

NÖROMİYELITİS OPTİKA

NEUROMYELITIS OPTICA

H. Nalan GÜNEŞ, MD; ¹Burcu Gökçe ÇAKAL, MD¹; Tahir Kurtuluş YOLDAŞ, MD¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

Geliş tarihi: 16/10/2014

Kabul tarihi: 06/11/2014

Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

ÖZ

Nöromiyelitis optika (NMO) sinir sisteminde optik sinirlerin ve spinal kordun tutulumu ile karakterize idiyo patik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır. Astrosit ayak çıkıntılarında bulunan bir su kanalı proteini olan aquaporin-4'e (AQP-4) karşı gelişen antikörlara bağılı meydana gelir. Seyirleri, prognozları ve tedavi yöntemlerinin farklı olması nedeni ile, NMO'yu multipl sklerozdan (MS) ve diğler demiyelinizan hastalıklardan ayırt etmek önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Nöromiyelitis optika, aquaporin-4 antikörları, multipl skleroz.*

ABSTRACT

Neuromyelitis optica (NMO) is an idiopathic inflammatory demyelinating disease characterized by involvement of the optic nerves and spinal cord. It is caused by antibodies that attack a protein water channel aquaporin-4 (AQP-4) in astrocytic foot processes. It is important to distinguish NMO from other demyelinating diseases and multiple sclerosis (MS) because they have different course, prognosis and management.

Key Words: *Neuromyelitis optica, aquaporin-4 antibodies, multiple sclerosis.*

Nöromiyelitis optika (NMO), öncelikli olarak optik sinir ve spinal kordun tutulduğu, sıklıkla ataklarla seyreden ve bu atakların sonucunda ciddi özür lülük oluşturan santral sinir sisteminin (SSS) nadir görülen inflamatuvar bir hastalığıdır. Önceleri multipl sklerozun (MS) daha kötü seyirli bir tipi olarak kabul edilen NMO'nun günümüzde farklı klinik, laboratuvar, immünolojik ve patolojik özellikleri olduğu anlaşılmıştır. Spesifitesi oldukça yüksek bir antikörl olan NMO-IgG'nin 2004 yılında tanımlanması, NMO ve NMO spektrumu içerisinde yer alan hastalıkların MS'den ayırımına katkı sağlamıştır.

Yazışma adresi / Correspondence Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE.

Tel: 0312 595 30 00

e-mail: gokcegunes@yahoo.com,

TARİHÇE

Literatürde ilk tanımlanan olgu, 1844 yılında Giovanni Battista Pecotta tarafından tanımlanmıştır. Bu olgu 42 yaşında bir erkek hasta olup, eş zamanlı ortaya çıkan ve tamamen düzelme gösteren bilateral amarozis ve servikal miyelit olgusudur. 1850 yılında Cristopher Mercer Durrant ve 1862 yılında Jacop Augustos Lockhart tarafından benzer özellikte olgular bildirilmiştir. Devic ve öğrencisi Gault 1884 yılında 17 hastalık bir vaka serisi ile literatürde ilk defa 'akut optik nöromiyelit' terimini kullanmış ve hastalığın klinik özelliklerini tanımlamışlardır. İstanbullu bir hekim olan Pepo Akşiyote 1907 yılında yaptığı bir vaka sunumunda bilateral optik nörit, paraparezi ve sfinkter bozukluğu olan 25 yaşında bir hasta tanımlamış ve ilk defa NMO eponimi olarak Devic Hastalığı terimini önermiştir (1,2).

AQUAPORİN-4 (AQP-4) ve NMO PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Aquaporin-4, beyinde su dengesinin sağlanmasından sorumlu bir su kanalı proteindir. Dolaşımda bulunan AQP-4 spesifik IgG, SSS'ye girdikten sonra astrositlerin ayaksız uzantılarında bulunan AQP-4'e bağlanır. Bu bağlanma klasik yol üzerinden kompleman sistemini aktive ederek C5b-C9 kompleksinin astrosit hücre plazma membranında birikimine neden olur. Kompleman bileşenleri periferik lökositleri, özellikle nötrofil ve eozinofilleri, lezyon bölgesine çeker ve lökositlerin degranülasyonu astrosit ölümüne neden olur. Ölen astrositlerden ve aktive lökositlerden salınan kemokinler makrofajları çeker ve bu durum oligodendrositler ile nöronların ölümüne neden olur. Mikroglialer ve reaktif astrositler lezyon bölgesinde glial skar oluşturur (4,5,6) .

Monofazik NMO'nun erkek ve kadında görülme oranları eşit iken, tekrarlayan hastalık durumunda bu oran kadınlarda daha fazladır. Çocukluk çağından genç erişkinlik dönemine kadar, hatta 5. dekada kadar, her yaşta görülebilir. Ortalama görülme yaşı 30 yaş civarındadır (6,7,8). Hastaların çoğunluğunda tekrar-

layan tablo (%80-90) görülürken monofazik durum çok daha az sıklıkta (%10- 20) görülmektedir (6,7). Klinik bulgular optik sinir ve/ veya spinal kord tutulumunu içermektedir. NMO'nun doğal seyrinde motor, duyuşsal, görme, barsak ve mesane fonksiyonlarında kademeli bir bozulma ile karakterizedir. Tekrarlayan hastalık durumunda hastaların %23'ünde, monofazik durumda hastaların % 30'unda, öncesinde geçirilmiş bir viral enfeksiyondan söz edilmektedir (6,7,9).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Optik Nörit

NMO'daki görme kaybı MS'de görülene kıyasla çok daha ağırdır. İki taraflı eş zamanlı veya birbirini izleyen optik nörit atakları daha çok NMO'yu düşündürür. Optik nöritin klinik özelliklerini içeren ağrı, görme kaybının şekli ve diğer muayene bulgularına bakıldığında görme keskinliği dışında MS ile birlikte görülen optik nörit ataklarından farklı değildir. Tekrarlayan NMO hastalarının %60'ında, monofazik olanlarınsa %22'sinde en azından bir gözde körlük gelişebilir. Optik sinirin merkezinde demyelinizasyon, nekroz ve kaviteasyon görülebilir. Görme alanı testinde tipik olarak santral skotom vardır. Bunun yanı sıra renkli görmede bozulma ve parasantral skotomlar da görülebilir. Optik kiazma ve optik traktus etkilendiğinde bitemporal veya homonim hemianopsiye neden olan görme alanı defektleri ile karşılaşılır (15). Optik koherans tomografide retina lif tabakasındaki incelleme aksonal hasarın bir göstergesidir (6,7,9,10,11,12).

Miyelit

Miyelit, paraparezi veya tetraparezi şeklinde görülen tam bir transvers miyelit kliniğinin görüldüğü spinal kord tutulumu şeklindedir. Miyelit kliniğine simetrik duyuşsal kayıp ve sfinkter fonksiyonlarında bozulma eşlik eder. Radiküler ağrı, paroksizmal tonik spazmlar ve Lhermitte işareti tekrarlayan olgularda sık görülür iken, monofazik NMO'da yoktur veya çok nadir görülür. Bulantı ve dirençli hıçkırık tekrarlayan NMO

hastalarında medüller tutulumun genişlemesi ile ilişkilidir (6,7,9).

Beyin Tutulumu

Bulantı ve dirençli hıçkırığa ek olarak beyin sapı tutulumunu gösteren diğer bulgular kusma, vertigo, işitme kaybı, fasiyal güçsüzlük, diplopi, pitoz ve nistagmudur. Medüller bölgedeki solunum kontrolünden sorumlu nöromusküler bölgenin tutulumunda ise santral solunum yetmezliği ve ölüm görülebilir (6,7,9,13,14). Beyin sapı tutulumu ile ilişkili olarak göz hareket anormallikleri olabilir. Bunlar aşağı veya yukarı vuran nistagmus ya da horizontal torsiyonel nistagmudur. Opsoklonus, Webino sendromu (wall eyed bilateral internükleer oftalmopleji) ve ossilopsi görülebilir (15). Optik sinir, beyin sapı ve spinal kord tutulumunun dışında %15 olguda ensefalopati, kognitif bozulma ve hipotalamik fonksiyon bozukluğu görülebilir (6,7). Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) ile ilişkili olarak konfüzyon ve depresyon kliniği görülebilir.

TANI KRİTERLERİ

NMO'nun erken ve kesin tanısının konulması önemlidir çünkü NMO olarak kabul edilen hastaların prognozu, MS'e göre çok daha kötüdür ve tedavi yaklaşımları da birbirinden farklıdır. 1999 yılında Wingerchuk ve arkadaşları tarafından NMO tanısında kullanılacak bazı kriterler önerilmiştir. Buna göre, NMO tanısı koymak için mutlak kriterler arasında 1. optik nörit; 2. transvers miyelit; 3. hastada başka SSS tutulum bulgusu bulunmaması yer alırken, major kriterler arasında 1. beyin MRG incelemesinin normal bulunması; 2. spinal MRG incelemesinde 3 segmenti aşan geniş lezyon bulunması; 3. BOS'ta en az 50 lökosit veya en az 5 nötrofil bulunması, minör kriterler arasında da 1. bilateral optik nörit; 2. ağır optik nörit (bir gözde kalıcı görme kusurunun <0.1 düzeyinde olması); 3. en az bir ekstremitede ağır kalıcı zaaf bulunması yer almaktadır. NMO tanısının konulması için yazarlar

3 mutlak kriterin tamamının bulunmasının yanısıra major kriterlerden birinin veya minör kriterlerden ikisinin daha bulunması gerektiğini öne sürmüşlerdir (7,14) (Tablo 1).

NMO TANI KRİTERLERİ (1999)

Kesin kriterler

- 1-Optik nörit
- 2-Transvers miyelit
- 3-Optik sinir ve spinal kord tutulumu dışında SSS' nin diğer bölgelerine ait herhangi bir bulgu olmaması

Major destekleyici kriterler

- 1-Hastalığın başlangıcında beyin MRG incelemesinin normal bulunması (normal veya MS'in radyolojik kriterlerini karşılamaması)
- 2-Spinal kord MRG'de T2 ağırlıklı (T2A) kesitlerde 3 vertebra segmentinden daha uzun bir segment boyunca sinyal anormalliğinin bulunması

- 3-BOS'ta pleositoz varlığı

Minör destekleyici kriterler

- 1-Bilateral optik nörit
- 2-Ağır optik nörit (bir gözde kalıcı görme kusurunun <0.1 düzeyinde olması)
- 3-En az bir ekstremitede ağır kalıcı zaaf bulunması

Wingerchuk ve arkadaşları tarafından bu tanı kriterleri tekrar gözden geçirilmiş ve 2006 yılında yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bu yeni kriterlerin tanımlanma nedenlerinden biri de bazı MS hastalarının parsiyel miyelit veya optik nörit atakları sırasında beyin MRG bulgularının normal olması ve böyle bir durumda MS'in erken dönemlerindeki tablonun NMO kriterlerini karşılamasıdır. NMO-IgG antikoruna hedefi AQP-4 olan bir antikor olup NMO hastalarında özgüllüğü % 90 oranında olan iyi bir biyobelirteçdir. NMO- IgG' nin (+) olması uzun ve geniş bir myelit atağını takiben NMO gelişecek olmasını ve relapsı öngörebilir. Bu nedenle de yeni tanı kriterleri tanımlanır iken NMO-IgG antikorunun (+) liği de tanı kri-

terleri arasında yer almıştır. Bu yeni tanı kriterlerine göre, kesin NMO tanısını koyabilmek için bulunması zorunlu olan mutlak kriterler 1. optik nörit 2. transvers miyelit ve aşağıdakilerden en az ikisinin olması, 1. üç spinal segmenti aşan geniş spinal lezyon; 2. beyin MRG incelemesinin MS için atipik olması, 3. NMO IgG pozitifliğidir (14). Bu kriterleri kısmen dolduran hastalar ise NMO spektrumu olarak adlandırılmaktadır.

RADYOLOJİK BULGULAR

NMO' da görülen optik nöritte, konvansiyonel MRG'de T2A görüntülerde sinyal artışı ve optik sinirde genişleme görülür. Yağ baskılı short tau inversion recovery (STIR) sekanslar optik sinirin değerlendirilmesi için çok daha uygun bir yöntemdir. STIR sekanslarda T2 ağırlıklı görüntülerde akut optik nörit döneminde % 84, remisyonda ise % 20 oranında sinyal artışı saptanmaktadır (6,15). Kan-beyin bariyerinin bozulması nedeni ile gadolinyum (Gd) kontrastlı T1 spin eko sekanslarda kontrast tutulumu saptanmaktadır. Bu kontrast tutulumu, akut optik nörit esnasında % 94 oranında sensitif bir bulgudur. MS'e göre çok daha yaygın bir tutulum görülür. Genellikle bilateral ve optik traktus ile optik kiazmaya kadar da uzanım gösterir. Küba' da uzun süreli takipli NMO hastaları ile yapılan bir çalışmada optik sinirde Gd tutulumu %32, 5 oranında saptanmıştır (6,17). Spinal kord lezyonları üç veya daha fazla vertebra segmentleri boyunca uzanır ve NMO'nun tanısı için en güvenilir bulgudur (6,14). Lezyonlar daha çok servikal ve torakal spinal kordda, kordun santralinde yerleşim gösteren, gri cevheri tutan, T2A sekanslarda hiperintens, T1'de ise hipointens görünümdeki lezyonlardır (18,6). Servikal kord lezyonları alt medüller bölgeye uzanım gösterebilir. Akut spinal kord lezyonlarında etkilenen bölgede ödem ve Gd tutulumu görülür. Bu bulgu relapsı takiben günlerce veya aylarca saptanabilir. Bu ödem görünümü nedeni ile malign spinal kord tümörü olarak yanlış tanı konulabilir. Spinal

kord biyopsisi yapıldığında bu lezyonlarda, akut demiyelinizasyon, akut nekroz, kavitasyon ve makrojaj infiltrasyonu görülür (19,20,6). Bunun yanısıra relapsların çok erken döneminde veya rezidüel atrofik dönemde spinal kord normal görünümde olabilir veya küçük boyutta lezyonlar görülebilir (14). Longitudinal olarak yaygın transvers miyelitli (longitudinally extensive transverse myelitis=LETM) NMO olguları ile yapılan bir çalışmada yüksek doz metilprednizolon ile tedaviyi takiben lezyonlardaki Gd tutulumunun kaybolduğu ve remisyon süresince de lezyonların görülmediği saptanmıştır. NMO' nun erken dönemlerinde spinal arter iskemisine benzer bulgular da saptanabilir (20). Normal beyin MRG lezyonları NMO 'nun başlangıç döneminde hastaların % 55-84 ' ünde görülebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise serebral beyaz cevher lezyonları gelişebilir (7, 21). Seri tarama çalışmalarında hastaların % 84' ünde beyinde MRI lezyonları saptanabilir (5,13,17). NMO' nun tipik beyin lezyonları AQP4 ekspresyonunun yüksek miktarda olduğu hipotalamus, beyin sapı ve ependimal hücrelerde görülür. Ventriküler tutulum lateral ventrikülden ziyade aqueductus sylvius, 4. ventrikül ve 3. ventrikül çevresinde görülür. Korpus kallozum tutulumu zaman zaman görülebilir. Ancak NMO'nun karakteristik lezyonları periventriküler ve hipotalamik bölgede görülür (5,13). Çocukluk çağında görülen NMO' da beyin lezyonları daha yaygın olup ağırlıklı olarak periventriküler bölge tutulumu görülmektedir (22). Lezyonların çoğu asemptomatik ve nonspesifik lezyonlardır. Beyin MRG lezyonları hastaların % 60'ında bildirilmiştir ve bunların % 10'u MS için Barkhof kriterlerini karşılayan lezyonlardır (13). Semptomatik beyin lezyonları NMO için dışlama kriteridir (6). Ancak Vernant ve arkadaşları tarafından, inferior hipotalamus ve hipofizdeki MRG lezyonları ile birlikte endokrinopatiler tanımlanmıştır. Poppe ve arkadaşları tarafından da hipotalamus tutulumuna bağlı olarak hipotalamik fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (13).

BOS BULGULARI

NMO'lu hastaların çoğunda BOS anormallığı saptanır. Hastaların %14 ila %79'unda monosit ve lenfositleri içeren pleositoz vardır. BOS'ta pleositoz görülür. Ağırlıklı olarak da nötrofil ve eozinofiller bulunur. BOS hücre miktarı 50 hücre/ μ l'den daha fazladır (7,13). Optik nöritli hastalar ile karşılaştırıldığında LETM'li hastalarda pleositoz çok daha fazladır. Olguların % 46 ila %75'inde protein seviyelerinde artış saptanır (22,6). Oligoklonal bantların sıklığı %20 ila %30 oranındadır. NMO'da geçici oligoklonal bant pozitifliği görülebilir (23,7,13). Nörofilamanlar, aksonal hasarı takiben salınırlar. NMO'da nörofilaman hafif zincir seviyeleri BOS'ta yüksektir ve glial fibriler asidik protein (GFAP), BOS'ta belirgin oranda yüksek saptanır (6).

TEDAVİ

Akut atakların tedavisi için önerilen 5 gün yüksek doz intravenöz metilprednizolon (1000mg/gün) tedavisidir. Takiben kademeli olarak azaltıp kesilecek biçimde oral prednizolon tedavisi verilebilir. Ancak steroid tedavisine rağmen ilerleyen veya yeteri kadar düzelme göstermeyen hastalarda plazma değişimi denenebilir.

Atak önleyici tedavilerde ise, NMO için optimal önleyici tedavi ile ilgili bilgiler sınırlı olup bu konuda yapılmış randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Tedaviler daha çok gözleme dayalıdır. MS tedavisinde kullanılan immünmodulator tedavilerin NMO ataklarını önlemede efektif olmadığı düşünülmektedir. Literatürde intravenöz immünglobulin (IVIg) tedavisi ile ilgili olarak birkaç destekleyici veri bulunmaktadır. İmmünsupresif tedaviler de atak önleyici tedaviler olarak tercih edilebilir. İlk sıra tedavi olarak azatioprin (2,5-3 mg/kg/gün) ile kombine olarak oral steroid (1mg/kg/gün) tedavisi vermek ve azatioprin tam olarak etkin olduktan sonra 2-3 ay içerisinde steroidi azaltarak kesmektir. Optimum tedavi süresi bilinmemektedir. Öneri-

len bir diğer tedavi ise ilk sıra tedavilerden ritüksimab'dır. Ancak tedavinin süresi net değildir. İlk sıra tedaviler etkin olmadığında veya steroid bağımlılığı geliştiğinde siklofosamid, mitoksantron veya mifofenolat mofetil farklı immünsupresif tedaviler ikinci sıra tedavi olarak düşünülebilir. Diğer etkin ilaçlar ise IVIg ve metotreksattır (6,23).

KAYNAKLAR

- 1)Jarius, S. and B. Wildemann, 'Noteomielite' accompanied by acute amaurosis (1844). An early case of neuromiyelitis optica. J Neurol Sci 2012; 313: 182-4.
- 2)Jarius, S. and B. Wildemann, The history of neuromiyelitis optica. J. Neuroinflammation 2013; 10: 8.
- 3)Jarius, S. and B. Wildemann, An early case of neuromiyelitis optica: On a forgotten report by Jakob Lockhart Clarke, FRS. Mult Scler 2011; 17: 1384-6.
- 4)Papadopoulos, M.C. and A.S. Verkman, Aquaporin water channels in the nervous system. Nat Rev Neurosci 2013; 14: 265-77.
- 5)Pittock, S.J., et al., Neuromiyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. Arch Neurol 2006; 63: 964-8.
- 6)J. Sellner, M. Boggild, M. Clanet, R.Q. Hintzen, Z. Illes, X. Montalban, R.A. DuPasquier, C. H. Polman, P. S. Sorensen and B. Hemmer. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromiyelitis optica European Journal of Neurology 2010; 17: 1019-1032.
- 7)Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromiyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 1999; 53: 1107-1114.
- 8)Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, et al. Neuromiyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. Neurology 2008; 70: 344-352.
- 9)Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromiyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. Neurology 2003; 60: 848-853.
- 10)Merle H, Olindo S, Bonnan M, et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromiyelitis optica. Ophthalmology 2007; 114: 810-815.

- 11)de Seze J, Blanc F, Jeanjean L, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. ArchNeurol 2008; 65: 920–923.
- 12)Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. Neurology 2009; 72: 1077–1082.
- 13)Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. Arch Neurol 2006; 63: 390–396.
- 14)Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006; 66: 1485–1489.
- 15)Neuromyelitis Optica. Mark J. Morrow, MD, Dean Wingerchuk, MD, MSc, FRCP(C)
- 16)Magaña SM, Matiello M, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, Shuster E, Kantarci OH, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2009; 72: 712–717.
- 17)Cabrera-Gomez JA, Quevedo-Sotolongo L, Gonzalez-Quevedo A, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in relapsing neuromyelitis optica. Mult Scler 2007; 13: 186–192.
- 18)Ivey- l. Thornton, Joseph f. Rizzo, Dean m. Cestari. Neuromyelitis Optica: A review. Seminars in ophthalmology 2011; 26: 337- 341.
- 19)Mandler r. N. Neuromyelitis optic- devic' s syndrome, update. Autoimmünity reviews 2006; 5: 537- 543.
- 20)Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, et al. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. Eur Radiol 2009; 19: 2535–2543.
- 21) de Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Devic_s neuromyelitis optica: Clinical, laboratory, MRI and outcome profile. J Neurol Sci 2002; 197: 57–61.
- 22)McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. Neurology 2008; 71: 93–100.
- 23)Dean M. Wingerchuk, MD, MSc, FRCP(C). Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica. The Neurologist • 2007; 13, Number 1.