

MOYAMOYA HASTALIĞI İLE BİLATERAL RENAL ARTER DARLIĞI VE KARNİTİN EKSİKLİĞİ KOİNSİDANSI*

Benal Kunak** ❖ Ömer Faruk Aydın*** ❖ Pelin Zorlu** ❖
Tahsin Teziç**** ❖ Mehmet Bülbül***** ❖ S. Ünal***** ❖ Emel Turan*****

ÖZET

Semptomları yaşamın ilk yılında başlayan ve beraberinde renovasküler hipertansiyonu ve karnitin eksikliği saptanan 14 aylık bir vaka bildirilmiştir. İlk kez 11 aylık iken ateşsiz olarak sağ hemikonvülsiyonu olan, sağ kolda postiktal parezisi kalan hastanın birer ay ara ile 2 kez daha generalize tonik klonik konvülsiyonu olduğu; son nöbetten sonra nöromotor gelişimi normal olan hastanın yürüme ve yutmasının bozulduğu, başını dik tutamadığı ve oturamadığı, çevre ile ilgisinin kesildiği öğrenildi. Dejeneratif beyin hastalığı kliniği gösteren hasta, bu yönde ve hipertansiyon sebebi için araştırıldı. Serebral ve renal dijital substraksiyon anjiyografide Moyamoya Hastalığı tanısı kondu ve renovasküler hipertansiyon saptandı, serum karnitin düzeyinde düşüklük bulundu. MH ve renovasküler hipertansiyon birlikteliği nedeniyle, MH'nin sistemik bir arteriel hastalığın serebral manifestasyonu olabileceği yolundaki literatür verileri ile vaka tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Moyamoya Hastalığı, Renovasküler Hipertansiyon, Karnitin Eksikliği

SUMMARY

MOYAMOYA DISEASE COINCIDENCE WITH BILATERAL RENAL ARTERY STENOSIS AND CARNITINE DEFICIENCY

We report a fourteen-month-old patient whose symptoms began during his first year of life together with renovascular hypertension. He first experienced a convulsion at 11 months, after which postictal paresis in his right arm ensued. Later, he experienced two tonic-clonic seizures at one-month intervals. The patient's previously normal neuromotor development deteriorated after the last attack. He could no longer sit, lift his head, or swallow, and he lost interest in his surroundings. Clinical examination focused on degenerative brain diseases and the etiology of hypertension. Cerebral and renal digital subtraction angiography revealed Moyamoya and renovascular disease. The patient's serum carnitine level was found to be low. Because of the association of Moyamoya disease, renovascular hypertension and carnitine deficiency, we discuss this case in light of the literature on Moyamoya disease as a cerebral manifestation of systemic arterial disease.

Key words: Moyamoya Disease, Renovascular Hypertension, Carnitine Deficiency

*Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Ankara

**Çocuk Kliniği, Şef Yardımcısı

***Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

****Prof. Dr. Çocuk Kliniği Şefi

*****Çocuk Nefroloji Uzmanı

*****Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı

Moyamoya Hastalığı (MH), tekrarlayan geçici iskemik ataklar, konvülsiyon ve değişik nörolojik bulgularla seyreden, sonuçta kalıcı nörolojik hasarlara neden olabilen bir hastalıktır. Internal karotid arterlerin distalinde bilateral oklüzyon veya stenoz ve buna sekonder olarak beyin tabanında gelişen vasküler ağsı görünümün anjiyografik olarak saptanması ile karakterizedir(1,2,3).

Moyamoya, japoncada "duman spiralleri" anlamına gelir. İlk kez 1960 yılında tanımlanmıştır. Japonlarda ve daha az sıklıkta Asyalılarda Beyaz ırkta rapor edilmiştir. Çocukluk çağında erken adolesanda ve kızlarda erkeklerden daha sık saptanır. Etyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Serebral anjiyografideki patolojik bulguların ateroskleroz, menenjit, nörofibromatozis, neoplazmlar, Down sendromu, polikistik böbrek hastalığı gibi durumlara bir arada bulunması halinde Moyamoya sendromu olarak adlandırılır. Hastalık nadiren pulmoner hipertansiyon, ekstremitelerde gangren, mezenterik ve koroner arter oklüzyonu ve renovasküler hipertansiyon gibi ekstrakranial vasküler olaylarla birlikte bulunabilir(1,2,3).

VAKA SUNUMU

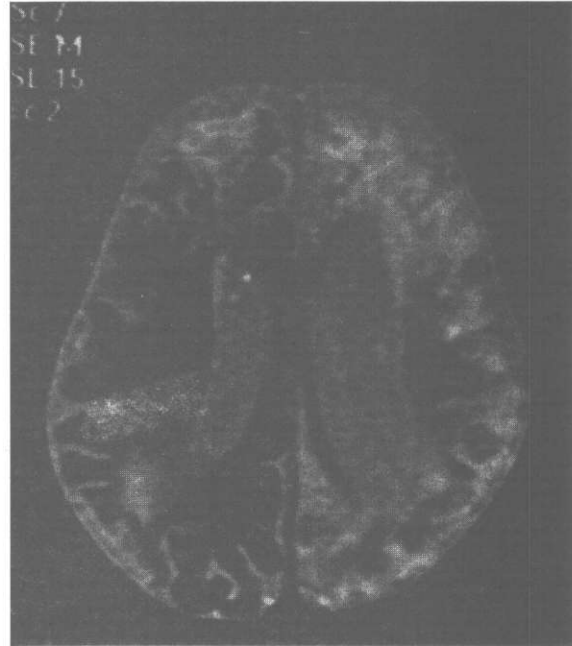
Ondört aylık erkek hastanın, aralarında I. dereceden akrabalık olan anne ve babanın 7. çocuğu olarak evde, 7 aylık ve 1200 gr doğduğu, iki ay küvözde kaldığı ve bu süre boyunca da herhangi bir probleminin olmadığı öğrenildi. Yakınmaları başlayınca kadar mental-motor gelişimi tamamen normal olan hastanın, 11 aylık iken ateşsiz konvülsiyonu olduğu, sağ tarafa lokalize olarak 10-15 dakika sürdüğü, sağ kolda postiktal parezisi kaldığı, 12 ve 13 aylıkken tekrar konvülsiyonları olması üzerine fenobarbital başlandığı, son nöbete kadar nöromotor gelişimi normal olan hastanın, 3. konvülsiyondan sonra yürüme ve yutmasının bozulduğu, başını dik tutamadığı ve oturamadığı, çevre ile ilgisinin kesildiği öğrenildi.

Hasta edinilmiş motor yetilerin kaybı ve konvülsiyonları nedeniyle dejeneratif beyin hastalığı olabileceği düşünülerek, bu yönde araştırıldı. Elektroensefalografisinde sol hemisferde yaygın voltaj supresyonu ile karakterize disritmi saptandı. İdrar-kan aminoasitleri, kan ve beyinomurilik

sıvısında laktik-piruvik asit ve beyinomurilik sıvısı incelemesi normal bulundu. Kan ve beyinomurilik sıvısında viral çalışmalar (CMV, Rubella, HSV, Kabakulak, Rubeola, EBV) negatif bulundu. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde depo hücresi görülmedi, batin ultrasonografisi (USG) normal bulundu.

Hastanın tansiyon arterieli (TA) 135/75 mmHg ölçüldü. Hipertansiyon sebebine yönelik yapılan elektrokardiografisi normal, ekokardiografisinde sol ventrikül arka duvarı ve interventriküler septum kalınlığı normalin üst sınırında bulundu. Bunun hipertansiyona sekonder olduğu düşünüldü. Serum karnitin düzeyi düşük olarak saptandı (13.6 Mmol/L). Göz dibi incelemesinde optik atrofi ile uyumlu bulgular saptandı. Yirmidört saatlik idrarda vanilmandelik asit ve metanefrin normal; serumda renin ve aldosteron düzeyleri normal bulundu. Renal arter renkli Doppler USG'si normaldi. DTPA sonucunda da her iki böbrek fonksiyonları normal olarak değerlendirildi.

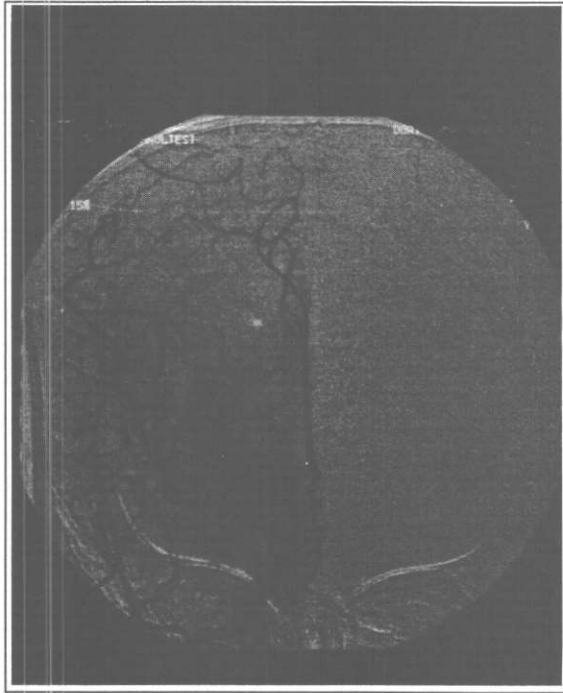
Hastanın kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol serebral hemisferde infarkt, sağ frontotemporo-parietal loblarda infarkt alanları, diffüz serebral atrofi, her iki internal serebral arterde diffüz daralma ve her iki internal serebral



Şekil 1: Hastanın kranyal MRG'si

arterin kortikal dallarında eksilme bulundu (Şekil 1). VEP (Visual Evoked Potentials)'de bilateral P100 latansında uzama; BAEP (Brainstem Auditory Evoked Potentials)'de sağ kulak normal, sol kulak I. dalga latansında gecikme saptandı. Kreatin fosfokinaz normal; mitokondriyal sitopatiler açısından yapılan kas biopsisinde rutin ve oksidatif enzim boyama incelemeleri normal bulundu.

DSA (Dijital Subtraksiyon Anjiyografi) yapıldı. Sağ anterior ve orta serebral arterlerin hemen başlangıcında, sol internal karotis arterin kavernoöz parçası sonrasında belirgin daralma gözlemlendi, karotis ve vertebral sistemde distal dallarda yavaş doluş saptandı (Şekil 2 ve Şekil 3). Bu bulgularla MH tanısı kondu. Renal DSA'da ise her iki renal arterde lümen daralma, sol böbrek fonksiyonunda gecikme görüldü (Şekil 4). Damar hastalığının etyolojisine yönelik olarak bakılan Antitrombin-III, Protein C, Protein S düzeyleri normal ve faktör V - Leiden mutasyonu saptanmadı. Beyin cerrahisi bölümü tarafından da görülen hastaya lezyonlarının yaygın olması nedeniyle cerrahi endikasyon konulmadı. Antiepileptik olarak fenobarbital, antihipertansif olarak a-metil dopa ve kaptopril, karnitin tedavisi ve fizyoterapi ile izleme alındı. Ancak kontrole gelmedi.



Şekil 2: Serebral DSA



Şekil 3: Serebral DSA



Şekil 4: Renal DSA

TARTIŞMA

MH progresif serebral arter oklüzyonu ile karakterize, internal karotid arterlerin tutulumu ile kendini gösteren nadir bir hastalıktır. Geç çocukluk çağında tekrarlayan, geçici iskemik ataklarla belirgin klinik tablo oluşur(1,2,3). İki yaşından küçük hastalarda sıklıkla konvülsiyonlar, geçici hemipleji episodları, irreversibl nörolojik sekeller ve entellektüel gerilik görülür(3,4,5).

Hastalık çocukluk, adolesan ve erişkin yaşta

görülmesine rağmen, vakamızda görüldüğü gibi (14 aylık), erken çocukluk ve bebeklikte (3ay-2yaş) bildirilen vakalar da vardır(3-7). Semptomların geçici olması, başlangıcın sinsi olması ve diğer hastalıklarla karışması nedeni ile çocuklarda tanı zordur(7). Japonya'da halk sağlığı komitesi sık görülme yaşını 6 yaş civarı olarak belirtmiştir. 50 yaşından sonra nadirdir (3). Kız çocuklarda hafif predominans gösterir. Birinci derece akrabalarında MH bulunan çocukların 40 kez daha fazla risk altında bulunduğu bildirilmektedir(3). Hastamızın annesinin kardeşi çocukları idi. Ailede damar hastalığı ve iskemik atak öyküsü saptanmadı.

Etyolojide özellikle enfeksiyonlar, travma, beyin tümörleri, radyasyon, fibromusküler displazi, glikojenezler, homosistinüri gibi hastalıklar sorumlu tutulmuştur. %7-10 oranında ailesel vakalar saptanması nedeni ile patogeneizde anevrizma ve psödoanjomatöz patern gibi konjenital primer damarsal anomalilerin hastalığa zemin hazırladığı belirtilmektedir(1-8). Sinüzit, larenjit gibi enfeksiyonların Willis poligonunda damarsal komponentlere karşı otoimmün cevap ile spesifik anjiitise neden olduğu şeklinde görüşler vardır(5-7). Bazı çevresel ajanlar etyolojide sorumlu tutulmuş, herhangi bir çevresel ajan gösterilememiştir.

Çocuk vakaların %8 ile %12'sinde başlangıçta idiyopatik veya benign epilepsiyi andırır klinik belirtiler ortaya çıkar. Konvülsiyonların hastalığın ilk belirtisi olabileceği ve iskemik ataklardan önce ortaya çıkabileceği bilinmektedir(1-5). Çocuklarda hemiparezi, hemipleji, monopleji, parestezi, istemsiz hareketler (diskinezi, kore ve hemiballismus) ve konvülsiyonlar görülür. Bir kaç kez geçirilen iskemik ataktan sonra diğer bulgular yerleşebilir(1-5). Ağlama, emosyonel dengesizlik, sıcak yiyecekler, egzersiz, defekasyon ve ateş atakları tetikleyebilirler(7). Vakamızda hastalık ateşsiz fokal konvülsiyonlar ile başlamış, ardından persistan monoparezi gelişmiştir. Antikonvülzan tedaviye rağmen ateşsiz nöbetleri devam etmiş, başlangıçtan yaklaşık 2 ay sonra kazanılmış motor ve mental yetilerini kaybettiği öyküsünden öğrenilmiştir. Bu nedenle başlangıçta dejeneratif beyin hastalığı, mitokondriyal ensefalopatiler ve metabolik hastalıklar yönünden araştır-

rılmış, fakat etyolojik bir faktör bulunamamış ve hasta ağır sekelli olarak kalmıştır. Hastaların %50'sinden fazlasında günlük yaşamını bağımlı olarak sürdüreceği şekilde ağır sekeller kaldığı, %25'inde değişik derecelerde rezidüel fonksiyon kaybına uğradığı bilinmektedir(3). Hastamızda çekilen Kranyal MRG'de sol serebral hemisferde, sağ frontotemporo-parietal bölgelerde infarkt alanları ve her iki internal serebral arterde diffüz daralma ve kortikal dallarında eksilme saptandı ve DSA yapıldı; ön ve orta serebral arter ve sol internal karotid arterde daralma ve kollateraller gösterilerek MH tanısı kondu. MH saptanan 11 vakalık bir seride tanının MRG ile konulduğu, bütün hastalarda internal karotid arterin, terminal parçasında ve anterior-orta serebral arterin proksimal parçasında stenoz veya oklüzyon saptandığı rapor edilmiştir(9).

Yamada ve Matsushima 22 hastada manyetik rezonans anjiyografisi (MRA) ve konvansiyonel arteriografiyi (KA) karşılaştırmışlardır. KA bazal serebral moyamoya damarlarını 24 hemisferde gösterirken, MRA 20 hemisferde göstermiştir(11). MRA hastalığın progresyonunu göstermede değerli bulunmuştur(12). Bilgisayarlı tomografi ve konvansiyonel MRG tanıda faydalı olmasına rağmen arteriografi kesin tanı için gereklidir. Bununla beraber arteriografi, iskemik komplikasyonları artırması, hatta ölüme yol açması nedeni ile bu hastalarda risk taşımakta, MRA bu yönden daha emniyetli görünmektedir (9,12). Intrakranyal vasküler yapıyı göstermede 3-boyutlu bilgisayarlı tomografi-anjiyografi (3-DCTA) son zamanlarda oldukça güvenilir bir metod olarak geliştirilmiştir(12).

Yapılan renal anjiyografide her iki renal arter lümeninde daralma görülmesine rağmen serum renin-aldosteron düzeylerinin, renkli D-USG ve DTPA'nın normal olması nedeni ile hipertansiyonun renovasküler olmadığı ve iskemik serebral disfonksiyon sonucunda oluştuğu düşünüldü. Literatürde MH ile birlikte renovasküler hipertansiyon bildirilmesine karşın, çocuk vaka sayısı azdır(7,13). Japonya'dan bir seride MH'nin %2'sinde renal arter tutulumu bildirilmiştir(7). Youg Choi ve ark. ise MH saptanan 72 çocuktan

%8.3'ünde renovasküler hipertansiyon bildirmişler, özellikle plazma renin aktivitesi yüksek bulunan hastalarda renal anjiyografi endikasyonu olduğunu belirtmişlerdir(13). Hastalarda karotid, koroner ve renal arterlerde patolojik olarak fibromüsküler displazi bulgularına benzer konsantrik, fibromüsküler intimal kalınlaşma saptanmıştır. Bu bulgular MH'nın sistemik konjenital bir vaskülopatinin intrakranyal belirtileri olarak yorumlanmaktadır(5,6).

Hastamızda serum karnitin düzeyi düşük bulunmuştur. MH ile karnitin düşüklüğünün ilişkisi-

ne dair literatür verisine rastlanmamıştır. Karnitin periferik vazospastik sendromda tedavi edici etkisine, iskemik kalp kası hastalıklarındaki rolüne dair yayınlar vardır. Thompson ve ark. karnitin eksikliği ve stroke bulguları olan 5 çocukta MRG ile arteriel infarktlar göstermişlerdir(15). Hastamızda yapılan incelemelerde myopati, laktik asidoz, metabolik başka bir hastalık gösterilememiştir. Serum karnitin düzeyi düşüklüğünün sistemik vasküler hastalıkla ilişkisine açıklık getirilememiş ve bunun bir koincidans olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Maki Y, Nakada Y: Clinical and Radioisotopic follow-up study of " Moyamoya ". Childs Brain (1976): 2 257-271
2. Jansen JN, Danker JM, Luth WJ, et al: Moyamoya Disease Associated with Renovascular Hypertension. Neuropediatrics (1990): 21 44-47
3. Fukui M: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis (Moyamoya disease). Clinical Neurology and Neurosurgery. (1997): 99 Suppl. 2 238-240
4. Farrugia M, Howlet DC, Saks AM: Moyamoya Disease. Postgrad Med J 1997; 73: 549-552
5. Soriani S, Scarpa P, Voghenzi A, et al. Moyamoya disease in childhood: a familial case report. Child's Nerv Syst (1993) 9: 215-219
6. Yamashita M, Tanaka K, Kishikawa T, et al. Moyamoya Disease Associated with Renovascular Hypertension. Human Pathology. Feb 1984. 2 (15): 191-193
7. Houkin K, Taraka N, Takahashi A, et al. Familial occurrence of moyamoya disease. Child's Nerv Syst 10 (1994): 421-425
8. Goldberg H. " Moyamoya " associated with peripheral vascular occlusive disease. Arch Dis Child. (1974): 49 964-966
9. Shoskes DA, Novisk AC. Surgical treatment of renovascular hypertension in moyamoya disease: case report and review of the literature. J Urol 1995; 153: 450-452
10. Rupperecht T, Wenzel D, Schmitzer E, Hofbeck M, Böwing B, Neubauer U. Diagnosis of Moyamoya disease with additional renal artery stenosis by colour coded Doppler sonography. Pediatr Radiol 1992; 22: 527-28
11. Yamada I, Matsushima Y, Suzuki S. Moyamoya Disease: Diagnosis with three-dimensional time-of-flight MR Angiography. Radiology 1992; 184: 773-778
12. Pepine CJ. The Theurapeutic Potential of Carnitine in Cardiovascular Disorders. Clinical Therapeutics. 1 (13) 1991: 2-21
13. Choi Y, Chul Kong B, Kim KJ, et al. The Journal of Pediatrics. Aug 1997 (131) 2: 258-263
14. Thompson JE, Smith M, Castillo M, Barrow M, Mukherji SK. MR in children with L-carnitine deficiency. AJNR Am J Neuroradiol Sep 1996; 17(8): 1585-88