



Kronik Rekürrens İnflamatuar Optik Nöropati

Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy

 Caner Feyzi DEMİR,^a
 İrem TAŞCI^b

^aNöroloji AD,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Elazığ
^bNöroloji Kliniği,
Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi,
Malatya

Received: 27.01.2018
Received in revised form: 03.03.2018
Accepted: 22.03.2018
Available online: 11.04.2018

Correspondence:
İrem TAŞCI
Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği,
Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
tasciiirem@gmail.com

ÖZET Kronik rekürrens inflammatuar optik nöropati (CRION) hastalarda relaps ve remisyonlarla seyreden, beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinin normal olduğu bir inflammatuar optik nöropatidir. CRION'un optik yollarla sınırlı olup olmadığı ve beyindeki diğer beyaz cevher yapılarını etkileyip etkilemediği hâlâ belirsizdir. Bu çalışmada, 2014-2017 yılları arasında dört kez izole sağ optik nörit atağı geçirmiş kraniyal MRG ve spinal MRG'de herhangi bir lezyon izlenmeyen olgunun sunulması amaçlanmıştır. Olgunun optik nörit atakları ve kontrast tutan optik sinir lezyonları intravenöz yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile sekelsiz olarak düzeldi. Ayırıcı tanısında; olası demiyelinizan, oküler, enfeksiyöz ve sistemik nedenler dışlandıktan sonra olgu CRION olarak izlem altına alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Optik sinir hastalıkları; nöks; optik nörit

ABSTRACT Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION) is an inflammatory optic neuropathy, characterized by relapses and remissions in patients with normal brain and spinal magnetic resonance imaging (MRI). It is still uncertain whether CRION is restricted to the optic pathways or it affects other brain white matter structures. In this case optic neuritis attacks were observed 4 times between 2014-2017. Demyelinating lesion was not shown in cranial and cervical MRI. The case threatened with high dose steroid during attacks and recovered fully. After other demyelinating, ocular, infectious and systemic diseases that may cause this table was excluded, patient is followed as CRION.

Keywords: Optic nerve diseases; recurrence; optic neuritis

Optik nörit (ON), oftalmolog von Graefe ve Nettleship tarafından, “Bir gözle sınırlı, göz hareketleriyle artan gözde nöropatik ağrının olduğu, büyük bir kısmının tamamen düzeldiği, ancak bazen total körlük ve kalıcı vizüel hasara neden olabilen, oftalmoskopik muayenede sıklıkla optik atrofinin olduğu ve bazen retinal değişikliklerin eşlik ettiği bir durum” olarak tanımlanmıştır. Kronik rekürrens inflammatuar optik nöropati [chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION)] ise ilk kez 2003 yılında ayrı bir durum olarak tanımlanmıştır.¹

OLGU SUNUMU

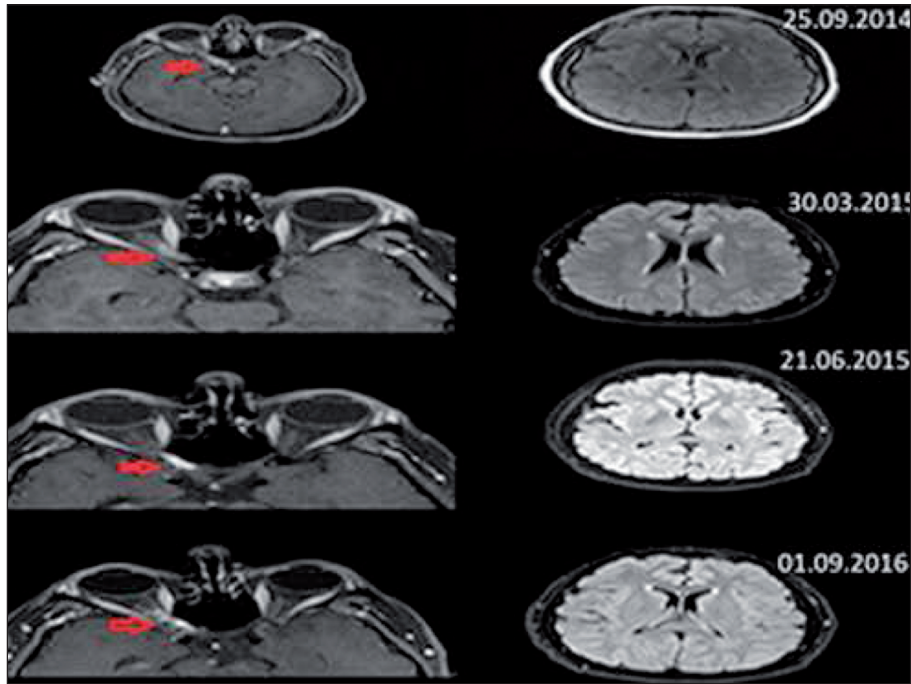
Kırk beş yaşındaki kadın olgu, 2014-2017 yılları arasında 4 kez sağda belirgin her iki gözde görme kaybı yakınması ile başvurdu. Olgu ilk kez Eylül

2014 tarihinde bulanık görme şikâyeti nedeni ile göz hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. On yıldır diabetes mellitus (DM) tanısı olan olgu, düzenli olarak metformin (1.000 mg 2x1) kullanmakta idi. Oftalmolojik muayenede gözde görme keskinliği; sağ gözde 6/10, sol gözde 8/10 ölçüldü. Fundus muayenesinde sağ optik disk (OD) sınırlarının silik olması ve sağ OD etrafında minimal hemoraji izlenmesi üzerine olgu, anterior iskemik optik nöropati (AION) ve diyabetik papillit ön tanılarıyla göz hastalıkları kliniğine yatırılmıştır. Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve orbita MRG'de sağ optik sinirde belirgin kontrast tutulumu izlenmesi üzerine nöroloji kliniğine devir alınarak izlem altına alındı (Resim 1). Nörolojik muayene normal değerlendirildi. Hemogram ve biyokimya parametreleri, vitamin B₁₂, tirod fonksiyon testleri, sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) normal sınırlarda ölçüldü. Vaskülit paneli (C-ANCA, P-ANCA, anti-GAD antikor, anti-DS DNA, anti-SM, anti-LA, SS-A anti-RO, ANA, anti cardİ IgM, anti cardİ IgG, anti β2 glikoprotein 1 IgG, beta 2 mikroglobulin) normal sınırlarda değerlendirildi. Kontrastlı servikal MRG'de patoloji izlenmedi. Vizüel uyarılmış potansiyel [visual evoked potential (VEP)]'de sağda daha belirgin bilateral P100 dalga latansı uzamış izlendi (Resim 2). Kontrastlı orbita MRG'de sağ optik sinirin kiazmaya kadar belirgin kontrast tutulumu göstermesi nedeni ile sarkoidoz yönünden göğüs hastalıkları ve romatoloji konsültasyonu istendi. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de, bilateral akciğerlerde yaygın buzlu cam görünümü ve milimetrik pulmoner nodüller izlendi. Serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 25,24 U/L (ref 8-52 U/L) ölçüldü. Klinik ve laboratuvar bulgularla sarkoidoz dışlandı. Metilprednizolon (1.000 mg/gün) 10 gün süreyle intravenöz (IV) verildikten sonra, her iki gözde görme keskinliği 10/10 değerlendirildi. Olguya 64 mg/gün oral metilprednizolon başlandı. Üç ayda oral steroid azaltılarak kesildi. İkinci başvuru; Mart 2015 tarihinde, 15 gündür her iki gözde bulanık görme şikâyeti nedeni ile nöroloji polikliniğine oldu. Olgunun görme keskinliği sağ gözde 8/10, sol gözde 9/10 ölçüldü. Çekilen kontrastlı beyin ve orbita MRG'de sağ optik sinirde kontrast tutulumu izlendi (Resim 1). Lomber ponksiyon (LP) yapıldı.

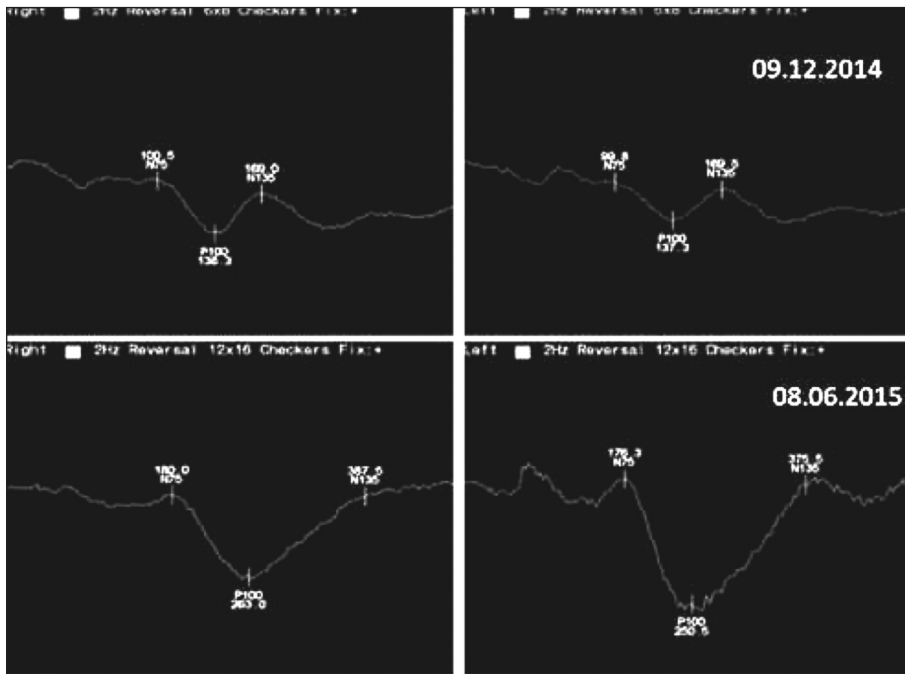
Beyin omurilik sıvısı (BOS) protein:52,7 mg/dL, glukoz: 60 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu: 96 mg/dL) klor: 128 meq/L; K:3,1 meq/L; Na:147 meq/L ölçüldü. Oligoklonal bant (OKB) Tip 3 saptandı. Akuaporin 4 (AQP4) antikorı negatif izlendi. Anti miyelin oligodendrosit glikoprotein bakılmadı. Yatışı süresince 10 gün IV 1.000 mg metilprednizolon verildi. İV steroid tedavisiyle görme keskinliği tam düzeldi. Azaltılarak kesilmek üzere üç aylık oral steroid tedavisi başlandı. Olgunun Haziran 2015 tarihindeki 3. başvurusunda her iki gözde tama yakın görme kaybı mevcuttu. Sağ gözde görme keskinliği 2/10, sol gözde görme keskinliği 4/10 ölçüldü. Çekilen kontrastlı orbita MRG'de sağ optik sinirde kontrast tutulumu izlendi ve bu dönemde yapılan VEP'de sağda daha belirgin olmak üzere bilateral P100 dalga latanslarında uzama görüldü (Resim 1, 2). Olguya atak tedavisi olarak 10 gün IV pulse steroid tedavisi verildi. Atak tedavisi sonrası oral metotreksat (10 mg/ hafta) başlandı. Taburcu olurken yapılan muayenede, görme keskinliği her iki gözde 10/10 ölçüldü. İki ay sonra eklem ağrıları, yaygın vücut ağrıları nedeni ile metotreksat tedavisi kesildi. Eylül 2016 tarihinde, daha belirgin bilateral görme kaybıyla 4. kez başvuran kız olgunun görme keskinliği sağda 5/10, solda 8/10 ölçüldü. Kontrastlı orbita MRG'de sağ optik sinirde kontrast tutulumu izlendi. Atak tedavisi olarak verilen 10 gün IV pulse steroid tedavisi ile görme keskinliği bilateral tam düzelen olguya, profilaktik olarak oral azatioprin 100 mg/gün başlandı. Dört kez bilateral optik nörit atağı olan ve sağ optik sinirin yaygın kontrast tutulumunun görüldüğü kraniyal MRG'de başka demiyelinizan lezyon izlenmeyen, yapılan VEP incelemelerinde sağda belirgin bilateral P100 dalga latanslarında uzama görülen ve ataklar sırasında IV steroid tedavisi ile sekelsiz iyileşen olgu CRION olarak değerlendirildi. Olgudan çalışma için bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

TARTIŞMA

Optik nörit ayırıcı tanısında steroide yanıtı optik nöropatiler; post enfeksiyöz, aşılama sonrası gelişen nöroretinitis ve akut dissemine ensefalomyelit gibi diğer inflamatuvar nedenler; primer tümörler



RESİM 1: Orbita MRG'de sağ optik sinirde kontrast tutulumu (kırmızı oklar) izlendi.



RESİM 2: 2014-2015 yıllarına ait bu iki VEP'de sağda daha belirgin bilateral P100 dalga latansında uzama izlendi.

gliom, menenjiom, pituiter tümörlerin çocukluk çağında kraniyofarenjiyoma, metastazlar ve arteriyel anevrizmaların neden olduğu kompresyona bağlı optik nöropatiler; anterior ve posterior iskemik optik nöropati, dev hücreli arterit ve diyabetik

papillopatinin neden olduğu iskemik optik nöropatiler; tüberküloz, sifiliz, Lyme hastalığı, toksokaryazis ve helmintler gibi parazitlere ve viral nedenlere bağlı enfeksiyöz optik nöropatiler; vitamin B₁₂ eksikliği, sigara ve etanol kullanımına bağlı

ambliyopi, metanol intoksikasyonu, etambutol toksisitesi gibi toksik ve nütrisyonel nedenler, Leber'in hereditör optik nöropatisi gibi ailesel durumlar; posterior sklerit, makulopati, retinopati, papilloflebit gibi oküler nedenler; selülit, nadir süpüratif sinüzit gibi periorbital enfeksiyonlar; histeri gibi psikiyatrik durumlar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Steroide yanıtı optik nöropatiler grubunda sarkoidoz, sistemik lupus eritamatozus, Behçet hastalığı, otoimmün optik nöropatiler, nöromiyelitis optika (NMO) ve CRION yer almaktadır.² En az iki izole optik nörit atağı olan klinik, paraklinik ve radyolojik olarak demiyelinizan, enfeksiyöz ve vaskülitlere bağlı nedenlerin dışlandığı hastalar rekürrens optik nörit (RON) olarak adlandırılmaktadır. RON ise optik nörit atağı sırasında steroide bağımlı CRION ve steroide bağımlı olmayan rekürrens izole optik nörit (RION) olarak iki alt gruba ayrılmaktadır.³ Benoilid ve ark.nın, 62 hasta ile yapmış oldukları çok-merkezli, retrospektif bir çalışmada, RON hastalarının %68'inin RION, %32'sinin CRION olduğu bildirilmiştir.⁴ Yine bu çalışmada, RON'un multipl skleroz (MS), NMO ve vaskülitlerden farklı muhtemelen ayrı bir otoimmün hastalık olduğu belirtilmiştir. Kidd ve ark.nın yapmış olduğu bir bildirimde, sıklıkla bilateral ağrılı, relaps ve remisyonlarla karakterize, beyin MRG'nin normal olduğu, MRG'de optik sinirde her zaman olmasa da sıklıkla yüksek sinyal anormalliklerinin görüldüğü, yüksek doz steroide yanıtı ve uzun dönemde immünsüpresif tedavinin genellikle gerekli olduğu granümatöz optik nöropati olarak bilinen bir inflamatuvar optik nöropati formu tanımlanmıştır. Ortalama 8 (2-26) yıllık izlem süresince hiçbir hastada sarkoidoz gelişmediği görülmüş ve bu klinik durumun adının CRION olduğu öne sürülmüştür.⁵ Olgumuzda, orbita MRG'de optik sinirin kontrast tutulum paterni sarkoidozla uyumlu olduğundan; toraks BT çekilip, serumda ACE seviyesi ölçülerek ve romatoloji ile konsülte edilerek sarkoidoz ekarte edilmiştir. LP yapılarak diğer enfeksiyöz ve infiltratif nedenler dışlanmıştır. Vaskülit markerlerinin negatif olması nedeni ile sistemik vaskülitler dışlanmıştır. BOS'da OKB paterninin 3 izlenmesi, olayın sistemik nedenli olmadığı yönündeki bulguları desteklemiştir. Spinal MRG'nin normal ve serumda AQP4 antikorunun negatif olması nedeni ile

NMO dışlanmıştır. Petzold ve ark.nın yapmış olduğu 122 hastalık çalışmada, CRION için bazı tanı kriterleri öne sürülmüştür. Bu kriterler; öyküde en az bir kez relapsın olduğu ON olması, klinik olarak görme kaybının objektif kanıtının bulunması, serum NMO IgG seronegatifliği, MRG'de optik sinirdeki akut inflamasyonu gösteren kontrast tutulumunun olması, immünsüpresan tedaviye iyi yanıt vermesi ve immünsüpresan tedavi kesildikten veya azaldıktan sonra nüks olması şeklinde özetlenebilmektedir. Hatta steroidin azaltılmasıyla nüks olması o kadar sıktır ki çekirdek tanı kriteri olması önerilmiştir.¹ Bu çalışmada sunmuş olduğumuz olgu, bu beş tanı kriterini de karşılamaktadır. Martinez-Hernandez ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, izole ON hastalarında AQP4, miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ve glisin reseptör (GlyR) antikorlarının tanı ve prognoz izlemindeki yerleri incelenmiştir. Otuz altı izole ON hastasının 10'unda MOG, 6'sında AQP4, 7'sinde GlyR antikorları olmak üzere 23 (%45)'ünde antikorlar saptanmıştır. Yüz kırk iki kişilik kontrol grubu 30 sağlıklı birey, 64 MS ve 48 NMO hastasından oluşturulmuştur. Sonuç olarak; AQP4 antikorlu hastalarda en kötü vizüel sonuçlar izlenir iken, MOG antikorunun olduğu hastalarda seronegatif olanlara benzer şekilde iyi sonuçlar izlenmiştir. GlyR saptanan hastalarda sonuçlar net değerlendirilememiştir.⁶ Bunun dışında, otoimmün ON'lerde bazı biyobelirteçlerin tanısal ve prognozun belirlenmesi açısından önemli olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. AQP4 antikor pozitifliği NMO için tanısal kabul edilmiştir. CRION tanılı hastaların sadece %5'inde AQP4 antikor pozitifliği izlenmiştir. Hatta bu antikorun pozitif olması durumunda CRION tanısının tekrar gözden geçirilmesi önerilmiştir.¹ Yine, akut NMO atağında BOS glial fibriller asidik protein pozitifliğinin tanısal özgüllüğünün %77-100, duyarlılığının %85-100 olduğu gösterilmiştir. NMO için HMGB1 ve S100B gibi biyobelirteçlerin de tanısal değeri olabileceği belirtilmiştir. Günümüzde CRION tanısı için kullanılacak bir biyobelirteç bulunmamaktadır.⁷ Olgumuzda çalışılan AQP4 antikoru negatif değerlendirilmiş, MOG ve diğer biyobelirteçler çalışılmamıştır. Otoimmün ON'de prognozun değerlendirdiği çalışmalarda MS ile ilişkili

optik nöritte vizüel düzelmenin en iyi olduğu, CRION ve NMO'da vizüel düzelmenin en kötü olduğu gösterilmiştir.⁷ Bu olguda, 4 atak sonrasında görme keskinliği 10/10 değerlendirilmiş ve vizüel iyileşmenin tam olduğu görülmüştür. CRION hastalarında optik koherens tomografi veya MRG'de optik atrofinin izlenmesi spesifik değildir, ancak görme kaybının şiddetinin belirlenmesinde geç dönem sonuç biyobelirteci olarak kullanılabilirdiği düşünülmüştür.⁷ Bu olguda, orbita MRG'de optik atrofi izlenmemiş olup, bu durum olgunun her iki gözde görme keskinliğinin tam düzelmesini destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; bu olgu 4 kez bilateral optik nörit atağı nedeni ile kliniğimizde izlem altına alınmıştır. Bu duruma neden olabilecek diğer demiyelizan, sistemik, oküler ve enfeksiyöz nedenlerin dışlanması; ataklar sırasında yüksek doz IV steroid tedavisi ile tam iyileşmiş olması nedeni ile CRION tanısı almıştır. Literatür incelendiğinde, az sayıda benzer vaka sunumu mevcut olup, nadir görülmesi açısından dikkat çekici olabileceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Caner Feyzi Demir; **Tasarım:** Caner Feyzi Demir, İrem Taşçı; **Denetleme/Danışmanlık:** Caner Feyzi Demir; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İrem Taşçı; **Analiz ve/veya Yorum:** Caner Feyzi Demir; **Kaynak Taraması:** İrem Taşçı; **Makalenin Yazımı:** Caner Feyzi Demir, İrem Taşçı; **Eleştirel İnceleme:** Caner Feyzi Demir.

KAYNAKLAR

- Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol* 2014;261(1):17-26.
- Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. *Int MS J* 2009;16(3):82-9.
- Arzani M, Sahraian MA, Rezaei H, Moghadasi AN. Recurrent isolated optic neuritis: a study on 22 patients. *Iran J Neurol* 2017;16(3):130-5.
- Benoilid A, Tilikete C, Collongues N, Arndt C, Vighetto A, Vignal C, et al. Relapsing optic neuritis: a multicentre study of 62 patients. *Mult Scler* 2014;20(7):848-53.
- Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* 2003;126(Pt 2):276-84.
- Martinez-Hernandez E, Sepulveda M, Rostásy K, Höftberger R, Graus F, Harvey RJ, et al. Antibodies to aquaporin 4, myelin-oligodendrocyte glycoprotein, and the glycine receptor $\alpha 1$ subunit in patients with isolated optic neuritis. *JAMA Neurol* 2015;72(2):187-93.
- Petzold A, Plant GT. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):539-45.