

Multifokal Motor Nöropati Olgu Sunumu

Prof.Dr. Nurten UZUN ADATEPE, Uzm.Dr. Hatice KURUCU

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı,
İstanbul*

Özet

Bu yazıda multifokal motor nöropatili bir olguyu ve tedavisini tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Multifokal motor nöropati, Motor ileti bloğu, İntravenöz immünoglobulin

Multifocal Motor Neuropathy Case Report

Abstract

In this article we discussed a case and his treatment diagnosed as multifocal motor neuropathy.

Keywords: Multifocal motor neuropathy, Motor conduction block, Intravenous immunoglobulin

OLGU SUNUMU

54 yaşında erkek hasta, sağ elini kullanıyor, emekli devlet memuru.

Yakınma: Solda belirgin her iki kolunda güçsüzlük, kol kaslarında incelme, seyirmeler, baldırlarında kramplar.

Öykü: Daha önce herhangi yakınması olmayan hastanın üç yıl önce sol kolunda güçsüzlük ve seyirmeler başlamış. Birkaç ay sonra bu kolun diğerine göre incelmesini fark ederek hekime başvurmuş. Çekilen servikal MR’ında boyun fıtığı olduğu söylenerek opere edilmiş. Şikayetlerinde düzelme olmamış ancak operasyon öncesi duruma dönemeyeceğini düşünerek ciddiye almamış. Bir yıl kadar sonra güçsüzlük sağ koluna da geçmiş, her iki elde de güçsüzlük ve beceriksizlik gelişmiş. Önceleri sadece sol kolu ile ağır yük kaldıramıyor iken bu kez parmakları ile düğme ilikleme, çakmak yakma, anahtar ile kapıyı açma işlerini yapamaz olmuş. Son sekiz aydır baldırlarında kramplar ve yürürken çabuk yorulması başlamış.

Tüm yakınmalarının bel ve boyun fıtıklarına bağlı olduğunu düşünen hasta bel MR'ını çekirmek amacı ile nöroloji polikliniğimize başvurdu.

Öz ve soy geçmişi: Başka bir hastalığı yok, kas gevşeticiler dışında ilaç kullanmıyor. Ailesinde benzer hastalık tanımlanmıyor.

Nörolojik muayene: Kraniyal sinirler normal. Patolojik refleks ve duyu kusuru yok. Sol üst ekstremitte proksimal kasları 3/5, iki yanlı önkol kasları 4/5 gücünde, sol kol proksimali atrofik (çevrede 2 cm fark var), sol kol ve iki yanlı ön kolun volar yüzlerinde fasikülasyon gözlemlendi. Kas gücü muayenesi sırasında sağ kol ve sol baldırda kramp oluştu. Sol biceps, triceps ve sağ aşil refleksleri alınmıyor.

Yorum: Hastada kronik basamaklı progresif seyir gösteren asimetrik ikinci motor nöron tutulum bulguları mevcut. Duyu kusurunun olmaması nedeni ile klinik tablo için ön planda asimetrik seyir ve nispeten hızlı ilerleme gösteren ön boynuz veya motor periferik sinir hasarı düşünüldü. Bu durumda üst motor nöron bulgularının henüz ortaya çıkmadığı amiyotrofik lateral skleroz (ALS), progresif kaslar atrofi, duysal bulguları silik multifokal edinilmiş demiyelinizan duysal ve motor nöropati (MADSAM) veya kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) herediter nöropatiler, porfiri, kurşun intoksikasyonu ve hastalığın başlangıç dönemleri için monomelik amiyotrofi olasılıkları düşünüldü.

İzlem ve takip: Rutin biyokimya, tiroid ve karaciğer testleri, B12 vitamini, folik asit, tümör belirteçleri, kantitatif immünooglobulinler, immün elektroforez, anti gangliozid antikorları, romatolojik testler, kan ve idrarda kurşun seviyesi, porfiri testleri ve protein miktarı dahil beyin omurilik sıvısı bulguları normal bulundu.

Sinir ileti incelemelerinde sol median, muskükokutanöz, sağ ulnar sinirler ile sağ posterior tibial sinirde belirgin motor ileti bloğu gözlemlendi. Sol median sinirde bilek-dirsek ve dirsek-aksilla segmentlerinde blokların yanı sıra distal yanıt amplitüdü de düşük (<1 mV) bulundu. Sağ ulnar sinirdeki ileti bloğu da dirsek-aksilla segmentinde idi. Sağ peroneal sinir motor yanıtı da sinirin tüm segmentlerinde düşük amplitüdü olarak elde edildi. Sağ peroneal ve posterior tibial ile sol median sinir F yanıtları uzamıştı. Üst ve alt ekstremitelere incelenen tüm duysal yanıtlar normal sınırlar içinde idi. İğne EMG'sinde her iki üst ekstremitte distal kaslarında seyrek denervasyon potansiyelleri ve alt ekstremitte kaslarında nadir fasikülasyon potansiyelleri izlendi.

Elektrofizyolojik bulgular ışığında hastada diğer olasılıklar dışlanarak multifokal motor nöropati (MMN) tanısı kondu. Klinik bulgular da (erkek cinsiyet, orta yaş,

asimetrik güçsüzlük ve basamaklı yavaş progresyon, duyu bulgu ve yakınmanın olmaması) hastalık için tipikti. İleti bloklarının varlığı ve hastalık progresyonunun devam ediyor olması nedeni ile intravenöz immüoglobulin (İVİg) tedavisi ideal bulundu. 2 g/kg İVİg 5 gün boyunca uygulandıktan sonra aylık 0,4 g/gün İVİg rapellerine başlandı, hastada 3. aydan itibaren klinik iyilik hali başladığı halde ileti bloklarının belirgin oranda düzelmeye başlaması 5. aya kadar uzadı. Bu incelemede denervasyon potansiyelleri kaybolmuş ancak düşük amplitüdü olarak elde edilen sinir yanıtlarında düzelleme olmamıştı. Tedavinin 8. ayında hastada yeni bir progresyon izlenmedi ancak İVİg tedavisinin kesilmesi de bu aşamada düşünülmedi ancak bir yıllık izlem planlandı.

Multifokal motor nöropati, duyu kaybının olmadığı ya da hafif duyu bozuklukları ile giden, sinsi ve yavaş basamaklı gidiş, asimetrik ekstremitte güçsüzlüğü ve kas atrofisi ile karakterize nadir görülen, tedavi edilebilir ancak tam kürü mümkün olmayan, immün aracılı kronik bir motor nöropati tablosudur. Sıklıkla anti-GM1 antikörleri ile birlikte olması ve hastaların çoğunda intravenöz immüoglobulin (İVİg) tedavisine iyi yanıt alınması nedeniyle immün aracılı bir nöropati olarak değerlendirilir. Başlangıç yaşı genellikle 20-70 arasındadır. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir. Motor güçsüzlük, periferik sinirlerin dağılım alanına uyar. Motor bulgular asimetriktir ve distal bölgelerde daha siktir, değişik derecelerde kas atrofisi tabloya eşlik edebilir. Üst ekstremitte, alt ekstremitteye göre daha erken ve daha ciddi olarak etkilenir. En sık başvuru şikayeti düşük el ve kavrama güçlüğüdür. Diğer motor semptomlar, güçsüz kaslarda fasikülasyonlar ve kas kramplarıdır. Derin tendon refleksleri yaygın olarak ya da etkilenen bölgelerde genellikle azalmış ya da kaybolmuştur. Kraniyal sinir etkilenimi ve solunum bozukluğu çok nadirdir. Duyu kaybına sıklıkla rastlanmaz, hastaların %20'sinden azında alt ekstremitelerde hafif vibrasyon anormallikleri gibi duyu bozuklukları gözlenebilir.¹⁻⁴

Hastalığın patogenezi hala net olarak bilinmemektedir. İmmünolojik tedavilerden sonra klinik olarak iyileşme bulgularının gözlenmesinden ötürü hastalığın immünolojik kökenli olduğu savunulmaktadır. Histolojik çalışmalarda, hastaların İVİg tedavisine olumlu cevap vermesinin altında yatan sebebin inflamatuvar demiyelinizasyon ve sinir gangliozid antikörlerinin varlığının olduğu bildirilmektedir.^{5,6}

Hastalıkta birçok rutin laboratuvar parametresi normaldir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) protein düzeyi genellikle normaldir. Hastalarının %30-80'inde serumda anti GM1 antikörleri bulunur. MMN'de en bilinen elektrofizyolojik bulgu, tuzaklanma bölgeleri dışında, duyu liflerinin etkileniminin olmadığı multifokal, kalıcı, parsiyel motor ileti bloklarının varlığıdır. Hastalığın erken evrelerinde, kas gücü normal

iken, iğne EMG'de motor aktivite yetersizdir, atrofik kaslarda denervasyon bulguları gözlenebilir. Hastalığın tanısı klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik bulgulara dayanır.^{5,7}

Ana kriterler;

- Bir aydan fazla, sıklıkla 6 aydan uzun süren, en az iki sinirin dağılım alanını içeren yavaş seyirli ya da basamaklı ilerleyici asimetrik kas güçsüzlüğü
- Sık görülen tuzaklanma bölgeleri dışındaki motor sinirlerde (2 ya da daha fazla motor sinirde) ileti bloğu
- Alt ekstremitelerde hafif düzeyde vibrasyon duyusunda kayıp dışında, objektif duyu kaybının olmaması
- Motor ileti bloklarının olduğu segmentte normal duyuusal sinir iletimi (en az 3 sinirde)
- Üst motor nöron tutulum bulgularının olmaması

Destekleyici kriterler;

- Üst ekstremitelerde bulgularının baskın olması
- Genelde derin tendon reflekslerinin azalması veya kaybı
- Kranial sinir bulgularının olmaması
- Etkilenen ekstremitelerde kramp ve fasikülasyonlar
- Yüksek serum IgM anti GM1 antikoru
- Etkilenen brakial plexus veya periferik sinirlerin ileti bloğu bölgelerinde, MR'da kontrast tutulumu ve/veya hipertrofi
- İVİg tedavisinde klinik yanıt

Dışlama kriterleri;

- Üst motor nöron bulguları
- Belirgin bulber tutulum
- Vibrasyon duyusu dışında objektif duyu kaybı
- Yaygın simetrik güçsüzlük
- BOS'da belirgin protein artışı (>1 g/L)

Hastalığın ayırıcı tanısında, Amiyotrofik lateral skleroz, MADSAM, KİDP, herediter

nöropatiler, porfiri, kurşun intoksikasyonu, monomelik amiyotrofi düşünülmelidir.⁸

Multifokal motor nöropati, immünomodülatör tedavilere yanıt verir. Steroid ve plazma değişimi, altta yatan patofizyolojik mekanizmaların farklı olmasından ötürü MMN’de etkili değildir ve hatta hastalığın kötüleşmesine neden olabilir. Günümüzde İVİg, ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. İVİg, B hücre üzerindeki inhibitör reseptörleri azaltabilir ve ranvier nodundaki anti GM1 ile ilişkili kompleman birikimini önleyerek etki gösterir. Uzun yıllar boyunca verilen standart İVİg tedavisine rağmen, klinik olarak olumlu etkiler gösterse de birçok MMN’li hastada güçsüzlükte orta düzeyde ilerleme olabilir. Bunun nedeni, büyük ihtimalle süregelen aksonal dejenerasyondur. Aksonal dejenerasyonun varlığından ötürü, uzun süreli İVİg tedavisi boyunca, ilaç dozu artırılmasına rağmen, ilacın etkinliği azalırken kas güçsüzlüğü artabilir. En sık önerilen İVİg dozu, hastalık başlangıcında 2 g/kg, 2-5 gündür. Klinik olarak güçsüzlüğün iyileşmesi ilk tedavi sonrası 3 -10 gün sonra başlar, sadece birkaç hafta sürer ve nadiren iyileşme 2 aydan fazla sürer. Bu yüzden devamlı tedavi gerekir. Bununla beraber, İVİg etkisi birçok hastada tedaviden haftalar sonra azalır. Kısa aralıklarla infüzyon dozları uygulanarak semptomlar stabilize edilmeye çalışılır. İVİg özellikle hastalığın erken döneminde kullanılırsa, akson kaybını en aza indirir, hastalık ilerleyişini ve özürüllüğü azaltabilir. Hangi dozda ve hangi şartta olacağı hastaya göre ayarlanması gereken ve hastalığın erken evresinde verilen koruyucu İVİg tedavi kürleri, kalıcı aksonal hasarın ortaya çıkmasını geciktirebilir. Bir kez maksimum klinik iyileşme sağlandığı zaman, kalıcı iyileşme sağlanıncaya kadar mümkün olan en uygun doz, İVİg dozu azaltılarak ayarlanmalıdır. İVİg dozu azaltıldığı dönemde, güçsüzlüklerinde kötüleşme olan hastalarda, doz gözden geçirilerek gerekirse tekrar artırılmalıdır. Birçok hastada daimi iyileşmeyi sağlamak amacıyla, uzun yıllar boyunca sürekli İVİg tedavisi gerekebilir.⁹⁻¹⁵

İVİg tedavisine klinik cevap alınamayan hastalarda, yanıtız olduğuna karar verilmeden önce, en az 6 ay süre ile tedavi sürdürülmelidir. İVİg’e cevap vermeyen hastalarda, diğer immünosupresif ve immünomodülatör tedaviler düşünülmelidir.¹⁵

Sonuç olarak MMN, yavaş progresif-demyelinizan-motor ancak tedavisiz bırakıldığında selim olmayan bir hastalıktır. ALS ile sıkça karışır bu nedenle ALS hastalığının ayırıcı tanısında mutlak düşünülmelidir. EMG hastalığın tanısı ve prognozun öngörülmesi için çok önemlidir. Ayrıca klinik bulgu vermeyen ancak hastalıktan etkilenmiş sinirleri gösterir. Sinirlerin henüz aksonal değişime uğramadığı demiyelinasyon fazının olduğu dönemde hastalığın erken tanısı konmalı ve tedavisi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. So YT. Immune-mediated neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2012;18:85.
2. Muley SA, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy. *J Clin Neurosci* 2012;19:1201.
3. Nowacek DG, Teener JW. Multifocal motor neuropathy. *Semin Neurol* 2012;32:500.
4. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007; 69:1680.
5. Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol* 2010;63:193.
6. Lange DJ, Weimer LH, Trojaborg W, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: slow but not benign. *Arch Neurol* 2006; 63:1778.
7. Kornberg AJ, Pestronk A. The clinical and diagnostic role of anti-GM1 antibody testing. *Muscle Nerve* 1994;17:100.
8. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:295.
9. Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010;75:818.
10. Léger JM, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124: 145.
11. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256.
12. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78:1009.
13. Nobile-Orazio E, Gallia F. Multifocal motor neuropathy: current therapies and novel strategies. *Drugs* 2013;73:397.
14. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010;75:1377.
15. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 :CD003217.