biyopsi alındıktan ve 10 gün boyunca 1000 mg/gün metilprednisolon tedavisi uygulandıktan, bir ay sonra kontrol kranial MRG (3 Tesla Siemens Skyra) incelemesi yapılmıştır. Lezyonlarda yer yer küçülme ve sinyallerde silinme dikkati çekmiştir (A-D).

Kaynaklar

1. Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/post-Infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75:22-28. doi:10.1136/jnnp.2003.034256
2. Ketelslegers IA, Visser IE, Neuteboom RF, et al. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler* 2011;17:441-8. doi: 10.1177/1352458510390068.
3. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1157-74. doi:10.1177/1352458508096878
4. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68(16 Suppl 2):23-36.
5. Krupp LB, Banwell B, Tenebaum S. For the International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68:7-12.
6. Küker W, Ruff J, Gaertner S, Mehnert F, Mader I, Nägele T. Modern MRI tools for the characterization of acute demyelinating lesions: value of chemical shift and diffusionweighted imaging. *Neuroradiology* 2004;46:421-6. doi:10.1007/s00234-004-1203-5
7. de Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease: A descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol* 2007;64:1426-32.
8. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009;72:968-73.