

Nörodermatit ve Monomelik Amiyotrofi Birlikteliği

Neurodermatitis and Monomelic Amyotrophia Association

Dr. Figen GÜNEY,^a
Dr. Gülce ÜNAL YILDIZ,^a
Dr. Mustafa ÖZDEMİR^b

^aNöroloji AD,
^bDermatoloji AD,
Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi, Konya

Geliş Tarihi/Received: 04.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 13.10.2009

44. Ulusal Nöroloji Kongresi
(11-16 Kasım 2008, Antalya)'nde
poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Gülce ÜNAL YILDIZ
Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
drgunal@gmail.com

ÖZET Monomelik amiyotrofi, benign karakterli, alt motor nöron hastalıklarına benzerlikler gösteren immun aracı bir motor nöropatidir. Daha çok erkeklerde 2. ve 3. dekatta görülür. Distal üst ekstremitelerde kaslarında yavaş ilerleyen asimetrik güçsüzlük ve atrofi ile karakterizedir. Nörodermatit ise emosyonel yönden labil kimselerde elin uzanabildiği yerlerde görülen kronik likenifiye lezyonlarla karakterize bir dermatozdur. Bu makalede 31 yaşında sol kolda güçsüzlük ve atrofi şikayeti ile başvuran, aynı bölgede nörodermatit ile uyumlu cilt lezyonları olan, EMG'sinde sol üst ekstremitelerde proksimal kaslarında kronik denervasyon bulguları gözlenen bir olgu sunulmuştur. Monomelik amiyotrofinin proksimal kaslarda egemen güçsüzlük ve atrofi ile seyretmesi, beraberinde otoimmün bir hastalık olan nörodermatitin aynı bölgede olması, etyolojisinde artmış inflamatuvar reaksiyon ve bozulmuş immun regulasyon olması nedeni ile ilgi çekicidir ve tartışılmaya değer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kas atrofisi; kas güçsüzlüğü; nörodermatit

ABSTRACT Monomelic amyotrophia is a benign characterised, immune dependent motor neuropathy that superficially resembles motor neuron diseases. It is mostly seen males in 2nd and 3rd decades. It is characterised with asymmetrical, slowly progressive distal upper extremities weaknesses and atrophy. Neurodermatitis is a kind of itchy dermatosis characterised with chronic lichenified lesions in the area that is within hand's reach in someone who has labile emotional side. In this article, a 31 year old patient with left upper extremities' weakness and atrophy, where in the same region, lesions concordance with neurodermatitis exist and in the EMG, left upper extremities proximal muscles chronic denervation signs observed has been presented. As monomelic amyotrophia progresses accompanied by dominantly proximal muscles weakness and atrophy, with an autoimmune disease neurodermatitis in the same area, increased inflammatory reaction and denervation immune regulation at the etiology, make this case worth examining and discussing.

Key Words: Muscular atrophy; muscle weakness; neurodermatitis

Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(3):117-21

Alt motor nöronları etkileyen hastalıkların çoğu fokal bir alanda ve tek bir ekstremitede kas güçsüzlüğü ile başlar. Çoğu vakada hastalık bir ekstremiteden diğerine geçer. Ancak monomelik amiyotrofi ise, bu hastalığın tek bir ekstremitede ve sınırlı sayıda miyotomla tanımlanan bir formudur.¹ Etiyolojisi bilinmemekle birlikte birkaç ailesel vaka nedeniyle motor nöron hasarının genetik geçişli bir formu olduğu da savunulmaktadır.²⁻⁵ Ancak yapılan çalışmalarda spinal kaslarda atrofide

gözlenen sağ kalım motor nöron 1 ve 2 gen delesyonları, hiçbir orguda gösterilememiştir.^{2,6} Nörodermatit ise etyolojisinin tam olarak bilinmediği, bozulmuş immunmodulator yanıt ve artmış inflamatuvar yanıtın olduğu, uzun zincirli yağ asitlerinin metabolik hasarının da rol oynadığı kaşıntılı bir dermatit formudur.

OLGU SUNUMU

Otuz bir yaşında kadın hasta, sol kolda güçsüzlük ve incelleme şikayetleri ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Sol koldaki güçsüzlük şikayeti 8 ay önce başlamış, bu sırada ağrı ya da uyuşukluk şikayeti olmamış; ancak aynı zamanda omuzdan dirseğe kadar sol kolda incelleme olduğunu fark etmiş (Resim 1). Öyküde 7 yıl önce sol omuz ve sırtından başlayıp, 3 yıl önce de sol kola yayılan kaşıntılı kahverengi cilt lezyonları olduğu öğrenildi. Genel fizik muayenede, sol omuz ve kol bölgesinde yaygın pigmentasyon artışı, kaşıntıya bağlı yer yer ekzoforasyonlar mevcuttu, yüzeyleri de hafif likenifiye idi (Resim 2).

Nörolojik muayenede, kas gücü sol üst ekstremitede biceps, triseps, deltoid kaslarında 4/5 olup bu kaslarda atrofi de gözlemlendi. Solda biceps, triseps, stiloradiyal refleksler hipoaktif. Kranial sinir, sebellar sistem, tonus ve duyu muayenesi normaldi. Kreatin fosfokinaz (CPK) dahil gönderilen rutin kan tablosu normal idi. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), multifokal motor nöropati, servikal kitle, ağır sol servikal radikülopati (Personage Turner sendromu) gibi tek bir ekstremitede güçsüzlük ve atrofi yapabilecek nedenleri araştırmak amacıyla servikal MRG ve EMG yapıldı.

Servikal MRG'de servikal lordozda düzleşme dışında patolojiye rastlanmadı. EMG'sinde sinir iletim hızları normaldi, iğne EMG'sinde ise solda biceps, triseps, deltoid kaslarında kronik denervasyon bulguları gözlemlendi (Tablo 1 ve 2). Kanda Epstein Barr virüsü (EBV), rubella, sitomegalovirüs (CMV), toksoplasma, brusella ve serolojik otoantikolar araştırıldı. EBV, rubella, CMV, toksoplasma Ig G (+) geldi. Cilt lezyonları için dermatoloji tarafından sol koldan yapılan biyopside nörodermatit ile uyumlu bulgular tespit edildi.

Anamnez, nörolojik muayene ve yardımcı incelemeler sonucunda hastaya nörodermatit ile birlikte seyreden monomelik amiyotrofi tanısı konularak dermatoloji tarafından ultraviyole tedavisine alındı, fizik tedavi rehabilitasyonu yapılması da önerilerek CoQ10 başlanıp poliklinik kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi.⁷

TARTIŞMA

Monomelik amiyotrofi ya da Hirayama Hastalığı, ilk kez 1959 yılında Dr. Hirayama tarafından Japonya'da tek bir üst ekstremitenin juvenil kaslar atrofisi olarak tanımlanmıştır.⁸ En fazla Japonya'da rastlanmakla birlikte Danimarka, Hollanda, Singapur, ABD, Malezya, Srilanka ve Fransa'da da görülmektedir.^{9,10} Sporadik olmakla birlikte birkaç ailesel vaka da bildirilmiştir.³ Trav-



RESİM 1: Sol kolda atrofi.



RESİM 2: Sol kolda atrofinin olduğu bölgede nörodermatit ile uyumlu cilt lezyonları gözlenmektedir.

TABLO 1: Olgunun sinir iletim çalışması.

	Motor Unit	Maksimum kas
L.M. APB.	Normal MÜP'ler	interferans
L.M. biceps	Polifazik MÜP oranı artmış	seyrelme
L.M. triceps	Geniş süreli (20 ms) polifazik MÜP'ler	seyrelme
L.M. deltoideus	Geniş süreli (20 ms) polifazik MÜP'ler	seyrelme

ma, iskemi, otoimmünite, toksinler, infeksiyonlar, famiyal ya da herediter faktörler suçlanmakta fakat etyolojisi bilinmemektedir.^{2-5,9,11,12} Minör travma ve doku harabiyetinin, artmış enfeksiyon riski ile birlikte motor nöronlardaki hasarın oluşmasında rol aldığı belirtilmektedir. Ancak polio-miyelitin olduğu paralitık ekstremitede, monomelik amiyotrofi hastalarda poliovirüsle ilgili çalışmalar yapıldıysa da serumlarında poliovirüse karşı oluşmuş nötralizan otoantikör düzeylerinde yükselme yerine düşme gözlenmiştir.¹⁵ Japon araştırmacılar, hızlı büyümenin olduğu adölesan dönemde boyun fleksiyon ve ekstansiyonu esnasında, spinal kordun kronik travmaya maruz kalmasıyla ortaya çıkan mikrovasküler değişikliklere bağlı olduğunu savunmuşlarsa da, sonradan bunun sadece fleksiyon teorisi ile açıklanamayacağı; dura ve spinal kordun lokal kompresyonunun da etkili olduğu hipotezi ortaya atılmıştır.^{2,16} Ancak yapılan dekompresyon cerrahisi hastalığın seyrini değiştirmemiştir.¹ Spinal kordda C5'ten T1'e kadar olan seviyelerde anterior spinal arterin sulama alanına uyan bölgede iskemi de öne sürülen bir mekanizma olmakla birlikte

kortikospinal trakt tutuluşunun olmaması iskemik bir olayı dışlamaktadır.¹⁷

Patolojik çalışmalar, ön boynuz atrofisini, gliozisile birlikte motor nöron kaybını ve kalan nöronlarda ise bazofilik inklüzyonlar şeklinde lipofuksin birikimini göstermektedir, iskemik ya da vasküler anormalliğe rastlanmamıştır.¹⁸

Literatürde bahsedilen olguların çoğu bizim vakamız gibi 15-30 yaşları arasındadır. %60-70 oranında erkek çoğunluğu vardır.³ En sık görülen klinik prezentasyon tek bir el ya da kolda idiyo-patik, yavaş ilerleyen ağrısız güç kaybı ve atrofidir. Kas güçsüzlüğünün özelliği etkilenmiş olan ekstremitede birkaç miyotomla sınırlı kalmasıdır.¹ Hastaların çoğu, bizim olgumuz gibi biceps, triceps, deltoid kaslarda kas gücü zaafı ile başvurur. Brakiyoriyal kasın kurtulduğu C7-T1 innervasyonlu kasların tek taraflı atrofisi ile "oblik atrofi" görüntüsünü oluşturur.^{1,3} Dinlenme esnasında fasikülasyon olmamakla birlikte parmak ekstansiyonu esnasında fasiküler seyirmeler ve poliminimiyoklonus görülebilir.² Etkilenen kord segment tarafından innerve edilen kaslarda DTR'ler normoaktif, hipoaktif; nadiren hiperaktif olabilir.¹⁹ Bizim olgumuzda da etkilenen segmentte DTR'ler hipoaktif idi. Kraniyal sinirler, piramidal trakt ve otonom sinir sistemi kurtulmuştur. %20 olguda elin dorsal yüzünde hiperesteziye rastlanabilmektedir.¹ Güçsüzlük ve atrofi ilk 2-3 yıl içinde ilerlese de olguların %75'inde ilk 5 yılda stabilize olur.^{1,17}

Bizim olgumuzun da bulguları 1.5 yıl içerisinde stabilize olmuştur. Hastaların yaklaşık %75'inde kol, geri kalan %25'inde ise bacak etkilenmiştir.

TABLO 2: Olgunun iğne EMG bulguları.

	Mesafe (mm)	Latans (msn)	İletim hızı (m/sn)	Amplitüd (u-mv)	
L.N. Medianus motor	260	2.20	58.6	5 mv	F:25.1
L.N. Ulnaris motor (bilek-dirsek altı)	230	1.86	58	6 mv	
L.N. Ulnaris motor (dirsek altı-dirsek üstü)	95	2.36	63	6 mv	F:25.4
L.N. Medianus duyu (3. parmak-bilek)	130	2.08	62	25 µv	
L.N. Ulnaris duyu (5. parmak-bilek)	110	1.80	61	15 µv	
L.N. Muskulokutaneus (erb-biceps)	260	4.28		7 mv	
L.N. Radialis (erb-triceps)	270	5.20		7 mv	
L.N. Aksilaris (erb-deltoid)	150	3.28		10 mv	

%25'inden azında ise karşı ekstremiteye yayılım olabilir.⁹ Monomelik amiyotrofi için patognomonik laboratuvar ya da elektrodiagnostik testler yoktur; asıl amaç diğer tanıları dışlamaktır. EMG'de sinir iletim hızları olgumuzdaki gibi normaldir; ya da birleşik kas aktivasyon potansiyellerinde ve duyu sinir aksiyon potansiyellerinde ılımlı bir düşme gözlemlenebilir.^{1,20} İğne EMG'sinde fibrilasyon ve faskülasyon potansiyelleri gözlemlenebilir ve kronik nörojenik motor ünit değişiklikleri belirgindir. Nadiyen karşı ekstremiteye de geçebildiği için iğne EMG kontralateral nörojenik değişikliği gösterebilir.

Serum CPK değerlerinde ılımlı bir yükselme gözlenmekle birlikte çoğunlukla rutin kan tablosu normaldir.¹

Servikal MRG segmental spinal kord atrofisini gösterebilir ya da bazen T2'de servikal spinal kordun düzleşmesine bağlı olarak artmış sinyal intensitesine rastlanabilir.^{2,16,17}

Bizim olgumuzda da unilateral, birkaç miyotomla sınırlı kas gücü kaybı ve atrofi alt motor nöron bulgularına işaret eder. Üst ve alt motor nöron bulgularının görüldüğü progresif ilerleyen ALS'den üst motor nöron bulgularının olmayışı, benign seyri, EMG'de jeneralize yaygın motor nöron hasarı yerine segmental motor nöron hasarının gözlenmesi ile ayrılmıştır.^{1,3} Ağrı öyküsünün olmaması, duyu muayenesinin normal olması ve atrofinin dağılım alanları göz önüne alındığında güçsüzlük öncesi şiddetli ağrı ve muayenede hipostezinin olduğu Personage Turner sendromundan ayrılmıştır. Servikal MRG'sinde kordda düzleşme dışında patolojinin olmayışı ve nörolojik muayene bulguları ile servikal siringomyeli ve kitleden uzaklaşmış, EMG'de iletim blokları olmadığı için de iletim blokları ile giden EMG bulgularının yokluğu ile multifokal motor nöropati düşünülmemiştir.

Olgumuzda monomelik amiyotrofi ile birlikte görülen nörodermatit ise 30-50 yaşları arasında, sıklıkla psikolabil kadınlarda, elin uzanabildiği baş, boyun arkası, omuz, dirsekler, ön kol, el bilekleri, kulaklar ve perianal bölgede kronik likenifiye lezyonlarla karakterize kaşıntılı bir dermatozdur. Kaşıntı hissi ara ara ve özellikle dinlenme esnasında ortaya çıkar, aktivasyonla da kaybolur. Fizik mua-

yenede bir ya da daha fazla alanda eritamatöz, iyi sınırlanmış, likenifiye, sert, üzeri pürüklü plaklar cilt hatları ile birlikte gözlenir. Tanıda yükselmiş IgE düzeyleri atopik diatezi desteklese de esas olan biyopsidir. Biyopside epidermiste hiperkeratoz, akantozis, spongiyozis ve parakeratoz gözlenir.²¹ Papiller dermal fibrozis karakteristiktir ve bizim olgumuzda da benzer histolojik bulgularla nörodermatit tanısı konmuştur. Nörodermatitin nedenleri tam bilinmemekle birlikte psikonöroimmunolojik süreçlerin ve sürtünmenin lezyon oluşumunda anahtar role sahip olduğu belirtilmektedir. Özellikle bu süreçte önemli rolleri olan nöropeptitler (enkefalin, endorfin, vazoaaktif intestinal peptid, substance P), ağrı ve kaşıntı duyularının iletiminde görev alırlar. Bunların reseptör alanları limbik sistemdedir ve limbik sistem ruhsal süreçlerin en önemli alanlarından biridir.²² Substans P, vazoaaktif intestinal peptid ve somatostatin, mast hücrelerinin degranülasyonuna yol açarak daha fazla histamin salınımına neden olur. Bu stimulus, afferent impulsun diğer sinirlere de yayılmasına yol açar ve akson refleksi olarak adlandırılır. Bu sırada eritem de yavaş bir şekilde yayılır. Nörodermatitte, inflamasyonda rol alan tripsin ve mast hücre triptazı da artmıştır. Tripsin ve triptaz, doğrudan o bölgedeki nöronlara sinyal götürür ve bu spinal kord seviyesinde ya da periferik dokudaki "calsitonin gen related peptid" ile substans P'nin salınımını da indükler ve böylece kutanöz inflamatuvar yanıt sürdürülür.^{23,24} Ayrıca nörodermatit gibi hiperproliferatif deri lezyonlarında apopitozis disregulasyonu da görülmüştür.²⁵ Dolayısıyla bizim hastamızda olduğu gibi belli segmentlerde hem kutanöz inflamatuvar reaksiyon olması hem de apopitozun disregulasyonu, nörodejeneratif süreci tetiklemiş olabilir.

Nörodermatitin etyolojisinde, doymamış yağ asitlerinden linoleik asidi gamalinolenik aside dönüştüren 5 alfa desaturaz enziminin yetersizliğinin de rol alabileceği ileri sürülmüştür. Gama linolenik asidin bozulmuş formasyonu nedeniyle, prostoglandin E1'in endojen üretimi nörodermatitte azalır ve bu da immun disregulasyona neden olarak proinflamatuvar prostoglandinlerden prostoglandin E2 ve prostoglandin F2'nin hakimiyetine ne-

den olur.²⁶ Gamalinolenik asit antiinflamatuvar ve immunmodulatör role sahiptir. Dolayısıyla nörodermatitte hem artmış inflamatuvar yanıt olması,

hem de immunmodulatuvar yanıtın bozulmuş olması monomelik amiyotrofiye ilerleyen nörodejenaratif süreci hızlandırmış olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ansel JC, Armstrong CA, Song I, Quinlan KL, Olerud JE, Caughman SW, et al. Interactions of the skin and nervous system. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1997;2(1):23-6.
2. Bowen AR, Hanks AN, Murphy KJ, Florell SR, Grossman D. Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias. *Am J Dermatopathol* 2004;26(3):177-81.
3. Patel DR, Knepper L, Jones HR Jr. Late-onset monomelic amyotrophy in a Caucasian woman. *Muscle Nerve* 2008;37(1):115-9.
4. Donofrio PD. AAEM case report #28: monomelic amyotrophy. *Muscle Nerve* 1994; 17(10):1129-34.
5. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(5):860-76.
6. Gourie-Devi M, Nalini A. Long-term follow-up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy. *Acta Neurol Scand* 2003;107(3):215-20.
7. Guglielmo GD, Brahe C, Di Muzio A, Uncini A. Benign monomelic amyotrophies of upper and lower limb are not associated to deletions of survival motor neuron gene. *J Neurol Sci* 1996;141(1-2):111-3.
8. Hirayama K. [Juvenile non-progressive muscular atrophy localized in the hand and forearm--observations in 38 cases]. *Rinsho Shinkeigaku* 1972;12(7):313-24.
9. Hirayama K, Tokumaru Y. Cervical dural sac and spinal cord in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity. *Neurology* 2000;54(10):1922-6.
10. Järvikallio A, Harvima IT, Naukarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Arch Dermatol Res* 2003;295(1):2-7.
11. Kao KP, Liu WT, Wang ST, Chern CM. Lack of serum neutralizing antibody against poliovirus in patients with juvenile distal spinal muscular atrophy of upper extremities. *Brain Dev* 1993;15(3):219-21.
12. Kikuchi S, Tashiro K. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama's disease). In: Jones HR, DeVivo D, Darras BT, eds. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, Butterworth-Heinemann; 2003. p. 67-181.
13. Kim JY, Lee KW, Roh JK, Chi JG, Lee SB. A clinical study of benign focal amyotrophy. *J Korean Med Sci* 1994;9(2):145-54.
14. Kira J, Ochi H. Juvenile muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama disease) associated with atopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(6):798-801.
15. Konno S, Goto S, Murakami M, Mochizuki M, Motegi H, Moriya H. Juvenile amyotrophy of the distal upper extremity: pathologic findings of the dura mater and surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(5):486-92.
16. Misra UK, Kalita J, Mishra VN, Kesari A, Mittal B. A clinical, magnetic resonance imaging, and survival motor neuron gene deletion study of Hirayama disease. *Arch Neurol* 2005;62(1):120-3.
17. Peiris JB, Seneviratne KN, Wickremasinghe HR, Gunatilake SB, Gamage R. Non familial juvenile distal spinal muscular atrophy of upper extremity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(3):314-9.
18. Ring J, Kleinheinz A. [Evening primrose oil in neurodermatitis?] *Med Monatsschr Pharm*. 1991;14(9):282.
19. Robberecht W, Aguirre T, Van den Bosch L, Theys P, Nees H, Cassiman JJ, et al. Familial juvenile focal amyotrophy of the upper extremity (Hirayama disease). Superoxide dismutase 1 genotype and activity. *Arch Neurol* 1997;54(1):46-50.
20. Schlegel U, Jerusalem F, Tackmann W, Cordt A, Tsuda Y. Benign juvenile focal muscular atrophy of upper extremities--a familial case. *J Neurol Sci* 1987;80(2-3):351-3.
21. Senapati S, Banerjee S, Gangopadhyay DN. Evening primrose oil is effective in atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(5): 447-52.
22. Sobue I, Saito N, Iida M, Ando K. Juvenile type of distal and segmental muscular atrophy of upper extremities. *Ann Neurol* 1978;3(5): 429-32.
23. Talbot K. Monomelic amyotrophy Hirayama' disease. *Pract Neurol* 2004;4(6):362-5.
24. Tashiro K, Kikuchi S, Itoyama Y, Tokumaru Y, Sobue G, Mukai E, et al. Nationwide survey of juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease) in Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7(1):38-45.
25. Murray B, Mitsumoto H. Disorders of upper and lower motor neurons. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. *Neurology in Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004. p.2223-66.
26. Yılmaz A, Kumbasar H. [Psychosomatic disorders in general medicine practice]. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2008; 1(2):17-28.