

## Miyastenia gravis hastalarında MSS demiyelinizan hastalığı varlığı

**Özet**—Miyastenia gravisli (MG) hastalarda artmış multipl skleroz (MS) insidansı bildirilmiştir. İkiyüzondört MG hastasının kayıtlarını derledik. MSS demiyelinizan hastalığı (MSSDH) 5 hastada vardı (%2.3). MSSDH daima MG tanısından sonra meydana gelmişti. Miyelit (rekürren miyelit dahil) en sık MSSDH manifestasyonuydu. Tüm hastaların antinükleer antikorları vardı. MSSDH MG hastalarında daha sık meydana gelmektedir ve bu timektomi dahil olmak üzere immun-modülasyon yapan tedavilerle ilişkili olabilir.

NEUROLOGY 2006;67:881-883

Marc Gotkine, MBSS; Yakov Felling, MD ve Oded Abramsky, MD, PhD

Miyastenia Gravis (MG) için hastalık-modifiye edici tedavi opsiyonları arasında timektomi ve immunsupresanlar yer almaktadır. Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve multipl skleroz (MS) net etyolojinin bilinmediği MSS demiyelinizan hastalıklarıdır (MSSDH).<sup>1</sup> ADEM'in ayrı bir hastalık mı olduğu yoksa MS spektrumunun bir parçası mı olduğu bilinmemektedir ve bu hastalıkların tanımı halen sendromiktir. Her iki durumda da, immunjenik bir ajana çevresel maruziyet olarak veya olmadan immun-aracılıklı patogeneze rol oynamaktadır. Akut miyelit (AM) MSS spesifik MSSDH spektrumunun bir parçasını oluşturabilen veya sistemik lupus eritomatozus (SLE) gibi sistemik bir hastalığın manifestasyonu olabilen nöroinflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1</sup>

Her ne kadar MG ve MS tesadüfi ilişki ile beklenenden daha yüksek oranlarda görülse de<sup>2</sup> ve olgu bildirimleri AM ve MG ilişkisini tanımlasa da<sup>3,4</sup> MG ve MSSDH ilişkisiyle ilgili bilgiler eksiktir. Biz özellikle MSSDH varlığını araştırarak tüm MG hastalarının verilerini değerlendirdik.

**Metodlar.** 1982 ve 2004 tarihleri arasında doğrulanmış MG tanısı ile yatırılmış hastaların kayıtlarını inceledik. MG sensoryal bulguların yokluğunda dalgalanan kas güçsüzlüğü ile şunlardan iki veya daha fazlası ile konuldu: serum asetil kolin reseptör (AChR) antikorları saptanması, pozitif elektrofizyoloji, asetilkolinesteraz inhibitörlerine yanıt. Tüm hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme ve patolojik verileri değerlendirildi ve MSSDH araştırıldı.

Bu makale ile ilgili ek materyal *Neurology* web sitesinden bulunabilir. Bu makale için bağlantıyı bulmak için [www.neurology.org](http://www.neurology.org) adresine gidiniz ve 12 Eylül sayısını için içindekiler listesini açınız.

Nöroloji (M.G., O.A.) ve Patoloji (Y.F.) Bölümleri, Agnes Ginges İnsan Nörojenetik Merkezi, Hadassah Üniversite Hastanesi, Jerusalem, İsrail.

Açıklama: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedirler.

16 aralık 2005 tarihinde ulaştı. Son halinde 26 Nisan 2006 tarihinde kabul edildi.

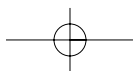
İletişim ve baskı istekleri için Dr. Marc Gotkine, Department of Neurology, Hadassah University Hospital, POB 12000, Jerusalem 91120, İsrail; e-mail: marclana@012.net.il

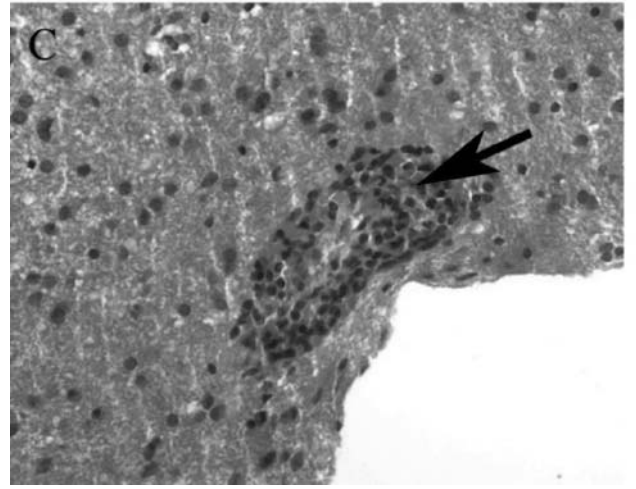
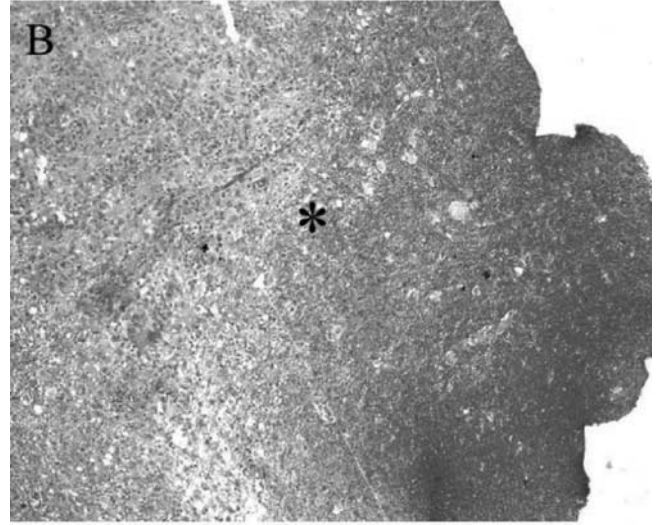
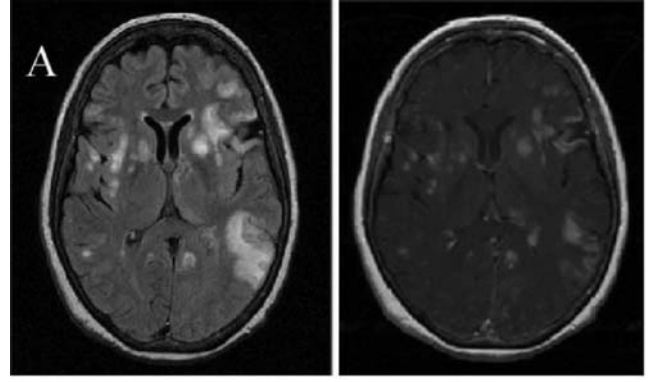
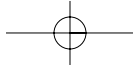
**Sonuçlar.** MSSDH MG tanısı ile yatırılan 214 hastadan beşinde mevcuttu ( [www.neurology.org](http://www.neurology.org) adresindeki *Neurology* internet sitesindeki tablo E-1).

Hasta 1'e ciddi okülobulber, ekstremitte ve bir kaç sefer entübasyon gerektiren respiratuvar kas tutulumu ile 10 yaşında MG tanısı almıştı. Edrofonyum testi pozitif ve yüksek serum AChR antikorları titrelere saptanmıştı. Pridostigmin, steroidler ve azatioprin ile tedavi edilmişti ve 12 yaşında timektomiyi takiben 13 yaşında tam düzelme görülmüştü ve tüm ilaçları kesilmişti.<sup>26</sup> Yaşına kadar asemptomatikti ki bu yaşta tüm 4 ekstremitte paresteziler, jeneralize hiperrefleksi ve bilateral Babinski bulgusu ile prezente oldu. Eşlik eden güçsüzlük veya sfinkter bozukluğu yoktu. MRG C4-C6 arasında T2 hiperintens sinyal gösterdi. BOS analizleri normaldi ve antinükleer antikorlar (ANAs) mevcuttu (3+/4). IV metilprednizolon ile tedavi edildi ve tam düzelme görüldü. Beyin MR incelemesi normaldi. Klinik bulguları steroid tedavisi sonrasında tam olarak düzeldi. İki yıl sonra 24 saat içinde üriner retansiyon ile beraber paraplejiye progrese olan hızla ilerleyen alt ekstremitte güçsüzlüğü oldu. Klonus, bilateral Babinski bulgusu ve T6'da seviye veren duyu kusuru oldu. BOS analizleri artmış protein (231 mg/L) gösterdi ve mikst pleositozu vardı. Spinal MRG intramedüller ödem ile beraber C2-T10 arasında uzanım gösteren artmış T2 sinyali gösterdi ki bu ciddi longitudinal miyeliti işaret etmekteydi (şekil 1). Yüksek doz steroid tedavisi ve plazmaferez uygulandı ama 1 yıl sonrasında tekerlekli sandalyeye bağımlıydı. SLE düşündürülen başka bulgusu yoktu ve öncesinde infeksiyon yoktu.

Hasta 2'ye 71 yaşında okülobulber bulgular, pozitif edrofonyum testi ve serum AChR antikorlarına dayanarak MG tanısı konulmuştu. Pridostigmin, oral steroidler ve azatioprin ile tedavi sonrasında 1 yıl içinde tüm semptomları geriledi. Yetmişüç yaşında, 4 gün içinde ilerleyen konuşma güçlüğü ve sol taraf güçsüzlüğü ile prezente oldu. Muayenede global afazi, sol hemiparezi ve bilateral Babinski bulgusu vardı. Kötüleşme takip eden hafta içinde stupora kadar ilerledi. Beyin MR incelemesi bilateral gri ve ak maddeyi tutan hemorajik komponenti ve kontrast tutulumu olan T2'de hiperintens lezyonlar gösterdiler (şekil 2A). Beyin biopsisi numunesinde ADEM ile uyumlu demiyelinizasyon alanları, hemoraji ve perivasküler inflamasyon görüldü (şekil 2, B ve C). Hasta hızla kötüleşti ve öldü. Aile postmortem incelemeyi reddetti.

Hasta 3'e 23 yaşında tipik oküler, bulber ve ekstremitte güçsüzlüğü ve pozitif serum AChR antikorları ve elektrofizyoloji ile MG tanısı konulmuştu. Timektomi ve pridostigmin, steroidler ve azatioprin ile tedavi sonrasında 1 yıl içinde miyastenik semptomlarında tam düzelme meydana gelmişti. Kırkbir yaşında hastanın ense ağrısı, üst ve alt ekstremitte güçsüzlüğü ve üriner yetiştirme



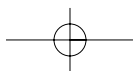


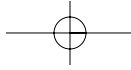
Şekil 1. Hasta 1’de akut longitudinal myelitin görüntülenmesi. Spinal sagittal T2 ağırlıklı MR incelemesi C2-T7 arasında kord genişleme- si ile beraber yüksek sinyal değişikliği göstermekte.

Şekil 2. Hasta 2’de akut demiyelinizan ensefalomyelitin görüntüle- me ve patolojik özellikleri. (A). FLAIR Transvers beyin MR incele- mesi (sol) gadolinium injeksiyonu sonrası T1-ağırlıklı MR incele- mesinde kontrast tutulumu gösteren ak ve gri maddeyi etkileyen bi- lateral kortikal ve subkortikal yüksek sinyal değişikliği alanları (sağ). (B) subkortikal ak madde myelin için boyanmış. Yoğun mavi boyanan (iyi miyelinli) alandan az boyanan (demyelinize) alana geçiş görülmekte (asteriks). Luxol fast blue-periyodik asid-Schiff boyası, son magnifikasyon  $\times 100$ . (C) Perivasküler mononükleer in- filtrat subkortikal ak maddede görünmekte. Hematoksilen ve eozin boyası, son magnifikasyon  $\times 400$ .

memesi oldu. Muayenede jeneralize hiperrefleksi, bilateral Babinski bulgusunun eşlik ettiği ılımlı kuadriparezi ve servikal bölgede seviye veren duyu kusuru saptandı. Steroid tedavisini klinik düzelme izledi. Bir yıl sonrasında hasta akut servikal miyelopati klinik bulguları ile yine hospitalize edildi ki bunlar steroid tedavisi sonrasında geriledi.

Hasta 4, 24 yaşında 1935 yılında dalgalanan diplopi ve ekstremitelerde güçsüzlüğü ile prezente oldu. Kırkaltı yaşında pridostigmin almaya başladı ve semptomatik fayda gördü. Altmışaltı yaşında hasta diplopide kötüleşme yaşadı ve serumda AChR antikollarının saptanması sırasında oral steroid tedavisi tam klinik düzel-





me sağladı ve sonrasında steroidler kesildi. Seksen yaşında hasta akut yürümede instabilite nedeniyle incelendi. Muayenede simetrik paraparezi, alt ekstremitede refleks kaybı, yanıtız taban derisi ve alt ekstremitede ciddi vibrasyon ve propioseptif kayıp ile beraber yüksek torasik düzeyde seviye veren duyu kusuru ve belirgin duysal ataksi saptandı. Sistemik ve metabolik incelemeler (sifiliz ve B12 düzeyi dahil) normaldi. Spinal MRG semptomları açıklamada yetersiz kalan ılımlı dejeneratif değişiklikler gösterdi, spinal kord lezyonu görülmedi. BOS'da oligoklonal bantlar pozitif ve vizüel uyandırılmış potansiyeller solda uzamıştı.

Hasta 5'e 14 yaşında serum AChR antikoru ile beraber okülobulber MG tanısı konuldu. Timektomi ve steroid tedavisini farmakolojik remisyona izledi. Yirmüç yaşında akut bilateral güçsüzlük ve üriner retansiyon ile beraber akut miyelit klinik ve görüntüleme bulguları oldu ve bunlar yüksek doz steroid tedavisi sonrasında geriledi.

**Tartışma.** ADEM ve AM'nin ayrı nozolojik antiteler mi yoksa MS spektrumunun bir parçası olarak mı düşünülmesi gerektiğiyle ilişkili tartışmalar devam etmektedir.<sup>5</sup>

Her ne kadar bu hastalıkların net insidansı bilinmese de MS'e kıyasla daha nadirdirler.<sup>5</sup> Daha önceki bir çalışma MG hastalarında beklenenden daha yüksek bir MS insidansı göstermiştir.<sup>2</sup> Şaşırtıcı bir şekilde, verilerimiz daha nadir MSSDH paternlerinin (MS dışındaki paternlerin) MG hastalarında daha sık var olduğunu göstermektedir. İkiyüzondört hastadan beşinin (%2.3) MSSDH olduğunu bulduk, ancak sadece hasta 3 ve 4'ün mekanda ve zamanda disseminasyonu vardı. Bu bir yana, hiçbirinin tipik MS'i yoktu ve bu anlamda "daha iyi açıklama" bulunmaması maddesi önemlidir.<sup>6</sup>

Her ne kadar hasta 2'deki ADEM tesadüfi bir ilişki olabilse de ve hasta 4'üm miyelopatisi için ayırıcı tanı tartışılabilirse de, Hasta 1, 3 ve 5'in bulguları nispeten homojendi, hepsi timektomiden geçmişti, belirgin yüksek ANA değerleri vardı ve miyelit veya rekürren miyelit ile başvurmuşlardı. Her ne kadar ANA MG'de var olabilirse<sup>7</sup> de, MG remisyonu sırasında saptanmaları aktif MSS hastalığı ile bir ilişkiyi akla getirmektedir. Bu hastalardaki ANA bulgusu SLE'nin früst bir formunu yansıtıyor olabileceklerini akla getirmektedir. Hasta 1'deki longitudinal kord tutulumu SLE-ilişkili AM için karakteristiktir.<sup>8</sup> Timektomi son-

rası AM'si olan iki MG hastası bildirilmiştir ve ikisinin de ANA'sı pozitifdir.<sup>3,4</sup> Aslında timektomi ANA ve SLE dahil olmak üzere çeşitli immün anomaliler ile ilişkilidir ve hastalarımızın bazılarında bir faktör olmuş olabilir. Daha uygun olarak, erişkin farelerde timektomi deneysel allerjik ensefalomyelitte muhtemelen CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regülatör T hücreleri üretiminde başarısızlığa bağlı olarak myelin bazik proteinin oral verilmesi ile indüklenen toleransı ortadan kaldırmaktadır.<sup>9</sup> Biz timektomili MG hastalarımızda MSSDH'nın benzer mekanizmalar ile self-toleransta yıkımı yansıttığını ileri sürüyoruz. Hastalarımızda, MSSDH daima MG tedavisi başlanmasından sonra ortaya çıkmıştır ki bu immün modülatuar tedavilerin bir rolü olabileceğine işaret etmektedir.

Her ne kadar MSSDH ve MG beraberliği nadir ise de, yanlışlıkla MG'ye atfedilebilecek semptomların örtüşmesi göz önünde bulundurulduğunda bu beraberlik yeterince tanınmayabilir.

### Kaynaklar

1. Tselis AC, Lisak RP. Acute disseminated encephalomyelitis and isolated central nervous system demyelinating syndromes. *Curr Opin Neurol* 1995;8:227-229.
2. Isbister CM, Mackenzie PJ, Anderson D, Wade NK, Oger J. Cooccurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia. *Mult Scler* 2003;9: 550-553.
3. Goldman M, Herode A, Borenstein S, Zanen A. Optic neuritis, transverse myelitis, and anti-DNA antibodies nine years after thymectomy for myasthenia gravis. *Arthritis Rheum* 1984;27:701-703.
4. Lindsey JW, Albers GW, Steinman L. Recurrent transverse myelitis, myasthenia gravis, and autoantibodies. *Ann Neurol* 1992;32:407-409.
5. Hartung HP, Grossman RI. ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum? *Neurology* 2001;56:1257-1260.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
7. Gerli R, Paganelli R, Cossarizza A, et al. Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 865-872.
8. Krishnan AV, Halmagyi GM. Acute transverse myelitis in SLE. *Neurology* 2004;62:2087.
9. Song F, Gienapp IE, Shawler T, Guan Z, Whitacre CC. The thymus plays a role in oral tolerance induction in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann NY Acad Sci* 2004;1029:402-404.

