

UZUN SPİNAL KORD LEZYONU OLAN HASTADA BİYOPSİ İLE NÖROMİYELITİS OPTİKA TANISI: OLGU SUNUMU

The Diagnosis of Neuromyelitis Optica by Biopsy in a Patient with Long Spinal Cord Lesion: A Case Report

Ceyda TANOĞLU¹, Ruhsen ÖCAL², Münire KILINÇ TOPRAK³

¹ Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ERZİNCAN, TÜRKİYE

^{2,3} Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalıkları (NMOSH) tekrarlayan optik nörit ve longitudinal uzun segment transvers miyelit atakları ile seyreden, Aquaporin-4 antikor pozitifliği ile karakterize inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır. Uzun segment longitudinal transvers miyelit, NMOSH dışında; sistemik otoimmün hastalıklarda, spinal kord tümörlerinde, spinal vasküler patolojilerde de saptanabilmektedir. NMOSH, genç popülasyonda ağır disabiliteye neden olduğu için erken teşhis ve tedavi çok önemlidir. Bu sunumda, akut parapleji ve idrar inkontinansı şikayeti ile polikliniğimize başvuran yirmi üç yaşındaki kadın hasta tartışılmıştır. Spinal Manyetik Rezonans Görüntüleme’de C₇-T₇ arasında kord içinde kontrast tutan longitudinal uzun ödemli lezyon saptandı. Astroitom olarak raporlanması nedeniyle lezyondan biyopsi yapıldı ve tümör düşünülmedi. NMOSH tanısı sonradan doğrulanan Aquaporin-4 pozitifliği ile kesinleşti. Uzun segment spinal lezyonlar, NMOSH’da nadir olmasa da lezyonun ödematöz ve beklenenden uzun olması nedeniyle bu olguyu sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Aquaporin-4, nöromiyelitis optika, transvers miyelit

ABSTRACT

Neuromyelitis Optica Spectrum Diseases (NMOSD) is an inflammatory demyelinating disease, which is characterized by recurrent optic neuritis, longitudinal long-segment transverse myelitis attacks and Aquaporin-4 antibody positivity. Except NMOSD, long-segment longitudinal transverse myelitis can be also detected in systemic autoimmune diseases, spinal cord tumors, spinal vascular pathologies, Early detection and treatment of NMOSD is very important as the disease may cause severe disability in young population. A 23-year-old female patient was admitted to our clinic with acute paraplegia and urine incontinence. Spinal Magnetic Resonance Imaging showed a densely edematose, contrast enhanced lesion longitudinally extending between C₇ and T₇ in the spinal cord. As the lesion was reported to be an astrocytoma, a biopsy was performed. However, pathological stainings revealed no tumor. NMOSD was verified later with Aquaporin-4 positivity. Although longitudinally extending spinal cord lesions are not rare in NMOSD, our patient’s lesion was very edematose and longer than expected that deserved reporting.

Keywords: Aquaporin-4, neuromyelitis optica, transverse myelitis



Yazışma Adresi / Correspondence:

Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji

Telefon / Phone: 05335433400

Geliş Tarihi / Received: 16.08.2018

ORCID NO: ¹ 0000-0002-4303-6797, ² 0000-0002-2440-2421

Dr. Ceyda TANOĞLU

Anabilim Dalı, Başbağlar Mah., 24100, ERZİNCAN, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: ceydatanoglu@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 25.02.2019

³ 0000-0001-7979-0276

GİRİŞ

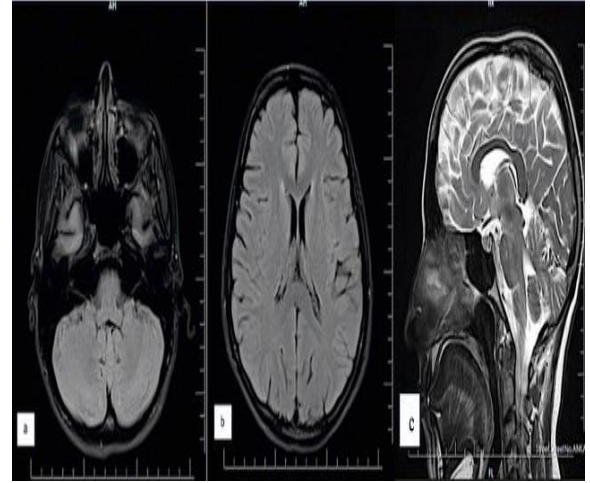
Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalıkları (NMOSH), tekrarlayıcı optik nörit ve longitudinal uzun segment transvers miyelit (3 veya daha fazla spinal segment) ataklarının yanısıra, aquaporin-4 antikorunun (AQP4-IgG) pozitifliği ile karakterize, inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır (1). Uzun spinal kord lezyonları, NMOSH için patognomonik olmamakla birlikte diğer otoimmün hastalıklar, spinal kord tümörleri, spinal spondiloz gibi durumlarda da benzer lezyonlar görülebilmektedir. Bu nedenle NMOSH tanısını kesinleştirmek için; klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularının, özellikle de NMOSH için patognomonik olan AQP4-IgG pozitifliği bir arada değerlendirilmelidir (2).

OLGU

Yirmi üç yaşında bayan hasta, iki hafta önce bacaklardan başlayıp yukarı doğru yayılan hipoestezi, parapleji ve idrar yapamama yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın dış merkezde çekilen spinal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları astrositom ile uyumlu olarak bulunmuş ve kliniğimize yönlendirilmişti. Hastanın görme ile ilgili şikayeti yoktu ve görme muayenesinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hastanın nörolojik muayenesinde üst ekstremiteler kas kuvveti bilateral 3/5 iken, alt ekstremiteler bilateral 0/5 (paraplejik) olarak değerlendirildi. Duyu muayenesinde, T₄ hizasında arka kordon bulguları ön planda olacak şekilde duyu seviyesi saptandı. Derin tendon refleksleri bilateral artmıştı ve plantar yanıt negatifti. Karın cildi refleksi bilateral alınamıyordu ve glob vezikale mevcuttu.

Hastanın rutin kan tetkikleri (Biyokimya, hemogram, C-reaktif protein, sedimentasyon, tam idrar tetkiki, vitamin B12) normal sınırlardaydı.

Hastanın kontrastlı Beyin ve Spinal MRG yapıldı. Beyin MRG'de herhangi bir patoloji izlenmedi. (Resim 1).

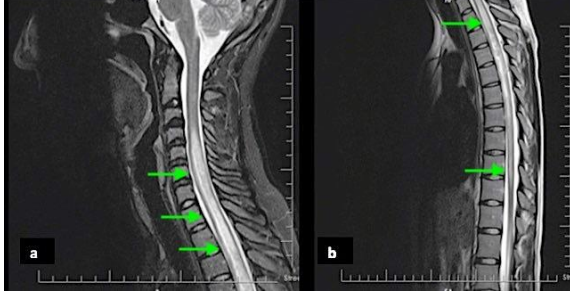


Resim 1: Serebellar T2 FLAIR MRG (a), Serebral T2 FLAIR MRG (b) Serebral T2 Saggital MRG (c)

Kontrastlı spinal MRG'de C₇-T₇ arasında kord içinde kontrast tutan, longitudinal, uzun, ödemli lezyon saptandı (Resim 2). Radyoloji raporunda, bu lezyonun neden olduğu yoğun ödem etkisinin öncelikle astrositom ile uyumlu olabileceği; ancak, ayırıcı tanıda demiyelinizan karakterli lezyonların düşünülmesi gerektiği belirtilmişti. Vaskülit ayırıcı tanısı için vaskülit belirteçleri (Antinükleer antikor, Sm antikor, antids-DNA, p-ANCA ve c-ANCA, U1RNP, SS-A, SS-B, Jo-1, antifosfolipid antikor) incelendi ve sonuçlar negatif bulundu. Lyme, sarkoidoz, HIV ve sifiliz tanısını destekleyen laboratuvar bulgusu izlenmedi. Lomber ponksiyon yapıldı, Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde protein: 204 mg/dl (15-45), IgG: 390 mg/L (5-60), IgG index: 0.9 (serum IgG: 15 gr/dl) değerleri dışında diğer değerlerin normal sınırlar içerisinde olduğu izlendi. Oligoklonal bant, kanda ve serumda negatifti. Tümör belirteçleri negatif olarak bulundu ve Torako-abdominal Bilgisayarlı Tomografisinde patoloji izlenmedi.

Tetkik sonuçlarına göre hastada öncelikli olarak demiyelinizan hastalık düşünülmesine rağmen, dış merkez radyoloji raporundaki astrositom tanısının dışlanması amacıyla lezyona biyopsi yapıldı. Hastanın biyopsi sonucu; histiyositten zengin, kronik

inflamatuar hücre infiltrasyonu ile uyumlu bulgular (kullanılan boyalar: CD68, S100, CD1a, NF) olarak değerlendirildi.



Resim 2: Servikal spinal T2 MRG'de C7 seviyesinden itibaren longitudinal, uzun, ödemli hiperintens lezyon (a), Torakal spinal MRG'de T7 seviyesine uzanan ödemli hiperintens lezyon (b)

Hastaya başvuru anından itibaren 10 gün süreyle 1 gr/gün pulse steroid uygulandı. Hastanın takibinin 3. haftasında başvuru sırasında istenmiş olan AQP4-IgG pozitif, anti-MOG antikor ise negatif olarak saptandı. Hastaya NMOSH tanısı konuldu. Pulse steroid tedavisi 10 güne tamamlanmasına rağmen, klinik düzelme olmaması nedeniyle hastaya beş kez güneşarı plazmaferez tedavisi uygulandı. Plazmaferez sonrası bilateral üst ekstremit motor kuvveti 4/5'e yükseldi fakat alt ekstremit motor kuvvetinde değişiklik izlenmedi. T4 duyu seviyesi ve glob vezikale devam ediyordu.

Uzun segment tutulumu, ağır nörolojik klinik, pulse steroid ve plazmaferez tedavilerine rağmen klinik düzelme görülmemesi nedeni ile endikasyon dışı form düzenlenerek hastaya Rituksimab tedavisi başlandı. Hastaya ilk gün 1000 mg/gün dozu takiben, on beş gün sonra 1000 mg/gün ikinci doz ve 6. ayında 1000 mg/gün üçüncü doz olacak şekilde Rituksimab tedavisi verildi.

Hasta kliniğimize yatışından itibaren pasif ve aktif fizik tedavi almasına rağmen, 6. ay takibinde paraparezisinde düzelme gözlenmedi. Hastanın 1 yıllık takibinde çift koltuk değneği ile mobilize

olabildiği; ancak idrar ve gaita inkontinansının devam ettiği gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Hastamız tümör gibi görüntü veren uzun segment longitudinal transvers miyelit tutulumu ile nadir görülen bir NMOSH olgusu idi. Tanı, Wingerchuk ve ark.'nın tanı kriterlerine göre en az 1 tane ana klinik kriter (Optik nörit, akut miyelit, area postrema sendromu, akut beyin sapı sendromu, tipik diensefalik MRG lezyonu ile smptomatik narkolepsi veya diensefalik klinik sendrom, tipik beyin lezyonu olan NMOSH semptomatik serebral sendrom), AQP4 pozitifliği ve diğer tanıların dışlanması ile tanı konmuştur. (3). NMOSH tanısı klinik, nöroradyolojik bulgular ve laboratuvar tetkikleri eşliğinde konulur (3). Sistemik lupus eritematozus, Sjögren, sarkoidoz, behçet, tüberküloz, paraneoplastik sendrom gibi bir çok hastalık NMOSH' u taklit edebilir (2). Hastanın tanısı klinik ve laboratuvar olarak NMOSH ile uyumlu olmasına rağmen radyolojik olarak spinal MRG'de lezyon boyutu oldukça büyüktü. Hastamızın atak öncesi enfeksiyon öyküsü belirtmemesine rağmen, NMOSH tanısında atak öncesi geçirilmiş enfeksiyon öyküsü sıklıkla bildirilmektedir (1). Wingerchuk ve ark.'nın, 2015 yılında tanımladığı NMOSH yeni tanı kriterlerinde, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların ve özellikle malignitenin dışlanması önerilmektedir (3). Hastanın öyküsünde NMOSH öncesi immün sistemi tetikleyici bir faktörün bulunmaması ve görüntüleme yöntemlerinde tipik lezyonların izlenmemesi nedeniyle malignitenin dışlanması amacıyla hastaya tanıya yönelik biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucunda malignite tanısını destekleyen atipik hücreler, vaskülit düşündürülen damar duvarı infiltrasyonu ve sarkoidoza spesifik granülom yapısı saptanmadı. Biyopsi sonucu, demiyelinizan hastalık ile uyumlu inflamasyonu destekler nitelikte bulundu.

Multipl skleroz (MS)'da spinal lezyonlar genellikle servikal bölgede izlenmekte olup, sıklıkla kısa segment, periferik ve aksiyel kesitlerde parsiyel özelliktedir (4). Spinal lezyonlar, idiopatik transvers miyelitte en sık torakal, MS'te servikal ve NMOSH'da serviko-torakal bölge yerleşim olarak izlenmektedir (4). Miyelopati olgularında T2 MRG'de kontrast tutulum paterni genellikle farklıdır. T2 MRG'de spondilolitik miyelopatiye transvers bant veya "pancake" benzeri, spinal kord sarkoidozunda lineer dorsal subpial, dural arteriovenöz (AV) fistülde kord çevresi venlerde, spinal kor infarktında "baykuş gözü" tarzında ve paraneoplastik miyelopatilerde diffüz rostrakaudal kontrastlanmalar sıklıkla görülür (5). NMOSH ve MS de halka şeklinde kontrastlanmalar izlenebilir; bu kontrastlanmalar, MS de daha halkasal ve NMOSH'da ise daha lens benzeri görünümde (6). NMOSH vakalarının %14'ünde 3 segmentten daha az spinal tutulum gözlemlenebilir (4). Bu nedenle kısa transvers miyelit izlenmesi, NMOSH tanısını dışlamaz. Hastamızda oldukça uzun segment spinal tutulum mevcut olması nedeniyle ayırıcı tanıda longitudinal transvers miyelit yapabilecek enfeksiyon, romatoid artrit, sarkoidoz, dural AV fistül, vaskülit gibi nedenler laboratuvar ve radyolojik olarak dışlanmıştır (7).

Görme muayenesinde patolojik bulgusu olmayan hastamıza orbita MRG yapılmadı ancak göz tutulumu ile giden NMOSH'da yağ baskılı T2 kesitlerde bilateral veya tek taraflı sinyal artışı, T1 ağırlıklı kesitlerde gadolinyum tutulumu izlenebilmektedir (8). NMOSH'da Beyin MRG sıklıkla bizim hastamızda olduğu gibi normal olmakla beraber, dorsal medulla, beyin sapı, serebellum, 4. ventrikül yüzeyinde ve derin beyaz cevherde, bilateral veya unilateral subkortikal, talamik, hipotalamik, korpus kallozum, serebral pedinkül veya internal kapsül içeren uzun kortikospinal T2 hiperintens lezyonlar saptanabilir (8).

AQP4-IgG, 2004 yılında keşfedilmiş ve NMOSH tanısında %99'un üzerinde özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (8). Ancak literatürde özellikle immünsüpresan tedavi alan hastalarda duyarlılığının %60-80 düzeyinde olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9). AQP4-IgG, %5 oranında yalnızca pozitiflik gösterebilmektedir (10). İlk atakta uzun segment tutulumu olan hastalarda AQP4-IgG pozitifliğinin saptanması relapsların habercisidir (11). AQP4-IgG negatif vakaların %50'sinde anti-MOG pozitif olarak saptanabilir (12). Literatürde anti-MOG pozitif hastaların, AQP4-IgG pozitif hastalara göre daha genç yaşta oldukları, daha iyi klinik seyir gösterdikleri ve atak sıklığının daha az olduğu belirtilmektedir (12).

ANA, Anti ds-DNA gibi organ spesifik olmayan otoantikorların pozitifliği; NMOSH hastalarının %15'inde saptanabilmektedir fakat bu pozitiflik eşlik eden diğer hastalıklar için tanısal değildir (9). Hastamızda ANA ve Anti ds-DNA değerleri negatif saptanmıştır.

NMOSH, agresif tedaviye rağmen sıklıkla kalıcı sekillere yol açabilmektedir. İlk basamak tedavi olarak önerilen 3-5 gün süreyle (Hastanın kliniğine göre süre uzatılabilir) yüksek doz intravenöz metilprednizolon (İVMP) tedavisidir. Steroide yanıtız ve hızlı ilerleyen olgularda plazmaferez önerilmektedir. NMOSH, kompleman aktivasyonu sonucu oluşan otoantikor aracılı bir hastalık olmasına rağmen tedavisinde, sistemik dolaşımdan hümorale bağışıklık yanıtı ürünlerinin uzaklaştırılmasını sağlayan plazmaferez yönteminden de sıklıkla yararlanılmaktadır (14). Hastamıza 10 gün süreyle uyguladığımız İVMP tedavisi sonrası klinik düzelme olmaması nedeniyle takip eden dönemde 5 kez gūnaşırı plazmaferez tedavisi uygulanmıştır. Bu tedaviler sonucunda hastanın üst ekstremit motor kuvveti 4/5'e yükselirken, alt ekstremit motor kuvvetinde değişiklik izlenmedi.

Uygulanan tedavilere klinik yanıtı sınırlı olması nedeni ile hastamıza rituksimab tedavisi başlandı. Rituksimab, bir anti CD-20 monoklonal antikorudur (14). Antikor ilişkili sitotoksosite ile periferik B hücrelerinin sayısını, 3 hafta içerisinde ölçülemeyecek seviyelere kadar düşürebilmektedir (8). Bazı çalışmalarda, Rituksimab tedavisinin plazmafereze göre uzun dönem remisyonda daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (14). Rituksimab sonrası ilk ay relapsları önlemek için eş zamanlı kortikosteroid tedavisi de önerilmektedir. Hastalık sonrası bir yıllık takipte hastada relaps izlenmemiştir (8).

Literatürde doğru endikasyonlarla uygulanmayan biyopsiler sonucu NMOSH hastalarında artmış morbidite ve komplikasyonlar bildiren çalışmalar mevcuttur (15). Bu nedenle, spinal kord biyopsisinin, özellikle laboratuvar bulguları ile kesin tanı konulamayan uzun segment spinal kord lezyonlarının ayırıcı tanısında kullanılmasını önermekteyiz. Hastanın lezyon boyutunun, NMOSH için nadir görülen uzunlukta olması nedeniyle bu olguyu sunmak istedik.

Çıkar Çatışması: Çalışmanın yazarları arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders-an update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):195-200.
2. Tuncel D, Özay E, Yücesan C, Aydın N. Nöromiyelitis Optika: Olgu Sunumu. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2008;14(3):200-3.
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-89.
4. Dumrikarnlert C, Siritho S, Chulapimphan P, Ngamsombat C, Satukijchai C, Prayoonwivat N. The characteristics of spinal imaging in different types of demyelinating diseases. *J Neurol Sci.* 2017;372:138-43. Doi: 10.1016/j.jns.2016.11.035.
5. Flanagan EP, Kaufmann TJ, Krecke KN, Aksamit AJ, Pittock SJ, Keegan BM et al. Discriminating long myelitis of neuromyelitis optica from sarcoidosis. *Ann Neurol.* 2016;79(3):437-47.
6. Zalewski NL, Morris PP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Guo Y, Pittock SJ, Krecke KN et al. Ring-enhancing spinal cord lesions in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(3):218-25.
7. Pekcevik Y, Mitchell CH, Mealy MA, Orman G, Lee IH, Newsome SD et al. Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. *Mult Scler.* 2016;22(3):302-11.
8. Flanagan EP, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(9):483.
9. Pittock SJ, Lennon VA, De Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 2008;65(1):78-83.
10. Pittock SJ, Lennon VA, Bakshi N, Shen L, McKeon A, Quach H et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71(11):1433-6.
11. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* 2006;59(3):566-9.

12. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012;79(12):1273-7.
13. Flanagan EP. Autoimmune myelopathies. In: Pittock S, Vincent A, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. 3rd ed. 133: 327 Elsevier. 2016:327-51.
14. Bourre B, Lefaucheur R, Girault C. Treatment of NMO relapse in the elderly: rituximab when plasma exchange fails? *Acta Neurol Belg*. 2013;113(3):335-6.
15. Ringelstein M, Metz I, Ruprecht K, Koch A, Rappold J, Ingwersen J et al. Contribution of spinal cord biopsy to diagnosis of aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2014;20(7):882-8.