

# Sistemik Lupus Eritematozusun Nörolojik Komplikasyonları: Olgu Serisi Temelinde Gözden Geçirme

Sibel Karşıdağ<sup>1</sup>, Nilgün Çınar<sup>1</sup>, Şevki Şahin<sup>1</sup>

## ÖZET:

Sistemik lupus eritematozusun nörolojik komplikasyonları: Olgu serisi temelinde gözden geçirme

Kronik otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritematozus (SLE) nöropsikiyatrik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Fizyopatolojisinde nöronal antijenler ile reaksiyona giren patojen antikolar suçlanmaktadır. Bu makalede epilepsi, polinöropati, pleksit ve serebral vaskülit ile kliniğe yansıyan olgular temelinde SLE ve sinir sistemi tutulumuna dair güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** SLE, nöropsikiyatrik, epilepsi, nöropati, vaskülit

## ABSTRACT:

Neurological complications of systemic lupus erythematosus: a review based on case series

Systemic lupus erythematosus (SLE) which is a chronic autoimmune disease can be presented with neuropsychiatric scenarios. Antibodies that react with neuronal antigens have been blamed in pathophysiology. In this article, current knowledge about the nervous system involvement of the SLE based on cases with epilepsy, polyneuropathy, plexitis, and cerebral vasculitis was reviewed.

**Key words:** SLE, neuropsychiatric, epilepsy, neuropathy, vasculitis

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2014;48(1):47-50



Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Şevki Şahin, Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı 34843, Maltepe, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-399-9750

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

Geliş tarihi / Date of receipt: 22 Mayıs 2013 / May 22, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance: 01 Kasım 2013 / November 01, 2013

## GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilen kronik otoimmün bir hastalıktır. Hastalık 15-25 yaş arasında kadınlarda daha sık görülmekte olup olguların %12-75'inde santral sinir sistemi tutulumu ile karakterize nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematosus (NSLE) gelişebilmektedir (1-3). Bu yazıda polikliniğimizde takip edilen olgular ele alınarak, NSLE hakkındaki güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

## OLGU 1

On yıl önce gastrointestinal kanama nedeniyle yapılan tetkiklerde inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan 31 yaşında kadın hasta, 12 yıldır da SLE tanısı

ile takip edilmekteymiş. Acil servise sağ tarafında gelişen hemiklonik nöbetle başvurdu. Hasta altı yıl önce ilk kez başlayan nöbetler için bir yıl boyunca valproik asit 1000 mg/gün tedavisi almış. Daha sonra nöbetlerin bitmesi üzerine ilaç kendisi tarafından kesilmiştir. Beş yıldır antiepileptik almayan hastanın tariflenen nöbetleri bir haftadır günde 2-3 kez olmaya başlamış. Rutin tetkiklerinde normokrom normositer anemi, ılımlı amilaz yüksekliği (123 U/L), lipazda belirgin artış (1372 U/L) saptandı. Ultrasonografik batın incelemesinde pankreasda ödem saptandı. Elektroensefalografik incelemede sol frontoparietal bölgelerde içerisinde diken dalga elemanları barındıran delta frekansında 1-2 saniye süreli yavaş dalga aktivitelerinin varlığı izlendi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde patoloji izlenmedi. Beyin omurilik sıvısı incelemesi normal

olarak bulundu. Tablo romatoloji bölümü ile değerlendirildi ve tanı SLE zemininde otoimmün pankreatit ve epilepsi olarak konuldu. Tedavisi 1 mg/kg/gün prednizolon, 100 mg/gün azatioprin, 1000 mg/gün levetirasetam olarak düzenlendi. Prednizolon tedavisi altı hafta içerisinde azaltılarak kesildi. Bu süre sonunda pankreas enzim düzeyleri normale döndü. Antiepileptik ilaç tedavisine devam edilen hasta, nöbetsiz olarak izlenmektedir.

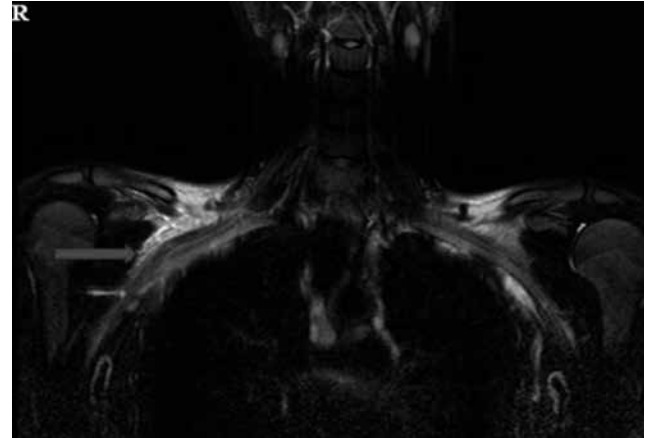
## OLGU 2

SLE tanısı ile takip edilen, malar rash, trombositopeni ve artrit öyküsü olan 36 yaşındaki kadın hasta, üç aydır her iki ayakta yanma ve uyuşma şikâyeti ile başvurdu. Muayenesinde alt ekstremitelerde hakim derin tendon reflesinde azalma dışında bulgu saptanmadı. Elektromiyografik incelemede sensorimotor demiyelinizan polinöropati (PNP) saptandı. PNP etiyojisi açısından protein elektroforezi, glukoz tolerans testini de içeren biyokimyasal incelemeler normal sınırlarda bulundu. SLE'ye bağlı PNP düşünülen hastaya oral prednizolon tedavisi 1 mg/kg/gün dozunda başlandı. Tedricen doz azaltılarak tedavi üç ayda sonlandırıldı. Romatoloji tarafından 200 mg/gün hidroklorokin ve parestezileri için verilen 1600 mg/gün gabapentin tedavisi devam eden hasta semptomuz olarak izlenmektedir.

## OLGU 3

Onaltı yaşında kadın olgu iki haftadır olan sağ omuz ağrısı ve işaret parmağında şimşek çakar tarzda ağrı şikâyeti ile başvurdu. Travma öyküsü olmayan hastanın nörolojik bakısında; sağ üst ekstremitede derin tendon reflekslerinde azalma, sağ radial duysal sinir trasesinde dizestezi, sağ kol abduksiyonunda ağrıya bağlı kısıtlılık dışında bulgu saptanmadı. Diğer eklemlerde, hareket kısıtlılığı, dejenerasyon ve inflamasyon bulgusu saptanmayan hastada ailede de romatolojik hastalık öyküsü saptanmadı. Yapılan sinir ileti çalışmalarında median, ulnar ve radial duysal aksiyon potansiyellerinde; amplitüd değerlerinde düşüklük, iğne EMG'si kayıtlarında; C5-C8 kökenli farklı sinirler ile innerve olan kaslarda yaygın akut nörojenik tipte denervasyon potansiyelleri izlendi.

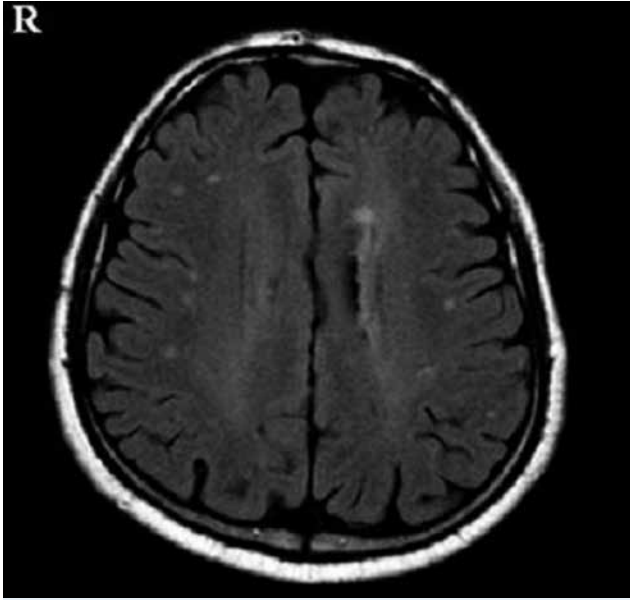
Servikal MRG incelemesi normal bulunan hastanın, kontrastlı brakial pleksüs MRG incelemesinde sağ skalen kaslar komşuluğunda, brakial pleksüs lojunda, diffüz, yüksek T2 sinyal artışı ve kontrast tutulumu gözlemlendi ve bu görünüm pleksit ile uyumlu bulundu (Resim 1). Konnektif doku hastalıkları açısından istenen hematolojik belirteçleri negatif saptanan hastaya, 1 mg/kg dozunda başlanıp azaltılarak bitirilen 15 günlük oral metil prednizolon tedavisi verildi. Şikâyetleri tama yakın geçen hastada, bir ay sonra sol diz ekleminde ağrılı eritamatöz efüzyon gelişti. Tekrar istenen antinükleer antikor (ANA) ve anti-çift-sarmal DNA incelemesi pozitif olarak bulundu. SLE tanısı konan ve romatoloji tarafından 200 mg/gün hidroklorokin başlanan hasta altı aydır sorunsuz bir şekilde takip edilmektedir.



**Resim 1:** T2 ağırlıklı MRG kesitinde sağ skalen anterior kas ve brakial pleksüste hiperintens görünüm ve kalınlaşmalar izlenmektedir.

## OLGU 4

Otuz yedi yaşında erkek hasta nöroloji polikliniğine son bir hafta içerisinde gelişen çift görme ve denge bozukluğu şikâyeti ile başvurdu. Nörolojik bakıda sağda dışa bakış kısıtlılığı, sağa ataksik yürüyüş ve serebellar dizarti saptandı. Hastanın öyküsünde bir yıl önce sağ femur başında avasküler nekroz saptandığı ancak etiyojistik araştırma yapılmadığı öğrenildi. Beyin MRG incelemesinde periventriküler ve subkortikal serebral ak maddede yerleşen, T2'de hiperintens düzgün sınırlı, ovoid lezyonlar saptandı (Resim 2). Beyin omurilik sıvısı incelemesinde; hücre saptanma-



**Resim 2:** Aksiyel FLAIR MRG kesitinde subkortikal yerleşimli noktasal vaskülitik lezyonlar izlenmektedir.

dı; glukoz 69 mg/dl (eş zamanlı plazma glukozu: 110 mg/dl), sodyum 149 mmol/l, protein 42.7 mg/dl olarak saptandı. Oligoklonal bant saptanmadı. Anti HIV antikoru, brusella indirekt coombs testi, VDRL, Ebs-te-in Barre IgM antikoru, Borrelia burgdorferi IgG ve IgM antikoları, HSV Tip I ve Tip II antikoları negatif olarak bulundu. Paterji testi negatif ve anti-ds DNA anti-koru pozitif bulunan olguya, radyolojik bulguları, öyküsü ve laboratuvar bulguları zemininde SLE'ye bağ-lı serebral vaskülit tanısı konuldu. Beş gün boyunca 1000 mg/gün intravenöz prednizolon tedavisi verildi. Devamında romatoloji tarafından oral deksametazon ve methotreksat tedavisine alınan hastanın nörolojik bulguları 3 ay sonra tama yakın düzelme gösterdi.

## TARTIŞMA

Amerikan Romatoloji Koleji (ARK), SLE'li hastalar-da 19 farklı santral, periferik, ve otonom sinir sistemi-etkileyen sendrom tanımlamıştır (Tablo 1). Bu sendromların hiçbirisi SLE'ye özgül değildir. Bu nedenle NSLE tanısı büyük ölçüde kliniğe dayandırılmaktadır. Daha önceki literatürde SLE'li hastalarda NSLE prevalansı %15-80 arasında belirtilirken, ARK'ın belirlediği kriterler dikkate alındığında preva-lans %37-95'lere çıkabilmektedir (4,5). Yapısal hasar

**Tablo 1:** SLE'de görülen nöropsikiyatrik tablolar

Akut konfüzyonel durum	Kranial nöropati
Kognitif bozukluk	Aseptik meninjit
Miyastenia gravis	Mononöropati
Guillain Barre Sendromu	Pleksopati
Demiyelinizan sendrom	Otonom bozukluk
Miyelopati	Mizaç bozuklukları
Anksiyete bozukluğu	Polinöropati
Başağrısı	Serebrovasküler hastalık
Nöbet ve nöbet hastalıkları	Hareket hastalığı
	Psikoz

bulgusu saptanmayan depresyon, anksiyete, mizaç bozuklukları, başağrısı, hafif kognitif bozukluk gibi tablolar dışlandığında ise; prevalans %46'ya kadar inebilmektedir (6,7).

Kliniğe yansıyan ilk bulgusu nöropsikiyatrik bozukluklar olan olgular, tüm SLE olgularının yakla-şık %3'lük kısmını oluşturmaktadır (8). Bizim olgu örneklerimizden brakial pleksit (Olgu 3) ve serebral vaskülit (Olgu 4) olguları da SLE tanısını nöropsiki-yatrik tablo geliştikten sonra almıştır.

Prevalans oranları çalışmalar arasında belirgin farklılıklar göstermekle beraber, sık rastlanan semp-tomlar başağrısı, duyu durum bozuklukları, nöbet-ler, kognitif etkilenme ve serebrovasküler hastalıklar-dır (9). Seyrek görülen tablolar arasında pleksopati, Guillain Barre sendromu, miyastenia gravis yer almaktadır. Pleksopati, tıp literatüründe SLE'li 3 olguda bildirilmiştir (10-12). İlk klinik bulgusu pleksit olan olgumuz bu nedenle değerli bulunmuştur.

İlk olgumuz SLE'nin diğer bir sistemik otoimmün yansıması olabilecek pankreatit zemininde epileptik nöbetleri gelişen bir olgudur. Epileptik nöbetler eriş-kin SLE olgularında %7-16 oranında bildirilirken (13), pediatrik yaş grubunda bu oran %51 olarak bil-dirilmektedir (14). NSLE'de jeneralize tonik-klonik nöbetler en yaygın görülen nöbet tipi olmakla birlik-te basit parsiyel, kompleks parsiyel nöbetler ve nadir olarak status epileptikus tabloları da rapor edilebil-mektedir (15). Epileptik nöbetlerin aktif SLE'nin direkt etkisi ile olabileceği gibi, bu aktiviteden bağımsız olarak da gelişebileceği bildirilmiştir (16). İlk olgu-muzda pankreatit ile aynı dönemde nöbetlerin ortaya çıkması hastalığın aktif döneminde gelişen antikorlar-ın farklı tablolara yol açabildiğini göstermesi açısından değerli bulunmuştur.

Görüntüleme yöntemleri içinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), klinik bulgularla birlikte NSLE tanısında önem taşımaktadır. En sık görülen MRG bulgusu, küçük, noktasal, subkortikal beyaz maddede yerleşmiş odaklar olup, %15-60 oranında bildirilmektedir. Bunu kortikal atrofi, periventriküler ak madde değişiklikleri, ventriküler genişleme ve büyük serebral infarktlar izlemektedir (17,18). SLE'li hastaların çoğunluğunda yaygın vasküler değişiklikler, erken aterosklerozun serebral hipoperfüzyona yol açarak bu vaskülitik görünümü oluşturduğu ileri sürülmektedir (19). Bizim serebral vaskülit örneği olgumuzda (Olgu 4) MRG'de, literatürde en sık tarif-

lendiği şekli ile; küçük noktasal lezyonlar ve subkortikal ak madde değişiklikleri izlenmiştir.

İkinci olgumuzda simetrik polinöropati saptanmıştır. Sıklıkla 'mononöritis multipleks' şeklinde kliniğe yansıdığını bildiğimiz vaskülitik polinöropati olguları olgumuzda olduğu gibi nadiren distal simetrik polinöropati bulguları ile de kliniğe yansiyabilir (20).

Sistemik lupus eritematosus, sistemik bulgularının yanı sıra nöropsikiyatrik açıdan da geniş bir hastalık yelpazesinde ortaya çıkabilmektedir. Tablonun erken tanısı ve tedavisi, yaşam kalitesinin artırılmasında çok önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Ozbek S, Ser M, Paydaş S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis /artralgia as the initial symptom. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 187-90.
2. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, and et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 470-5.
3. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, and et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-20.
4. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1555-60.
5. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004; 31: 2156-62.
6. Ainiola H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; 57: 496-500.
7. Karamustafaloğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2011; 45: 65-74.
8. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology* 2007; 69: 644-54.
9. Unterman A, Nolte JES, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Goddard GZ. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 1-11.
10. Assal F, Blanche P, Lamy C, Sicard D, De Recondo J. Brachial plexus involvement disclosing systemic lupus erythematosus. *Presse Med* 1993; 22: 598.
11. Bloch SL, Jarrett MP, Swerdlow M, Grayzel AI. Brachial plexus neuropathy as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1979; 29: 1633-4.
12. Siekert RG, Clark EC. Neurologic signs and symptoms as early manifestations of systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1955; 5: 84-8.
13. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, and et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 680-4.
14. Sibbitt Jr WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2026-38.
15. Greenberg BM. The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Neurologist* 2009; 15: 115-21.
16. Benseler SM, Siverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 564-71.
17. Sibbitt Jr WL, Brandt JR, Johnson CR, and et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 1536-42.
18. Govoni M, Castellino G, Padovan M, Borrelli M, Trotta F. Recent advances and future perspective in neuroimaging neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 149-58.
19. Lopez-Longo FJ, Carol N, and et al. Cerebral hypoperfusion detected by SPECT. *Lupus* 2003; 12: 813-9.
20. Martinez-Taboada VM, Alonso RB, Armona J, Fernandez-Sueiro JL, Gonzalez Vela C, Rodriguez-Valverde V. Mononeuritis multiplex in systemic lupus erythematosus: response to pulse intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 1996; 5: 74-6.