

Skleroderma ve epilepsi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Scleroderma and epilepsy: case presentation and review of literature

Belgin Petek Balcı, Aytül Mutlu, Reyhan Yılmaz, Özlem Çokar

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Sistemik skleroderma, deri ve çeşitli organlarda inflamatuvar, vasküler ve fibrotik değişikliklerle karakterize jeneralize bir bağ dokusu hastalığıdır. Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Skleroderma olduğu bilinen bir olgu, sağ hemiparezi ve jeneralize tonik klonik nöbetler ile başvurdu. Kranial difüzyon MR görüntülemesinde sol sentrum semiovalede akut fokal infarkt alanı tespit edildi. EEG'de sol parietal bölgede keskin dalgalar saptandı. Santral sinir sistemini nadir etkileyen skleroderma, inme ve epilepsi birlikteliği nedeniyle literatür ışığında irdelendi.

Anahtar sözcükler: Skleroderma, inme, epilepsi

Summary

Systemic sclerosis is a generalized connective tissue disease, characterized by inflammatory, vascular and fibrotic changes of skin and a variety of internal organs. Central nervous system involvement is rare. Scleroderma is a phenomenon known to be presented with right hemiparesis and generalized tonic-clonic seizures. Cranial diffusion MRI showed acute focal infarct in left centrum semiovale. In EEG, sharp waves in left parietal area was detected. Scleroderma affecting the central nervous system rare, due to the association with stroke and epilepsy were examined in the light of the literature.

Keywords: Scleroderma, stroke, epilepsy

Sistemik skleroderma (SS) günümüzde nedeni tam olarak bilinmeyen otoimmün, enflamatuvar bir kollagen doku hastalığıdır.^[1] Özellikle cilt, gastrointestinal sistem, akciğer, kalp ve böbrekleri tutar ve organların bağ dokularında fibrozise neden olur.^[2] Ayrıca subkutanöz kalsiyum birikimleri, hipotiroidi, tuzak nöropatiler ve otonomik disfonksiyon görülebilir.^[2] Diğer kollajen doku hastalıklarından farklı olarak, SS'da nörolojik tutulum nadir görülür.

Hastalığın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. SS'de dokularda kollojenden oluşan ekstrasellüler matriks birikimi, küçük arterlerde vasküler lezyonlar, has-

talığa özgü antikor gelişimi gibi hüresel ve humoral immünite değişiklikleri patofizyolojiden sorumlu tutulmaktadır.^[1]

Bu makalede ileri yaşta jeneralize tonik-klonik nöbetleri başlayan SS olgusunda; skleroderma-epilepsi-inme birlikteliği irdelenmiş ve nadir görülen bu durum literatür eşliğinde gözden geçirilerek tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Seksen altı yaşında bayan hasta, jeneralize tonik-klonik nöbet ve inme nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hasta 30 yıldır sistemik skleroderma tanısı ile romatoloji kli-

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Belgin Petek Balcı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Millet Cad., Fatih, 34250, İstanbul.
e-posta: belginp1@yahoo.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raedergisi.org
doi:10.2399/raed.15.76486
Karekod / QR code:



niği tarafından takip ve tedavi edilmekteydi. 1.5 ay kadar önce parsiyel nöbetlerin başladığı, ikiden fazla nöbet geçirdiği, eşlik eden herhangi başka bir nörolojik bulgu olmadığı ve bu nedenle doktora başvurmadığı öğrenildi. Ailede epilepsi ya da nöbet öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde TA: 145/110 mmHg, Nb: 76/dk, solunum sesleri doğaldı. Raynaud fenomeni tarifleyen hastada tüm vücutta, özellikle ekstremitelerde ve yüz derisinde skleroz ve incelmeye; buna bağlı olarak da karakteristik yüz görünümü ve proksimal interfalangeal eklemlerde fleksiyon kontraktürü ve cilt lezyonları mevcuttu. Nörolojik muayenesinde; bilinci açık, koopere, oryante, pupilleri izokorik, ışık refleksi bilateral normal, göz hareketleri her yöne serbestti, fundus muayenesi doğaldı. Sağda nazolabial sulkus silik, uvula ve dil orta hatta, farinks refleksi alınıyordu, hafif dizartri mevcuttu. Kas gücü sağda üstte früst, altta 4/5 düzeyinde, derin tendon refleksleri tüm ekstremitelerde normoaktif. Taban derisi refleksi solda fleksör, sağda ekstansör yanıtlydı.

Laboratuvar incelemelerinde; WBC: 9.36 10e9/uL, RBC: 3.35 10e13/uL, HGB: 10.7 g/dL, HCT: %34.7, MCV: 82 fL, MCH: 26.5 pg, RDW: %12.1, PLT: 242 10e9/L, Demir: 38 µg/dL, TDBK: 208 µg/dL, ESR: 48/saat, CRP: 2.7 mg/dL, ALT: 26 U/L, AST: 31 U/L, GGT: 18 U/L, BUN: 28 mg/dL, kreatinin: 0.87 mg/dL, idrar dansitesi 1030, pH: 5 ve idrarda protein, keton, bilirubin, nitrit, eritrosit, lökosit negatif, glukoz ve ürobilinojen normal, GFR 88 ml/dk idi. Hastada kronik hastalık anemisi dışında özellik saptanmadı. Romatoid faktör negatif, antinükleer antikor (ANA) pozitif saptandı. Anti-sentromer antikor negatif idi. Akciğer grafisi ve EKG normaldi. Erken dönem kranial BT yaşla uyumlu atrofi dışında normaldi. Kranial difüzyon MRG'de sol sentrum semiovalde akut enfarkt ile uyumlu fokal bir lezyon saptandı. Etiyolojiye yönelik incelemelerden transtorasik ekokardiyografi ve karotis doppler ultrasonografisi normaldi. EEG'de sol temporoparietookspital bölgede zaman zaman tekrarlayan yavaş dalga aktiviteleri ve sol parietal bölgede keskin dalga paroksizmleri mevcuttu. Hastaya daha önce azathiopürin başlandığı ancak bu tedaviyi kendi isteği ile bıraktığı, farklı zamanlarda glukokortikoid tedavi uygulandığı öğrenildi. Skleroderma nedeniyle almakta olduğu mevcut tedavisine (kolşisin 0.5 mg tb 3x1) antiagregan (asetilsalisilik asit 300 mg/gün) ve anti epileptik (oksakarbazepin 600 mg/gün) tedavi eklendi. Yeni bir nöbeti gözlenmeyen hasta poliklinik takibine alındı.

Tartışma

Sistemik skleroderma; klinik olarak çoğunlukla deri, gastrointestinal sistem, akciğer, kalp ve böbrekleri tutan, jeneralize bir bağ dokusu hastalığıdır.^[3] Sistemik sklerodermada nöbetler ve primer santral sinir sistemi tutulu-

mu çok nadir görülmektedir.^[4] Bu durum muhtemelen santral sinir sistemi (SSS)'nin vasküler yapısının histolojik olarak vücudun diğer bölgelerinden farklılık göstermesi ve sklerodermanın antijenik hedeflerinden kollojenin, SSS'de diğer organlara oranla daha az bulunması nedeniyle.^[5,6] Sistemik sklerodermada nörolojik tutulum %0.8–5.6 arasında bildirilmiştir.^[7] Bunlar arasında çeşitli derecelerde kas tutulumları, optik nöropati, trigeminal nevralsi ve periferik nöropatiler sayılabilir.^[7-9] Ayrıca SS'nin renal tutulumundan kaynaklanan ciddi hipertansiyona bağlı gelişen iskemik inme de bildirilmiştir.^[10,11]

Sklerodermada başlıca patoloji yaygın bir şekilde bulunan küçük damar vaskülit ve fibrozistir. Özellikle küçük arterler, arteriyol ve kapillerlerde konsantrik fibröz intimal kalınlaşma ile giden, proliferatif, tıkayıcı vasküler değişiklikler tanımlanmıştır. Hastaların bir çoğunda Raynaud fenomeni, pulmoner hipertansiyon, miyokardial iske mi ve renal tutulumla bağlı malign hipertansiyona, tanımlanan bu vasküler değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir. Çeşitli patolojik çalışmalarda primer vasküler değişiklikler gösterilememiş ancak nonspesifik nekrotik kortikal foküsler ve arteritise bağlı serebral enfarkt bildirilmiştir.^[10] Sistemik sklerodermada damarlarda fibrinoid nekrozla sonuçlanan endotel değişiklikleri ve mikroangiopati; trombositlerin agregasyon eğilimini artırarak doku iskemisi ve serebrovasküler hastalığa yol açmaktadır.^[7] Sistemik sklerodermada erken dönemde immün sistem aktivasyonu görülür. Başlangıçta anti nükleer antikorlar hastaların %95'inde pozitifdir. Ayrıca anti-topoizomeraz-1, anti-sentromer, anti-RNA polimeraz III, anti-U3 RNP gibi hastalığa özel bazı otoantikorlar saptanabilir. Olgumuzda ANA pozitif, anti-sentromer antikor negatif bulundu.

Epilepsi; sklerodermanın çeşitli alt tiplerinde bildirilmiştir ancak en çok lokalize lineer sklerodermanın "*en coup de sabre*" adı verilen, yüzde hemiatrofiye neden olan, beyinde vasküler anomalilerin görülebildiği, oküler ve oral tutulumların eşlik edebildiği tipinde görülür.^[12,13] Bu grupta bildirilen vakaların çoğu çocukluk dönemine ait olmakla birlikte, erişkin yaşta bildirilmiş vakalar da bilinmektedir.^[14] Sistemik sklerodermada ise, epilepsi daha az sayıda bildirilmiştir ve çoğunda etyopatogenezden SS sorumlu tutulmamıştır.^[15] Sistemik sklerodermada epilepsinin ortaya çıkış mekanizması halen bilinmemektedir. Lokalize lineer sklerodermanın "*en coup de sabre*" tipinde ise; ipsilateral yüz dokusu ve altında etkilenen beyin dokusunun çeşitli malformasyonlar nedeniyle nöbetleri tetiklediği düşünülmektedir.^[16] Toplumun genelinde epilepsi sıklığı %0.5 görülürken yakın geçmişte yapılan bir çalışmada SS'da epilepsi sıklığı %8.8 bildirilmiştir.^[16] Pubmed taranarak yapılan sistematik gözden geçirme çalışmasında ise SS'de %13.56, lokalize sklerodermada %41.58 olarak bildirilmiştir.^[17] SS'de epilepsi çocuklarda da görülebilmeye karşın daha çok erişkin ve ileri yaşlarda görülür (Tablo 1).

Tablo 1. Sistemik sklerozda epilepsi sıklığı ve nöbet tipleri .

Yazar	Hasta sayısı	Epilepsi saptanan SS (n/%)	Yaş, Cins	EEG bulgusu	Nöbet tipi	BT/MRI
Navon P (1993)	1	1	6, K	Ø	Nokturnal	Ø
Hietarju A (1993)	32	2 (%6.25)	38, K 43, K	N Hemisferler arası asimetri	Ø Ø	Ø Ø
Ishii A (1993)	1	1	35, K	Ø	JTK	BT:Bilateral talamik enfarkt
Uriuhara A (1997)	1	1	37, K	Ø	Status epileptikus	N
Araújo FG (2013)	34	3 (%8.8)	35, K 64, K 61, K	Bilateral senkron yaygın ve jeneralize keskin dalga deşarjları Bilateral senkron yaygın ve jeneralize keskin dalga deşarjları Ø	JTK JTK JTK	N N N
Amaral TN (2013)	9506	1289 (%13.56)	Çoğunluk K	Yapılabilenlerin bir kısmında patolojik bulgu saptanmış	Çoğunlukla JTK	Çoğunda Ø

BA: baş ağrısı, JTK: Jeneralize tonik klonik, N: Normal, Ø: yapılmamış, SS: Sistemik skleroderma.

Hietaharju ve ark.'nın^[5] SS'lilerde yapılmış 32 olguluk araştırmasında; 5 vakada ensefalopati, psikoz, anksiyete, jeneralize tonik-klonik nöbet, optik nöropati ve geçici iskemik atakları içeren santral sinir sistemi semptomları saptanmıştır. Bu çalışmada 31 hastaya EEG yapılabilmemiş; bunların hiçbirinde epileptik aktivite saptanmamış ve %65'inde EEG'ler normal bulunmuştur. Kalanların %26'sında hemisferler arası asimetri, %13'ünde diffüz yavaşlama, %3'ünde 6Hz diken-dalga, %3'ünde fotoparoksizmal yanıt bulunmuştur. Olgumuzun EEG'de sol temporoparietooksipital bölgede zaman zaman tekrarlayan yavaş dalga aktiviteleri ve sol parietal bölgede keskin dalga paroksizmleri mevcuttu.

Olgumuz 86 yaşında, jeneralize tonik klonik nöbetle ortaya çıkan iskemik inme ile hastaneye başvurmuştu ve ileri yaş dışında iskemik inmede risk olarak kabul edilen bir hastalığı yoktu. Kliniğimize başvurusunda hipertansiyon tespit edildi, iskemik inme etyolojisinde rol oynayabilecek başka herhangi bir bulgu saptanmadı. Başvuruda tespit edilen hipertansiyonun sklerodermanın sistemik bulgularından biri olabileceği düşünüldü. Kreatinin, tam idrar tahlili ve GFR değerinin normal olması, sklerodermanın neden olduğu bir renal kriz tablosundan uzaklaştırdı. Kan basıncı değerleri yattığı sürede normal sınırlarda seyreden hastaya antihipertansif tedavi başlanmadı, yakın takip önerildi.

İnmenin, ileri yaş ve hipertansiyon birlikteliğinin potansiyalize ettiği riskden kaynaklanmış olabileceği gibi, sklerodermaya bağlı damar duvarı yapısının bozulması ve mikroanjiopatiye bağlı trombosit agregasyon eğiliminin artışıyla da kaynaklanabileceği; ayrıca trombotik olaylarla birlikteliği gösterilmiş olan ANA pozitifliğinin de inme etyopatogenezinde rol oynamış olabileceği düşünüldü.

Epilepsi açısından olgu gözden geçirildiğinde; kranial görüntülemesinde akut enfarkt alanı tespit edildi. Ancak; epileptik nöbetler inmenin ortaya çıkışından 1.5 ay önce başlamış olduğundan nöbetlerin inmeden kaynaklanmadığı düşünüldü. Epilepsiye yönelik incelemelerinde nöbeti açıklayacak herhangi başka bir neden bulunamadı, aile öyküsü yoktu ve epilepsi etyolojisinden sorumlu bir neden saptanamadı. Bununla birlikte; diğer konnektif dokü hastalıklarında da epilepsinin görülebilmesi ve 30 yıldır devam eden SS nedeniyle, olgumuzda muhtemelen mevcut inceleme yöntemleri ile ortaya koyamadığımız non spesifik nekrotik kortikal foküslerin epileptojenik odak oluşturabileceği ve nöbetlerin bundan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Kaynaklar

1. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2003;2:181-91.
2. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma: clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988;18: 457-81.
3. Pathak R, Gabor A J. Scleroderma and central nervous system vasculitis. *Stroke* 1991;22:410-413.
4. Parent J M, Aminoff M J. Seizures and general medical disorders. In: Aminoff J M, editor. *Neurology and general medicine*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008: 1077-93.
5. Hietaharju A, Jääskeläinen S, Hietarinta M, Frey H. Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis (scleroderma): clinical and neurophysiological evaluation. *Acta Neurol Scand* 1993;87:382-7.
6. Koppel SB. Connective tissue disease. In: Engel Jr. J, Pedley T.A, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008:2653-60.
7. Lee P, Bruni J, Sukenik S. Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1984;11:480-3.

8. Dierckx RA, Aichner F, Gerstenbrand F, Fritsch P. Progressive systemic sclerosis and nervous system involvement: a review of 14 cases. *Eur Neurol* 1987;26:134-40.
9. Das CP, Prabhakar S, Lal V, Kharbanda PS. Scleroderma, stroke, optic neuropathy: a rare association. *Neurol India* 2002; 50:504-7.
10. Pathak R, Gabor AJ. Scleroderma and central nervous system vasculitis. *Stroke* 1991;22:410-3.
11. Titiz A P, Öztürk Ş. Skleroderma ve iskemik inme birlikteliği. *Türk Geriatri Dergisi* 2004;7:173-7.
12. Özkan VHÇ, Yalçınkaya C, Tüysüz B, Arısoy N. Epilepsi ile ortaya çıkan bir lineer skleroderma (en coup de sabre) olgusu. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:167-70.
13. Chung M, Sum J, Morell M J, Horoupian DS. Intracerebral involvement in scleroderma en coup de sabre: report of a case with neuropathologic findings. *Ann Neurol* 1995;37:679-81.
14. Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology* 2008;71:1538-45.
15. Bhardwaj A, Badesha PS. Seizures in a patient with diffuse scleroderma. *Postgrad Med J* 1995;71:687-9.
16. Araújo FG, Amaral TN, Appenzeller S, de Carvalho JF. Seizures in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2013;33:1721-4.
17. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:335-47.