

İmmün Mekanizmalı Nöro-Oftalmolojik Hastalıklar

Pınar AYDIN*

Santral veya periferik sinir sistemini tutarak nöro-oftalmolojik bulgu veren İmmün mekanizmalı hastalıkların sayısı oldukça fazladır. Bu yazıda bunlardan sadece sık görülenlere ve güncel olanlarına değinilecektir.

KANSERİN UZAK ETKİLERİ (PAR ANEOPLASTİK SENDROMLAR)

Paraneoplastik sendrom (PNS), herhangi bir organ sistemi üzerine tümörün direkt bası veya metastazı, kanama, metabolik etki ya da kullanılan ilaca bağlı sitostatik etki olmaksızın, o organ veya sistemde patolojik değişiklikler oluşturmasıdır. Genellikle hastada bir kanser olduğu bilinmesinden önce santral sinir sistemi (SSS) PNS'ları görüldüğü için, nadir olmasına rağmen klinikte büyük bir önem taşırlar. Ayrıca PNS'u olan tümörlerin prognozu olmayanlardan daha iyidir. Genellikle subakut olarak gelişen bu tablolar aynı zamanda ağır seyreder. Bugün için PNS patogeneğinde otoimmün mekanizma ön plandadır (1). Beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz, artmış protein ve yükselmiş IgG miktarları ve kanda tutulumun olduğu organa spesifik antikörlerin saptanması bu görüşü desteklemektedir (2,3). Ancak gösterilmiş olan antikörlerin neden-sonuç ilişkisi yönünden anlamı henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Birçok PNS tümörün seyrinden bağımsız bir seyir izler. Tümörün çıkarılması, kortikosteroid veya immünoşüpressif tedavinin yararı tartışmalıdır.

Yerleşimlerine göre SSS'nin PNS'ları şu şekilde sınıflanabilir:

1. Paraneoplastik subakut serebellar dejenerasyon
2. Opsoklonus-miyoklonus

* Doç.Dr. Hacettepe Üniversitesi Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü Nöro-Oftalmoloji Ünitesi, ANKARA

† Türk Oftalmoloji Demeği Çukurova Şubesi Dr. Muzaffer SANDER Yaz Simpozyumu Göz ve immünoloji 7-9 Haziran 1992, ÜRGÜP

3. Limbik ensefalit ve diğer demanslar
4. Beyin sapı ensefalitleri
5. Optik nevrit
6. Retinal dejenerasyon

Bildirilen yakalardaki nöro-oftalmolojik bulgular ve mevcut kanserin tipi çok çeşitlidir (Tablo 1) (1,8).

Henüz özgün bir antikör saptanamamış olduğu için paraneoplastik optik nevritlerin otopsi yapılmadan diğer nevritlerden ayırdedilmeleri çok zordur. Özel bir tanı ve tedavileri yoktur. Görsel uyarılmış potansiyeller (VER) anormaldir. Otopside santral sinir sistemi ve görme yollarında perivasküler İnflamasyon, gliozis ve demiyelinizasyon gösterilmiştir (3,4).

Retinal dejenerasyon (Cancer-associated retinopathy: CAR) ise küçük hücreli akciğer kanseri ile birlikte görülen ve tipik olarak epizodik görme keskinliği kaybıyla devam eden bir hastalıktır (8). Semptomlar tek taraflı olarak başlayabilir. Erken muayenede yavaş şekilde ve santral skotomlar ile retinal arteriolar inceleme dikkati çeker. Olay ilerledikçe skotomlar büyür, görme keskinliği azalır. BOS ve VER normal, skotopik elektroretinografi yanıtı anormaldir. Histopatolojik incelemede, fotoreseptör hücrelerde dejenerasyon ve hücre kaybı, dış nükleer katmanda nükleus kaybı ve dış retinal katmanlarda melanin taşıyan makrofajlar görülmüştür. Bu hastalarda antiretinal otoantikörler (Anti-VPS) saptanmıştır (1,8).

EDİNSEL BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ YETMEZLİĞİ SENDROMU (AİDS)

HIV enfeksiyonu ile CD-4 lenfositlerdeki bozulma ile meydana gelen AİDS ile oküler komplikasyonlar sık görülmektedir. Hastalığın yayılmasıyla birlikte 1. Virüsünün kendisine bağlı, 2. fırsatçı enfeksiyonlara bağlı, 3. neoplazmalara bağlı, 4. serebrovasküler komplikasyonlara bağlı değişik nörolojik ve nöro-oftalmolojik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Geniş serilerde nöro-oftalmolojik bulgu oranı %8 olarak bildirilmektedir (9).

Tablo 1, Paraneoplastik nöro-ofthalmolojik bulgular veren neoplazmalar

Nöroblastoma	Opsoklonus
Kronik lenfomatöz menenjit	Periferik konsantrik daralma
Bronş Ca	Anterior optik nevrıt
	Internükleer oftalmopleji
Meme Ca	Anterior optik nöropati
Küçük hücreli akciğer Ca	Anterior optik nöropati
	Eksternal oftalmopleji
	CAR
Tiroid adenokarsinomu	Bitemporal hemianopsi

Kraniyal sinirlerin tutuluşu: Toksoplazma, kriptokokkus, varisella zoster, sitomegalovirüs (CMV) gibi fırsatçı enfeksiyonlara, progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML), SSS ve orbital lenfomasına, kavernöz sinüs ve orbital apekte eozinofilik granülomaya sekonder olarak III, IV, V, VI, VII'ci kraniyal sinirlerin tutulumu bildirilmiştir (9,10).

Optik sinire bağlı komplikasyonlar: Optik disk patolojisi olarak papilödem, optik nevrıt (anterior veya posterior), optik sinir perinevriti görülmüştür. Bu patolojilerin nedeni olarak, bu hastalarda kriptokokkal menenjit, SSS lenfoması ve toksoplazması, sifiliz, varisella zoster, hepatitis B gibi enfeksiyonlar saptanmıştır (9-11).

Göz hareket bozuklukları: Yavaşlamış sakkadlar ve bozuk optokinetik nistagmus, Parinaud sendromu, internükleer oftalmopleji, parapontin retiküler formasyon lezyonları, skew deviasyon, blefarospazm, opsoklonus, konjuge hareket bozuklukları, nistagmus gibi çok çeşitli göz hareket bozuklukları rapor edilmiştir. Bu bozukluklar daha çok fırsatçı enfeksiyonların menenjit, ensefalit veya ensefalopati yapmalarına sekonder komplikasyonlardır (9,10,12).

Görme Alan Defektleri: Homonim veya altitudinal hemianopsi (veya kadransiyon), büyük kör nokta, parasantral skotomlar görülmüş olup, daha çok SSS'in fırsatçı enfeksiyonlarına ve PML'ye bağlı olarak oldukları saptanmıştır (9,10).

Pupillada görülen patolojiler: Şimdiye kadar saptanmış olan pupilla bozuklukları ışık-yakın dissosiasyonu ve Horner sendromu olup, başta toksoplazma olmak üzere bütün SSS enfeksiyonları ile lenfoması olan hastalarda tanımlanmıştır (10).

Diğer bulgular: Kriptokokkal menenjit, SSS lenfoması ve tüberkülozu olan AIDS'li hastalarda ptosis, kortikal körlük, hallüsinasyonlar bildirilmiştir (9,10).

Yukarıda özetlenen bulgular ve altta yatan nedenlerinden dolayı nöro-ofthalmolojik bulguları olan AIDS'li hastaların özellikle toksoplazma, lenfoma, kriptokokkus, sifiliz ve histoplazma yönünden araştırılması gerekmektedir.

MİYASTENİA GRAVİS

Miyastenia Gravis (MG) nöro-müsküler iletimin postsinaptik bir hasar nedeniyle bozulması sonucu kas güçsüzlüğüne yol açan otoimmün bir hastalıktır (13,14). Antijen-antikor-kompleks, inflammatuar reaksiyon yaratarak postsinaptik membranda harabiyete yol açar. Semptomların yorulmayla artma göstermesi, klinik gidişin düzelme ve bozulmalarla seyretmesi hastalığın tipik özellikleridir. MG'li hastaların nöro-ofthalmolojide en sık karşılaşılan yakınmaları çift görme ve göz kapağında düşmedir. Belli bir sinir dağılımına uymaksızın ve değişkenlik gösteren göz kasları tutulmasına bağlı olarak ortaya çıkan bu tabloya sistemik güçsüzlük eşlik edebilir (Sistemik MG), ya da etmeyebilir (Oküler MG). Muayenede yormakla artan ptosis ve/veya göz hareketlerinde kısıtlılık saptanır. İntravenöz tensilon (edrofonyom) testinde mevcut semptomların düzelmesi ve özel EMG testi tanıya yardımcı yöntemlerdir.

Hastaların %90'ında antiasetilkolin reseptör antikörlerinin (anti-AChR) yüksek düzeylerde bulunması, MG'li annelerden doğan çocukların kanında geçici bir süre, plasentadan geçen anti AChR'nın bulunması, MG'li hastaların serumunun Ig fraksiyonunun farelere verilmesiyle hastalığın transferinin yapılabilmesi, hastaların sinir-kas kavşağında IgG ve C3 içeren immün komplekslerin varlığı otoimmüniteyi destekleyen bulgularlardır (13,15). MG'li hastaların %70'inde timus, %5'inde tiroid patolojisi saptanmış olması da otoimmün patogenezi kanıtlanmaktadır. Tedavide antikolinesteraz ilaçlar (Mestinon), kortikosteroidler kullanılmakta ve timektomi önerilmektedir.

MULTİPL SKLEROZİS

Multipl sklerozis (MS) SSS'de demiyelinizasyon plakları yaparak çok çeşitli nöro-ofthalmolojik bulgular veren bir hastalıktır. Demiyelinizasyon optik sinirde olduğu zaman daha çok posterior tipte ve sıklıkla unilatéral optik nevrıt, pons ve serebellumda olduğunda göz hareket bozuklukları (internükleer oftalmopleji, Fisher'in 1.5 sendromu, nistagmus vb.) ortaya çıkmaktadır. Optik nevtlerin yaklaşık 1/3'ünde daha sonra MS gelişmektedir. Nadiren kiyazmada da plak olabilir ve kiyazmal görme alanı patolojileri ortaya çıkabilir.

Demiyelinizasyonun patogenezinde günümüzde otoimmün antikör kökenli demiyelinizasyon teorisi tümüyle terkedilmiş olmamakla beraber otoimmün hücreli immünite teorisi ağırlık kazanmıştır (16). Bu mekanizmaları tetikleyen nedenin virüsler olduğu düşünülmüş ancak kesin kanıt bulunamamıştır. Otoimmün hücreli immünite teorisi MS plaklarında eksperimental alerjik ensefalomyelitte benzer histopatolojik yapının (lenfosit ve sinir çevresindeki miyelini adeta soyan makro-

Tablo 2. Vaskülitlerde görülen nöro-oftalmolojik komplikasyonlar

	Optik Sinir	Kiyazma, Traktus	III, IV, VI, Beyin sapı	Diğer
Poliarterit	+	+	+	Ekzoftalmus
Wegener	+	+	+	Ekzoftalmus
Dev hücreli art.	+	---	+	---
Behçet	+	+	+	---
SLE	+	+	+	Ekzoftalmus
Skleroderma	+	+	+	Enoftalmus
Sjögren sendromu	+	+	+	Kuru göz
Romatoid artrit	+	---	---	Akkiz Brown, akkiz Duane

++: sık, +: nadir, ---: hiç görülmemesi

faj infiltrasyonu) saptanmış olması ve bu tabloda "Miyelin basic protein" (MBP) adlı proteinin rol oynadığının belirlenmiş olması üzerine kurulmuştur. Ancak MBP'ye bağlı T lenfosit fonksiyon bozuklukları her hastada gösterilememiştir. Sadece süpressor hücrelerde defekt ve buna bağlı olarak immün sistemde aşırı aktivasyon olduğu belirlenmiştir. MS plaklarıyla ilişkili lenfositlerin özelliklerini belirlemek amacıyla yapılan monoklonal antikor çalışmaları da henüz aydınlatıcı sonuçlar vermemiştir (17).

VASKÜLİTVE KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI

Vaskülitlere a) IgE antijeni ile, b) sitotoksik antijenin neden olduğu doku yıkımıyla, c) immün komplekslerle, d) lenfositlerle meydana gelen inflamasyon neden olmaktadır, inflamasyon, çeşitli organlarda iskekiye neden olarak SSS, göz tutulumuna v.s. yol açmaktadır. Tablo 2ye sadece nöro-oftalmolojik komplikasyonu sık olan vaskülitler dahil edilmiş ve yol açtığı patolojiler özetlenmiştir (18-20). Tablodan da anlaşılacağı gibi retinada lezyon yapabilen vaskülitler (Eales, APMPE, Behçet hastalığı, Takayashu dev hücreli arteriti gibi) SSS'de de vasküler lezyonlara ve çeşitli çapta damarlarda iskekiye, dolayısıyla da II, III, IV, VI'ncı kranial sinir lezyonlarına neden olabilir (19).

SONUÇ

Göz ve SSS'l tutulumu yapan immün kökenli hastalıkların çoğu periferik ya da santral tutulum ile kranial sinir patolojilerine yol açabilir. Bu yazıda bu patolojilerin çok çeşitli olabileceği ve bu nedenle nöro-oftalmolojik bulgularla gelen hastaların etyolojik araştırmasında immün kökenli hastalıkların da akılda tutulmasının gereği vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

- Posner JB, Furneaux HM. Paraneoplastic Syndromes. Immunologic Mechanisms in Neurologic and Psychiatric Disease. Walksman BH (ed). New York: Raven Press, 1990: 187-219.
- Coppeto JR, Monteiro MLR, Cannarozzi DB. Optic neuropathy associated with chronic lymphomatous meningitis. J Clin Neuro-ophthalmol 1988; 8:39-43.
- Boghen D, Sebag M, Michaud J. Paraneoplastic optic neuritis and encephalomyelitis, report of a case. Arch Neurol 1988;45:353-6.
- Pillay N, Gilbert JJ, Ebers GC, Brown JD. Internuclear ophthalmoplegia and "optic neuritis", paraneoplastic effects of bronchial carcinoma. Neurology 1984; 34:606-13.
- Rudge P. Optic neuritis as a complication of carcinoma of the breast. Proc Roy Soc Med 1973; 66:46-7,
- Waterson JA, Gilligan BS. Paraneoplastic optic neuritis and external ophthalmoplegia. Aust NZ J Med 1986; 16:703-4.
- Oohira A, Inoue T, Fukuda N, Uchida K. A case with paraneoplastic optic neuropathy presenting bitemporal hemianopsia. Neuro-ophthalmology 1991; 11:325-8.
- Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A Clinical triad to Diagnose Paraneoplastic Retinopathy. Ann Neurol 1990; 28:162-7.
- Mansour AM. Neuro-ophthalmic findings in acquired immunodeficiency syndrome. J Clin Neuro-ophthalmol 1990; 10:167-74.
- Keane JR. Neuro-ophthalmologic signs of AIDS: 50 patients. Neurology 1991; 41:841-5.
- Newman NJ, Lessell. Bilateral Optic Neuropathies with Remission in Two HIV-Positive Men. J Clin Neuro-ophthalmol 1992;12:1-5.
- Hamed LM, Schatz NJ, Galetta SL Brainstem Ocular Motility Defects and AIDS. Am J Ophthalmol 1988; 106:437-42.
- Zweiman B, Arnason BGW. Immunological aspects of neurological and neuromuscular diseases. JAMA 1987; 258:2970-3.
- Pachner AR. Neuroimmune disorders: Myasthenia Gravis, Imm Allergy Clin N America 1988; 8:277-93.
- Newsom-Davis J. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes; autoimmune disease at the neuromuscular junction. CurrOp Neurol Neurosurg 1991; 4:683-8.
- Sergott RC, Brown MJ. Current Concepts of the Pathogenesis of Optic Neuritis Associated with Multiple Sclerosis. Surv Ophthalmol 1988; 33:108-16.
- Carter JL, Rodriquez M. The immunopathology of multiple scleross. Curr Op Neurol Neurosurg 1991; 4:186-90.
- Moore PM, Cupps TR. Neurological complications of vasculitis. Ann Neurol 1983; 14:155-67.
- Miller NR. Vasculitis. In: Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. Ed (4). Baltimore Williams&Wilkins, 1991: 2575-9.
- Kirkali P, Kansu T, Sanaç AS. Unilateral enophthalmos in systemic scleroderma. J Clin Neuro-Ophthalmol 1991; 11:43-4.