

ROMATOİD ARTRİT ZEMİNİNDE MULTİFAKTÖRİYEL SEREBROVASKÜLER HASTALIK OLGUSU*

Ülgen KÖKEŞ, Fazilet HIZ, Burcu ERTUĞRUL

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Büyük ve küçük arter tutulumunun birlikteliği ve kardiyembolizmin bulunmadığı iskemik inme olgularında, etyolojik nedenler vaskülit, hematolojik bozukluk, koagülopati, nadir görülen hastalıklar ya da idiyopatik olabilmektedir. Romatoid artrit, konnektif doku hastalıkları içerisinde en sık vaskülit nedenidir. Kırk yedi yaşındaki kadın hasta, akut gelişen, iskemik çoklu büyük ve küçük serebral arter tutulumuyla değerlendirildi. Etiyolojiye yönelik yaklaşım, olgumuzda olduğu gibi, kollajen doku hastalığının varlığında, tanı karışıklığı yaratmaktadır. Bazen, multipl skleroz, miyasteni, parkinsonizm tanısı almaktadır. Bu olgu, kollajen doku hastalığında, tedavi ve prognoz açısından, etyolojik değerlendirmenin önemini vurgulamak için sunuldu.

Anahtar Sözcükler: İnme; romatoid artrit; vaskülit.

A CASE OF MULTIFACTORIAL CEREBROVASCULAR DISEASE COMPLICATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

The etiology of ischemic stroke without large and small artery damage or cardioembolism is vasculitis, hematologic dysfunction, coagulopathy, rarely seen diseases, or idiopathic. Rheumatoid arthritis within connective tissue diseases is the most common cause of vasculitis. A 47-year-old female had acutely presented with ischemic multiple small and large cerebral artery involvement. Investigation of etiology might confuse the diagnosis in the presence of collagenous tissue disease. Patients are sometimes diagnosed as multiple sclerosis, myasthenia gravis or parkinsonism. This case is important to emphasize etiologic research for the treatment and prognosis variabilities in collagenous tissue disease.

Key Words: Stroke; rheumatoid arthritis; vasculitis.

Vaskülit, damar duvarında enflamasyon ve yapısal hasar gelişimine sekonder iskemik değişikliklere özgü patolojik ve klinik özellikleri içeren bir tablodur. Klinik bulguları, etkilenen damarın yeri, büyüklüğü, tipi, vaskülitin patogenezi, hastalığın hızı ve kişinin immün cevabına bağlıdır. Vaskülitler bir primer hastalık süreci olabileceği

gibi, bağ dokusu bozukluklarına sekonder olarak da gelişebilir. İnme, birçok multisistem vaskülitin bir komplikasyonu ya da başlangıç belirtisi olabilir. Yetişkin nüfusun %1'ni etkileyen romatoid artrit, konnektif doku hastalıkları içerisinde en sık vaskülit nedenidir. Romatoid artritte, olguların %75'inde en az bir inme atağı bulunur. Hiperho-

*44. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur (11-16 Kasım 2008, Antalya).

Başvuru tarihi: 10.9.2008 **Kabul tarihi:** 9.2.2009

İletişim: Dr. Ülgen Kökeş. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sıra Selviler Cad., Beyoğlu, İstanbul.

Tel: +90 - 212 - 252 43 00 / 2211 **e-posta:** kokestr@gmail.com

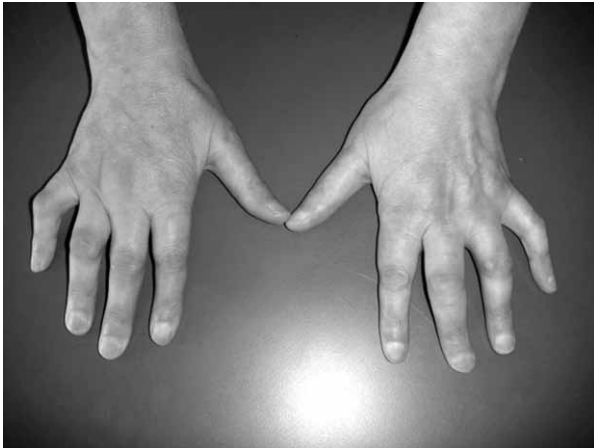
mosisteinemi ise, romatizmal hastalıklardaki vasküler hasarın artışından sorumlu olduğu gibi tek başına bağımsız bir inme nedenidir.^[1-3]

OLGU SUNUMU

Kırk yedi yaşında kadın, ani gelişen konuşma güçlüğü, ajitasyon, görsel persekütif hallüsinasyon, ağızda sağa kayma, peltek konuşma, koproli, sol kol ve bacakta uyuşukluk, güçsüzlük yakınmalarıyla değerlendirildi.

Öyküsünden, beş yıl önce romatoid artrit (RA) tanısı aldığı ve folik asit antagonisti bir antimetabolit (metotreksat-MTX) kullandığı, buna rağmen eklem ağrı ve şişliklerinin devam ettiği öğrenildi. Bir kez düşük öyküsü vardı. Dört yıl önce vertigo, diplopi, ataksi yakınmaları nedeniyle yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (K-MRG) incelemesi sonucu, demyelinizan hastalık ön tanısıyla beyin omurilik sıvısının (BOS) incelendiği, oligoklonal bant ve IgG endeksinin negatif olduğu, pulse metil prednizolon tedavisinden yararlandığı öğrenildi. Soygeçmişinde, babasında diabetes mellitus vardı. Sigara ve SSRI kullanıyordu.

Muayenesinde, vital bulguları normal olan, sağ elini kullanan olgunun, TA: 120/80 mmHg, nabızı ritmikti. Ekstremitelerde yaygın ağsı eritematöz lezyonlar, varikozite olarak değerlendirildi. Bilinci açıktı. Zaman zaman olan halüsinasyonları nedeniyle, kooperasyon ve oryantasyon güçlüğü vardı. Konuşma dizartrik, sol nazolabial sulkus



Şekil I. Distal metakarpofalanjiyal ve interfalanjiyal eklemlerin ekstansör yüzlerinde subkutan romatoid nodüller, ellerde ulnar deviasyon ve kuğu boynu deformitesi.

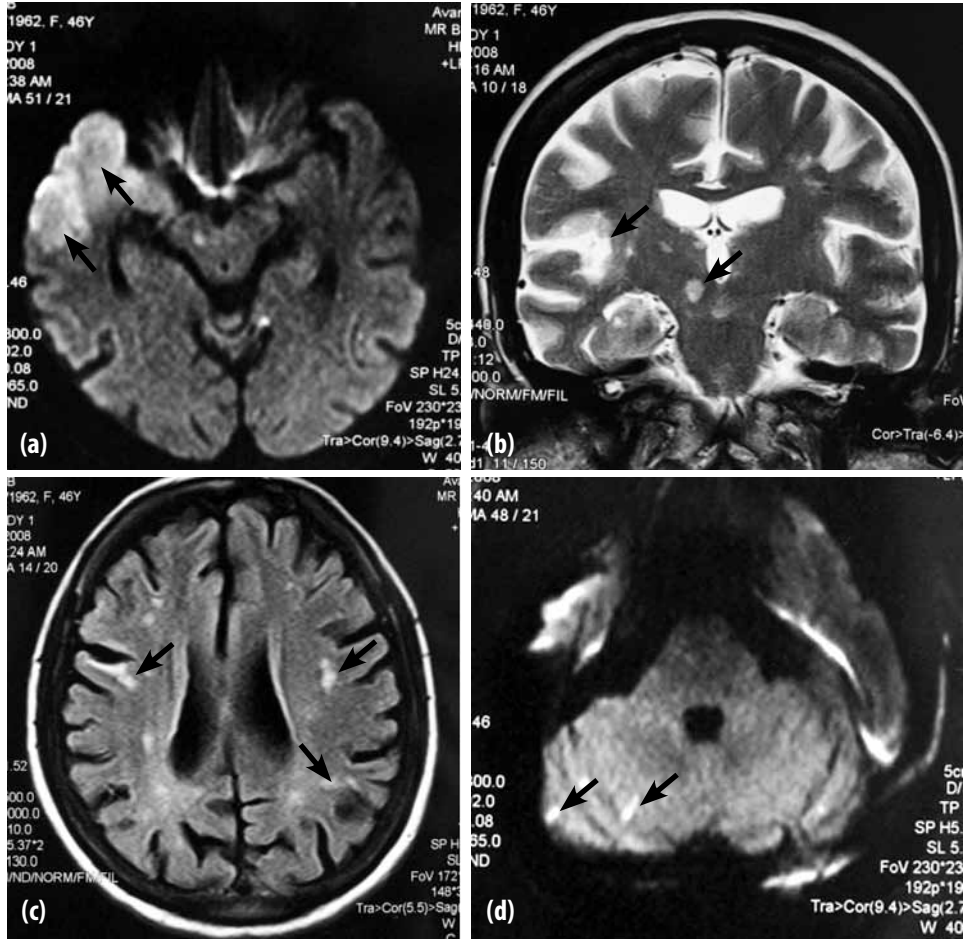
silik, iki yanlı yutma refleksi yoktu. Distal metakarpofalanjiyal ve interfalanjiyal eklemlerin ekstansör yüzlerinde subkutan romatoid nodüller, ellerde ulnar deviasyon, kuğu boynu deformitesi (Şekil I), simetrik artrit ve vücutta sabah sertliği vardı. Kas gücü sol üstte ve altta 3/5'ti. Derin tendon refleksleri solda hipoaktif, taban cildi refleksi iki taraflı ekstansördü. Palmomental refleks iki taraflı pozitif. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Takibeden günlerde bilinci uykuya meyilli olup, ajitasyon ve hezeyanlar tabloya eklendi. Depresyon ölçeğinde belirgin depresyon bulunmayıp, hipomanik özellikler saptandı. MMSE skoru 26/30 olup, olgunun dikkat ve algı yeteneklerinde belirgin azalma vardı.

Laboratuvar incelemelerinde hematokrit hafif düşük (34,6), diğer kan elemanları normaldi. Sedimentasyon, RF (486), homosistein (33,1), ANA (1,9), anti-dsDNA, anti-kardiyolipin IgG ve IgM, protein elektroforezinde gama bandı yüksekti. Lupus antikoagulanı, faktör V Leyden mutasyonu negatif. Anti-fosfolipid IgG ve IgM, protein S ve C, C-ANCA, P-ANCA, SS-A, SS-B antikoru, C3, C4 normaldi. İki kez tekrarlanan antitrombin-3, B12 vitamini değerleri düşüktü. Anti-Hbs pozitif olup, diğer viral işaretleyiciler, VDRL, Brucella, Gruber-Widal test sonuçları negatif. Diğer biyokimyasal ve serolojik testler normaldi.

Difüzyon kontrastlı-kontrastsız K-MRG'de, sağ orta serebral arterde geniş akut enfarkt, sağ serebral pedinkülde, sağ serebellar hemisferde ve sol oksipital lobda çoklu akut laküner enfarktlar mevcuttu (Şekil IIa-d).

Akciğer grafisi, EKG, ekokardiografi, karotis-vertebral Doppler USG, kraniyal anjiyografi, EEG ve BOS normaldi.

Büyük ve küçük serebrovasküler iskemik infarkt sekelleri, B12 ve anti trombin-3 eksikliği, hiperhomosisteinemi varlığı, antikardiyolipin-ak pozitifliği ve RA varlığı ile multifaktöriyel serebrovasküler hastalık tanısı alan olgu, anti agregan, B12, MTX ve serebrovasküler dolaşım düzenleyicilerle takibe alındı. Psikiyatrik yakınmaları tamamen, hemiparezi kısmen (+3/5 ten -5/5'e) ve dizartri kademeli olarak bir ay içerisinde iyileşti.



Şekil II. (a) Difüzyon kranial MRG incelemesinde: Aksiyel kesitte sağ MCA sulama alanına uyan bölgede akut enfarkt lehine sinyal artışı gösteren difüzyon kısıtlanması. (b) Kranial MRG görüntüleme; T2 ağırlıklı koronal kesitte, sağ serebral pedinkül ve derin ak maddede iki taraflı multipl hiperintensiteler. (c) FLAIR görüntülemede, aksiyel kesitte, iki taraflı multipl ak ve gri maddede sinyal artışları. (d) FLAIR görüntülemede aksiyel kesitte sağ serebellar hemisferde multipl milimetrik sinyal artışı (akut laküner enfarkt).

TARTIŞMA

İnme, sıklığında göreceli bir azalma olmasına karşın, gelişmiş ülkelerde hala kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü, dünya genelinde ikinci ölüm nedenidir. Büyük arter ateroskleroza, küçük damar hastalığı, kardiyojenik embolizm, aterosklerotik olmayan vaskülopatiler ve hiperkoagülabilité sendromu sonucu inme oluşmaktadır. Kardiyembolik neden yoksa, birçok multisistem vaskülitinin bir komplikasyonu veya başlangıç belirtisi, inme olabilmektedir.^[1-3]

Hipertansiyonu, hiperlipidemisi ve hiperglisemisi olmayan, HbA1c'si negatif olan olgunun, kranial görüntülemelerinde farklı çapta akut sereb-

ral arter tutulumlarının aynı anda bulunması, büyük arter ateroskleroza veya küçük damar hastalığına sekonder inmeyi düşündürmedi. EKG, ekokardiyografi ve hematolojik değerlendirme sonuçları, kardiyembolik inme olasılığını da kuvvetle önermedi. Bunun sonucu olarak, aterosklerotik olmayan vaskülopatiler ve hiperkoagülabilité sendromu ayırıcı tanıda düşünüldü.

Aterosklerotik olmayan vaskülopatiler, diseksiyon, moya moya, fibromusküler displazi, migrenöz enfarkt, travma ve radyasyona sekonder olabilmektedir. Olguda bu nedenler dışlandı. Yine diğer bir aterosklerotik olmayan vaskülopati nedeni de vaskülitlerdir. Serebral vaskülitler, enfeksiyon-

lar, kollajen doku hastalıkları (KDH), neoplazmlar, toksinler, ilaçlar ve otoimmün nedenlerle ya da idiyopatik olabilir. SLE, RA, PAN, dev hücreli arterit, Sjögren sendromu, Wegener granulomatosisi gibi KDH'larında inme görülebilir.^[1-4] Olguda primer vaskülitler (dev hücreli arterit, SSS'nin primer vaskülit, Takayasu hastalığı, periarteritis nodosa, Kawasaki hastalığı, Churg-Strauss sendromu, Wegener granulomatosisi) ve KDH'na (SLE, Shögren, RA) sekonder vaskülitler araştırıldı. Literatürler ışığında, olguda RA'nın varlığı ve beş yıldır bu tanıya yönelik olarak MTX tedavisi alması dikkat çekiciydi.^[3]

Vaskülitlerde, nörolojik disfonksiyonun mekanizması, doku iskemisidir.^[5] SSS lezyonlarının gelişimini açıklayan mekanizmalar net olmamakla birlikte son çalışmalar, RA'lı hastaların erken evrelerinde, endotel disfonksiyonu varlığı ve aterosklerozu tetikleyen patojenik mekanizmalar olarak prooksidatif dislipidemi, insülin rezistansı, protrombotik durum, hiperhomosisteinemi ve immün mekanizmaların varlığını gösterir.^[6] RA, difüz KDH'ları arasında, en sık görülen kronik sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Multisistem bir bozukluk olup, öncelikle eklemleri tutar; nörolojik tutulum ise sıklıkla vertebral arter, beyin sapı ve periferik sinir tutulumu şeklindedir. En sık sekonder vaskülit nedeni olup, SSS'yi ise nadiren tutar.^[7] Bu hastalarda, inme ve miyokard infarktüsü riski, iki kat, 10 yıl ve üstü RA'lı olanlarda üç kat artmıştır. Ohta ve ark.'nın^[8] çalışmalarında, immün kompleks ve IgG RF ilişkili serebral vaskülit, çoklu serebral infarktülerin muhtemel bir nedeni olarak gösterilmiştir.

Olguda hiperhomosisteinemi varlığı, RA'nın aterosklerozu tetikleyen, protrombotik ve immün ilişkili süreçlerini düşündürmekle birlikte, literatürlerde bahsedildiği gibi, MTX kullanımı da hiperhomosisteinemiye sekonder hiperkoagülabilité ve hipersensitivite vaskülitini yapabilmekteydi. Literatürle uyumlu olarak, olguda RA'nın kendi süreçlerine ek olarak, MTX kullanımının yan etkilerinin de inmenin nedenleri içinde yer aldığı düşünüldü.^[9]

Kortikosteroidler, RA, SSS vaskülitini ve multipl skleroz (MS) tedavisinde kullanılmaktadır.^[3,10] RA

tedavisi altında iken, dört yıl önce ortaya çıkan nörolojik semptomların, BOS negatifliği, K-MRG pozitifliği ve steroide yanıtılık ile olası MS tanısı alması, KDH varlığında, hastalarda tanı karışıklıklarının olabileceğini düşündürdü. Vaskülitlerde de klinik tanı, MS, miyasteni, parkinsonizm gibi farklı tanıları alabilir. Bu bilgiler ışığında, olgunun daha önce geçirdiği nörolojik tablonun nedeninin, multifaktöriyel bir vaskülit mi, yoksa bir MS atağına mı sekonder geliştiği düşündürücüydü.^[10]

Olguda, inme etyolojisi araştırılırken, vaskülitik nedenlerin yanı sıra, primer ve sekonder hiperkoagülabilité sendromu nedenleri de araştırıldığında, hiperhomosisteinemi, antikardiyolipin-ak varlığı, antitrombin-3 ve B12 vitamini eksikliği saptandı.^[3]

Hiperhomosisteinemi, romatizmal hastalıklarda vasküler hasarın artışından sorumludur. Ayrıca inme ve ateroskleroz için de bağımsız bir risk faktörüdür. İlmli hiperhomosisteinemi, koroner kalp hastalığı, serebral ve periferik vasküler hastalıklar ve derin ven trombozu riskini artırır.^[10,11] Olguda, MTX kullanımı yanında, B12 eksikliğinin de saptanması, hiperhomosisteineminin edinilmesini düşündürdü.

Gabazza ve ark.'nın^[12] bir çalışmasında, RA'da subklinik intravasküler bir koagülasyonun varlığı ve kan koagülasyon mekanizmalarının rolünün önemli olduğu gösterilmiştir. Antitrombin-3, trombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerini inhibe etme yeteneğini arttıran bir plazma glikoproteinidir. Antitrombin-3 eksikliği de, olgudaki gibi, literatürlerle uyumlu olarak, inme ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür.^[1-3]

Honczarenko ve ark.'nın^[13] antikardiyolipin-ak'larının varlığı ile ilişkili sistemik konnektif doku hastalığı olanlarda, nörolojik semptomların oldukça sık görüldüğünü bildirmiştir. Olguda da literatürle uyumlu olarak antikardiyolipin IgG ve IgM yüksekti.

SSS vaskülitini, izole SSS semptom ve bulguları (baş ağrısı, meningeal belirtiler, ensefalopati, psikiyatrik semptomlar, demans, kraniyal sinir tutulumu, nöbetler ve inmeler), nöropati ya da kas hasarı, çoklu organ tutulumu veya nonspesifik sis-

temik semptomlar, kimi zaman da bunların kombinasyonu ile bulunabilir.^[14] Olguda, literatürle uyumlu olarak, farklı çapta arter tutulumunun klinik yansımalarına ek hipomanik özellikler, halüsinasyonlar, hezeyanları kapsayan psikiyatrik semptomlar da tabloya eklenmişti.

Olgunun tekrarlayan düşükleri olmadığı gibi, antifosfolipid antikorları da negatifti. Ekstremitelerindeki vasküler ağsı lezyonların varikoziteler olduğu, livedoretikularis olmadığı saptandı. Böylece livedoretikularis ve antifosfolipid ak'ların birlikte bulunduğu, Sneddon sendromundan da uzaklaşıldı.

Sonuç olarak, olgunun, öykü, klinik tablo, laboratuvar, beyin omurilik sıvısı, görüntüleme ve tedavi sonuçları, MS tablosundan çok, multifaktöriyel vaskülit ve hiperkoagülopati birlikteliğini ve sekonder inme tablosunu düşündürdü.

KAYNAKLAR

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
2. Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve serebrovasküler hastalıklar. İstanbul: ARGOS; 2004.
3. Biler J, Love BB. İskemik serebrovasküler hastalıklar. Nörolojik bozukluklar. Cilt 2. Kısım 3 Bölüm 55 A. 2008. s. 1178-1200.
4. Berlit P. Vasculitis. *Ther Umsch* 1996;53(7):559-67.
5. Moore PM, Cupps TR. Neurological complications of vasculitis. *Ann Neurol* 1983;14(2):155-67.
6. Hürlimann D, Enseleit F, Ruschitzka F. Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis. *Herz* 2004;29(8):760-8.
7. Dhawan SS, Quyyumi AA. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10(2):128-33.
8. Ohta K, Tanaka M, Funaki M, Sakauchi M, Suzuki N. Multiple cerebral infarction associated with cerebral vasculitis in rheumatoid arthritis. [Article in Japanese] *Rinsho Shinkeigaku* 1998;38(5):423-9. [Abstract]
9. Conaghan PG, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials, and D-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(3):167-73.
10. Kayaalp SO. Glukokortikoidler. Tıbbi farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1992. s. 2577-2606.
11. Tinazzi I, Caramaschi P, Patuzzo G, Bambara LM, Biasi D. Homocysteine and rheumatic disease. *Recent Prog Med* 2007;98(12):646-52.
12. Gabazza EC, Osamu T, Yamakami T, Ibata H, Sato T, Sato Y, et al. Correlation between clotting and collagen metabolism markers in rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost* 1994;71(2):199-202.
13. Honczarenko K, Ostanek L, Grzelec H, Fabian A, Fiedorowicz-Fabrycy I, Fryze C. Neurological deficits in patients with primary and secondary anticardiolipin syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 2001;35(3):395-404.
14. Ishizuka T, Suzuki K, Hara M, Kitani A, Kawagoe M, Nakamura H, et al. Detection of intracranial lesions of rheumatoid vasculitis with magnetic resonance imaging (MRI). *Ryumachi* 1992;32(1):19-26.