DÜZCE TIP DERGİSİ
DUZCE MEDICAL JOURNAL

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati İle Presente Olan Hepatit-B Virüs Enfeksiyonu

Hepatitis B Virus Infectıon Presenting As Chronıc Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Nida Fatma TAŞÇILAR

Esra ACIMAN

Osman KORUCU

Ufuk EMRE

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Kozlu/Zonguldak

Submitted/Başvuru tarihi:
06. 10. 2009
Accepted/Kabul tarihi:
23. 10. 2009
Registration/Kayıt no:
09. 10. 63

Corresponding Address /Yazışma Adresi:

Dr.Nida Fatma TAŞÇILAR

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.

Esenköy Kozlu/ZONGULDAK

Tel:0 372 2612122

0 372 2612001

Fax:0 372 261 01 55

e-mail:doga24@yahoo.com

© 2010 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

ABSTRACT

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), which is characterized by a progressive or recurrent loss of motor and sensory peripheral nerves, could be due to many reasons such as diabetes mellitus, cancer, sarcoidosis. Although, CIDP could develop in patients with Hepatitis B virus infection (HBVi), HBVi wasnot found to present itself as CIDP. Our case is a 60 years old-man whom suddenly developed numbness and weakness in hands and feet. He was tetraparetic with hypoactive deep tendon reflexes, hypoesthesia and parestesia. Electroneuromyography (ENMG) revealed mixed type demyelinating and sensorial sensorimotor polyneuropathy. At the time of the diagnosis, high values of AST and ALT; later on, positivity of HBsAg and HBV-DNA were detected. Although liver biopsy showed chronic hepatitis and liver fibrosis, he didnot have any history of hepatitis. In conclusion, while investigating the etiology of CIDP, HBVi should be considered even if patients didnot mention or know any history of hepatitis.

Key Words: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Hepatitis B virus infection, etiology

ÖZET

Periferik sinirlerin ilerleyici yada tekrarlayıcı, motor ve duyu kaybıyla karakterize olan kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati (KIDP); diabetes mellitus, kanser, sarkoidoz gibi nedenlerle gelişebilir. Hepatit B virus enfeksiyonu (HBVe) olan hastalarda KIDP gelişebilir, ancak HBVe'nin KIDP ile presentasyonu bildirilmemiştir. Olgumuz 60 yaşında erkek hasta, el ve ayaklarında ani gelişen güçsüzlük ve uyuşukluk şikayeti ile başvurdu. Hastada tetraparezi ile birlikte derin tendon reflekslerinde hipoaktivite, hipoestezi ve parestezi mevcuttu. Önce AST ve ALT yüksekliği, ardından da HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği saptandı. Karaciğer biyopsisi kronik hepatit ve karaciğer fibrosisini göstermesine rağmen, hastada hepatit hikayesi yoktu. Sonuçta, KIDP etiyolojisi araştırılırken, hepatit öyküsü olmasa bile, HBVe düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati, Hepatit B virus enfeksiyonu, etiyoloji

GİRİŞ

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati (KIDP) periferik sinirlerin ilerleyici yada tekrarlayıcı (demiyelinizasyon/remyelinizasyon) motor ve duyu kaybı ile giden hastalığıdır (1). Etiyolojide diabetes mellitus, myastenia gravis, monoklonal gamopati, HIV, kanser, sarkoidoz, refsum hastalığı, sistemik lupus eritamatosus, sjögren sendromu, lenfoma, tiroid hastalıkları düşünülebilir (2-12). Hepatit B virus enfeksiyonuna (HBVe) ikincil gelişen KIDP oldukça nadir görülen klinikopatolojik bir durumdur (1). Literatürde KIDP ile presente olan HBVe bugüne kadar bildirilmemiş olmasından dolayı olgumuzu sizlerle paylaşmayı amaçladık.

OLGU

60 yaşında erkek hasta, ani gelişen el ve ayaklarında uyuşma ve güçsüzlük şikayetiyle başvurdu. 2 hafta önce aniden her iki elinin parmak uçlarında ve her iki ayağında diz altına kadar olan uyuşma yakınması başlamış, giderek uyuşması artmıştır. Takipte yürüme güçlüğü gelişmiştir. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında hastalık mevcut değildi. Nörolojik muayenede alt

ekstremitelerde proksimallerde 4/5, distallerde 1-2/5, üst ekstremitelerde proksimal ve distallerde 3/5 parezi; bilateral triseps refleksinde hipoaktivite, diğer odaklarda arefleksi; bilateral alt ekstremitelerde yaklaşık dizin 10 cm üzerine kadar, üst ekstremitelerde ise el bileğinin 10-15 cm üzerine kadar olan eldiven-çorap tarzı hipoestezi ve parestezi mevcuttu. Diğer fizik ve nörolojik muayene bulguları normaldi.

İlk başvuruda yapılan elektronöromyografide (ENMG); duysal sinir iletim çalışmasında alt ve üst ekstremitelerde duysal sinir potansiyeli elde edilemedi, motor sinir iletim çalışmasında ise bilateral tibial, peroneal, sağ median ve sağ ulnar sinirlerin distal latanslarında uzama, iletim hızlarında yavaşlama, bilateral tibial ve sağ ulnar sinir F latanslarında uzama ile iğne EMG incelemesinde volanter submaksimal kasıda bilateral tibialis anterior ve sol abduktör dijiti minimi kaslarında polifazik motor ünit potansiyellerinde (MÜP) artış, uzun süreli büyük amplitüdlü MÜP'ler gözlendi. Bu bulgularla hastamızda demyelinizan ve sensoriyal ağırlıklı miks tip sensorimotor polinöropati düşünüldü. Laboratuar tetkiklerinde tam kan sayımı, sedimentasyon, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit, protein elektroforezi, IgA, vaskülit markerları normaldi. AST: 182 IU/L (N: 15-40 IU/L), ALT: 404 IU/L (N: 10-40 IU/L), HBsAg ve HBV-DNA pozitifti. Beyin-omurilik sıvı (BOS) incelemesinde protein yüksek (578mg/dl) ve oligoklonal band pozitifti. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olması nedeni ile uygulanan karaciğer iğne biyopsisinde kronik B viral hepatit ve fibrozis evre: 3 saptandı. CA 19-9 :206 U/ml (N:<34 U/ml), CA 15-3:23 U/ml (N:0 U/ml), AFP:4.5 IU/ml (N:0 IU/ml) saptandı. Tümör belirteçlerinde yükseklik olmasından dolayı istenen abdomen ultrasonografi, batın bilgisayarlı tomografi (BT), toraks BT, kolonoskopi normal olarak saptandı. 5 kez plazmaferez uygulanan hastanın parezisi ve duyu kusuru tam düzeldi. 10 gün sonra hasta tekrar kol ve bacaklarda güçsüzlük şikayeti ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde proksimallerde 4/5, distallerde 2-3/5, üst ekstremitelerde proksimal 2-3/5 ve distallerde 1-2/5 parezi; bilateral triceps ve biceps refleks normoaktif, diğer odaklarda hipoaktifti; duyu kusuru yoktu. Destekle yürüyebiliyordu.

İkinci ENMG incelemesinde ilk ENMG'deki

Sinir	Uyarı yeri	Latans	Amplitüd	Uzaklık	Hız
		ms	mV	cm	m/s
Sağ Median - APB	1. Bilek	13.4	2.7	7.5	
	2. Dirsek	21.8	2.5	21.5	31.2
	3. Aksilla	26.2	2.4		
	4. EN	31.2	0.1		
Sol Median – APB	1. Bilek	11.75	2.6	8	
	2. Dirsek	19.55	3	22	28.2
	3. Aksilla	25.25	2.3	24	42.1
	4. EN	29.35	0.9		
Sağ Ulnar – ADM	1. Bilek	9.3	5.7	7.5	
	2. Dirsek	26.8	0.8	23.2	13.2
	3. Dirsek Üstü	27.85	1.1		
	4. Aksilla	33.75	1.1		
	5. EN	39.55	0.1		
Sol Ulnar – ADM	1. Bilek	11.8	2.3	7.5	
	2. Dirsek Altı	22.3	0.6	16	15.1
	3. Dirsek Üstü	28.65	0.6	10	15.7
	4. Aksilla	33.95	0.9		
	5. EN	38.85	0.8		
Sağ Tibial-AH	1. Ayak bileği	PY			
Sol Tibial-AH	1. Ayak bileği	PY			
Sağ Comm Peroneal - EDB	1. Ayak bileği	PY			
Sağ Comm Peroneal - EDB	1. Ayak bileği	PY			

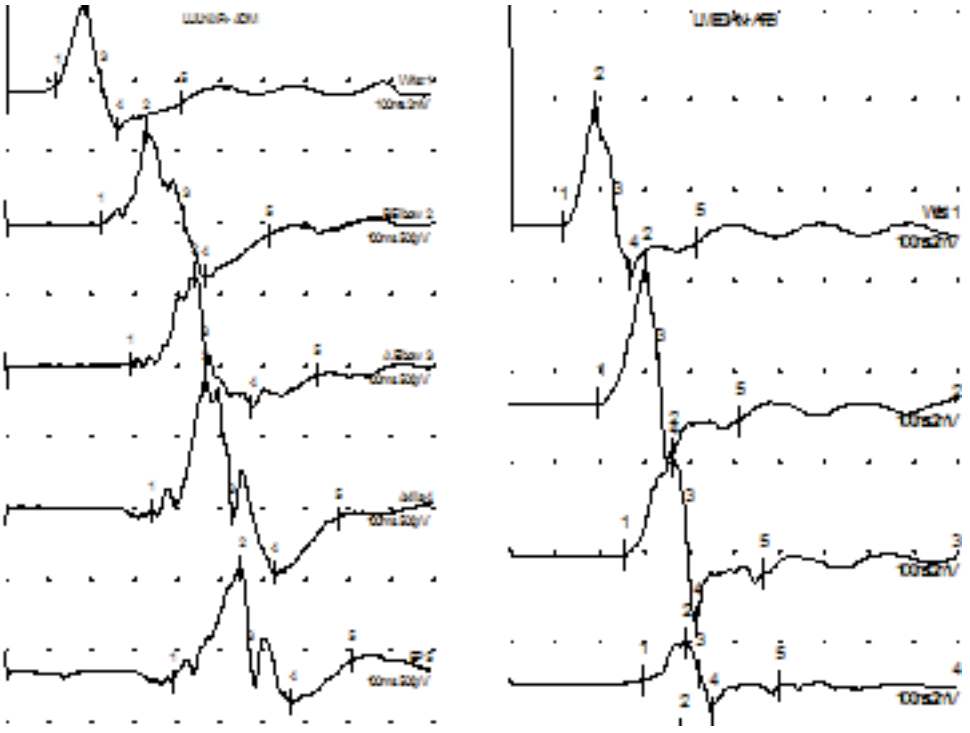
Tablo: ENMG'de motor sinir iletim çalışması bulgular. APB: Abdüktör Pollisis Brevis, EN: Erb Noktası, ADM: Addüktör Dijiti Minimi, AH: Abdüktör Hallusis, PY: Potansiyel Yok, EDB:Ekstansor Dijitorium Brevisı

bulgulara ek olarak bilateral median sinirlerde proksimal (Erb noktasında), bilateral ulnar sinirlerde önkolda iletim bloğu saptandı (Tablo), (Şekil a ve b). Hasta özgeçmiş açısından tekrar sorgulandığında, hasta yakını 1 yıl önce hastanın ayaklarında hafif düzeyde kuvvetsizlik olduğunu, hastamızın bunu önemsemediğini, evde 1 hafta istirahat ettikten sonra düzeldiğini belirtti. Klinik ve ENMG bulguları ile hastaya KIDP tanısı kondu. Aktif HBVe olmasından dolayı steroid tercih edilmeyerek IV immunglobulin (5 gün süreyle 400mg/kg/gün) uygulandı. Aktif hepatit dönemi sonlandıktan sonra da proflaktik aylık megadoz steroid tedavisine alındı. 4. kür megadoz steroid tedavisi alan hastanın nörolojik muayenesi şu anda alt ekstremitelerde arefleksi dışında normal seyretmektedir.

TARTIŞMA

KIDP'nin otoimmun mekanizmalar ile geliştiği düşünülmektedir. Periferik sinir sisteminin myelinine karşı hücresel ve humoral mekanizmalar ile otoimmunite gelişir (13). KIDP prevalansı 1,2-1,9/100.000'dir ve erkeklerde daha fazla görülmektedir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Ortalama başlangıç yaşı 47-48 olarak bildirilmektedir (3,14,15). Klinik gidiş aylar boyunca yavaş yavaş olduğu gibi atak ve düzelmelerle giden bir şekilde de olabilir (15). Klinik bulgular simetrik proksimal ve distal güçsüzlük, duyu kaybı, hipo veya arefleksidir. Ancak atipik başlangıç da olabilmektedir. KIDP tanısı klinik özellikler, sinir iletim çalışmaları, BOS incelemesi, sinir biyopsisi ile EFNS/PNS kriterlerine göre konulur (16). Tanı için klinik önemlidir, ek olarak EMG, patoloji, BOS bulgularından ikisinin varlığında kesin tanı, birinin varlığında olası tanı konulur (3). Bizim hastamızda proksimal ve distal simetrik güçsüzlük, duyu kaybı ve hipo/arefleksi mevcuttu. BOS proteini artmış olup oligoklonal band pozitifti. Elektrofizyolojik çalışmalarda demyelinizasyon 4 temel elektrofizyolojik parametreyle belli kriterlere göre tanımlanmaktadır (17,18). Bunlardan hastamızda motor sinir iletim hızında azalma, distal motor latanslarda uzama, F dalga latanslarında uzama, motor iletim blokları olmasına rağmen asıl tanı koydurucu olan motor iletim bloklarının saptanmasıdır.

KIDP tedavisinde IVIG ve plazmaferez standart tedavilerdir. Kortikosteroid tedavisi de standart tedaviler içinde sayılmaktadır. Diğer standart olmayan tedaviler arasında azatiopürin, siklofosfamid, siklosporin A, etanercept, interferon-alfa 2a, mycophenolate mofetil, tacrolimus yer almaktadır. Acil tedavide interferon-beta1a, rituximab ve yüksek doz siklofosfamid kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (19,20). Bizim hastamızda plazmaferez, IVIG ve steroid tedavisi uygulandı. Steroide dramatik yanıt gözlendi.



Şekil a. Ulnar sinirin ADM kasında yapılan motor sinir iletim çalışmasında gözlenen iletim bloğu (bilek-dirsek altında ve aksilla-Erb noktasında), **b.** Median sinirin APB kasında yapılan motor sinir iletim çalışmasında gözlenen iletim bloğu (aksilla-Erb noktasında)

Etiyolojide diabetes mellitus, myastenia gravis, monoklonal gamopati, HIV, kanser, sarkoidoz, refsum hastalığı, sistemik lupus eritematosus, sjögren sendromu, lenfoma, tiroid hastalıkları düşünülebilir (2-12).

KIDP'nin değişik immunolojik hastalıklar ile bir arada görülmesi benzer immunopatojenik mekanizmaların sorumlu olabileceğini akla getirmektedir (12).

KIDP etiyolojisinde HBVe düşünülmelidir. KIDP ve HBVe ile ilgili 5 olgu bildirilmiştir (1,21-24). HBVe'na bağlı polinöropatinin endonöronal kapillerde ve endonöriumda HBV yüzey antijenini de içeren immun kompleks yapılanması ile oluştuğu düşünülmektedir (1). Sinir hasarında sitotoksik T hücrelerinin humoral faktörlerden daha etkili olduğu düşünülmektedir (22).

Dünyada HBVe sıklığı gittikçe artmaktadır. HBVe gelişen hastalarda KIDP gelişebileceği de bilinmektedir (1,21-24). Günümüze kadar bildirilen 5 olgu KİDP geliştiğinde HBVe tanısıyla takip edilmekte olan hastalardır. KİDP olgularından birinde steroid verilmesini takiben (23), birinde karaciğer transplantasyonu sonrası (24), diğer üçünde ise kronik hepatit sırasında (1,21,22) olmuştur. Ancak bizim olgumuz dışında hiçbirinde KİDP tanısı konulduktan sonra hepatit saptanmamıştır.

Sonuçta, KIDP ile presente olan HBVe olgumuzu sizlerle paylaşarak, KİDP hastalarında HBVe araştırılmasının gerekliliğini, HBVe varlığında tedavi planınızı gözden geçirmenizi öneririz.

KAYNAKLAR

1. Kabakuş N, Kansız F, Kurt NÇ, Aydın M, Yoldaş T: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with chronic hepatitis B virus infection. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 47:194-196, 2004.
2. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayar DR, Shebert RJ, Bradley WG: Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. Arch Neurol. 59:758-765, 2002.
3. Koca SS, Yoldaş TK, Özkan Y, Günay İ, Dönder E: İntravenöz İmmunglobulin Tedavisine Yanıt Veren, Diabetes Mellitus'ta Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati; Olgu Sunumu. Fırat Tıp Dergisi. 11:144-146, 2006.
4. Güler A, Gökçay F, İşman D, Dıramalı B: Chronic İnflammatory Demyelinating Neuropathy Associated With Graves Disease: A Case Report . J Neurol Sci (Turkish). 25:158-163, 2008.
5. Hatano T, Fukuda M, Shiotsuki H, Miwa H, Urabe T, Mizuno Y: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy followed by systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome: a case report. Rinsho Shinkeigaku Mar. 46:203-209, 2006.
6. Çoban A, Kürtüncü M, Işık N, Serdaroğlu P, Deymee F, Parman Y: Malign lenfoma ve kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati: Bir olgu sunumu. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi. 69:19-22, 2006.
7. Vital A, Lagueny A, Ferrer X, Louiset P, Canron MH, Vital C: Sarcoid neuropathy: clinico-pathological study of 4 new cases and review of the literature. Clin Neuropathol. 27:96-105, 2008.
8. Ducray F, Costedoat-Chalumeau N, Bouhour F, Rousset H, Vial C: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and sarcoidosis: fortuitous association?. Rev Neurol (Paris). 163:3585-3589, 2007.
9. HIV-associated CIDP, Muscle Nevre. 12:695-696, 1989.
10. Kimura K, Nezu A, Kimura S, Otsuki N, Kobayashi T, Nomura Y, Segawa M: A case of myasthenia gravis in childhood associated with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neuropediatrics. 29:108-112, 1998.
11. Hughes R.A.C, Bouche P, Cornblath D.R, Evers Eet. Al: European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European federation of neurological Societies and The peripheral nerve Society. Eur J Neu. 13:326-332, 2006.
12. Rentzos M, Anyfanti C, Kaponi A, Pandis D, Ioannou M, Vassilopoulos D: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A 6- year retrospective clinical study of a hospital- based population. J Clin Neurosci. 14:229-235, 2007.
13. De Sousa EA, Brannagan TH 3rd: Diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Curr Treat Options Neurol. 8:91-103, 2006.
14. Bradley Walter G, Darof Robert B, Fenichel Gerold M, Jankovic Joseph: Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management. 4. Edition: 2345-2349, 2004
15. Gerard Said: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neuromuscul Disord. 16:293-303, 2006.
16. Peter Van den Bergh, Belgium; Pierre Bouche, France; David R. Cornblath, USA; Eileen Evers, UK; Robert D. Hadden, UK; Angelika F. Hahn, Canada; Richard A.C. Hughes, UK; Isabel Illa, Spain; Carol L. Koski, USA; Jean-Marc Léger, France; Eduardo Nobile-Orazio,Italy; John D. Pollard, Australia; Claudia Sommer, Germany; Pieter A. van Doorn, Netherlands; Ivo N. van Schaik, Netherlands ; EFNS/PNS Task Force on Guidelines for Management of CIDP: Diagnostic Criteria Supplement to a Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society, 2006.
17. Van den Bergh PYK, Pieret F: Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nevre. 29:565-574, 2004.
18. Rajabally YA, Jacob S: Proximal nevre conduction studies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clin Neurophysiol. 117:2079-2084, 2006.
19. De Sousa EA, Brannagan TH 3rd: Diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Curr Treat Options Neurol. 8:91-103, 2006.
20. Toothaker TB, Brannagan TH 3rd: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: current treatment strategies. Curr Neurol Neurosci Rep. 7:63-70, 2007.

21. Ohyama T, Okiyama R, Yamada M, Mitani M, Tamaki M, Endo M, Kubo M: [Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with chronic liver disease due to type B and type C hepatitis virus]. No To Shinkei. 47:161-165, 1995.

22. Inoue A, Koh CS, Yahikozawa H, Iwahashi T, Yanagisawa N: A pathogenic study of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a patient with hepatitis B infection. Arerugi. 43:585-589, 1994.

23. Shiota G, Harada K, Oyama K, Udagawa A, Nomi T, Tanaka K, Tsutsumi A, Noguchi N, Kishimoto Y, Horie Y, Suou T, Kawasaki H: Severe exacerbation of hepatitis after short-term corticosteroid therapy in a patients with "latent" chronic hepatitis B. Liver. 20:415-420, 2000.

24. Taylor BV, Wijdicks EF, Poterucha JJ, Weisner RH: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy complicating liver transplantation. Ann Neurol. 38:828-831, 1995.