

İntravenöz İmmunglobulin Tedavisine Yanıt Veren, Diabetes Mellitus'ta Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati; Olgu Sunumu

Süleyman Serdar KOCA¹, Tahir K. YOLDAŞ², Yusuf ÖZKAN³, İzzettin GÜNAY¹, Emir DÖNDER¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı,

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji Anabilim Dalı,

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) tedavi yaklaşımları farklı, tedavide immunomodülatör yöntemler kullanılan ve uygulanan tedavi yöntemlerine diğer periferik nöropati formlarından daha iyi yanıt veren bir hastalıktır. Bu makalede 68 yaşında olan 16 yıldır tip 2 Diabetes mellitus tanılı bir bayan olguda CIDP varlığını ortaya koyduk. Tedavi amacıyla IVIG 0.5 mg/kg/gün 5 gün süre ile 4 hafta aralıkla 6 ay uygulandı ve oldukça iyi yanıt gözlemlendi. Bu hasta diyabetik nöropatik ağrısı olan ve konvansiyonel tedavilere yanıt alınmayan bireylerde otoimmün nöropatilerin unutulmaması gerektiğini göstermiştir. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati.

ABSTRACT

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy With Diabetes Mellitus Is Responsive To Intravenous Immune Globulin; Case Report

Chronic demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a disease which has different treatment modality like immunomodulatory method and have good response to treatment than the other peripheral neuropathy. We have established a patient with CIDP female 68 years old and had a type 2 diabetes mellitus diagnosis for 16 years. She treated with intravenous immunoglobuline (0.5 mg/kg/day) for five days and four weeks intervals at six months. This case has showed that the autoimmune neuropathy should keep in mind at patients with neuropathic pains with not responsive to conventional treatment modalities. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Diabetes mellitus, chronic demyelinating polyneuropathy.

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP); spesifik kliniği, elektromyografi (EMG), beyin omurilik sıvısı (BOS) ve histolojik bulguları olan, patogenezinde immün mekanizmaların rol aldığı nadir bir hastalıktır (1). Tanı için klinik önemlidir ek olarak EMG, patoloji, BOS bulgularından ikisinin varlığında kesin tanı, birinin varlığında olası tanı konulur (2). CIDP tedavi yaklaşımlarının farklı olması nedeniyle diğer nöropati formlarından ayırımı şarttır ve tedavi edilebilen nöropati formlarından en sık görülenidir (1). CIDP tanısı, demiyelinizan nöropatiye yol açan diğer nedenlerden olan hipotiroidizm, böbrek yetmezliği, HIV enfeksiyonu, bağ dokusu hastalığı, nedeni bilinmeyen gamopati (MGUS), malignite ve toksik maddelerle karşılaşma yoksa düşünülmelidir (1-4).

CIDP, diabetes mellitus (DM) tanılı bireylerde nondiyabetiklerden 11 kat fazla görülmekte (5) ve diyabetin CIDP'ye predispozisyon oluşturduğu öngörülmektedir. Konvansiyonel semptomatik diyabetik nöropatinin patofizyolojisinde rol alan nedenler; nöral iskemi, metabolik atıkların birikimi, immün ve inflamatuvar mekanizmalardır ve sık görülen nöropati formları simetrik sensorimotor polinö-

pati, mononöropati, otonomik nöropatidir, trunkal radikulopati ve proksimal motor nöropati iken, CIDP ise, nispeten daha az görülen ve patogenezinde otoimmün mekanizmaların rol aldığı öne sürülen demiyelinizan polinöropatidir (4,6,7). CIDP'yi, diyabette en sık görülen ve aksonal tutulumla giden simetrik sensorimotor polinöropati formundan ayırmak güçtür.

DM sıklığının batılı ülkelerde ortalama % 1 olduğu ve diyabetiklerin yaklaşık % 45'inde periferik nöropati geliştiği bildirilmektedir. Başka bir deyişle DM periferik nöropatilerin en sık sebebidir (8). Günümüzde, Dünya genelinde, 150 milyon insanın DM tanılı olduğu ve bu sayının 2025 yılında 300 milyona ulaşabileceği düşünülürse sorunun büyüklüğünü anlamak güç olmamaktadır (9).

Patofizyolojisinde immün mekanizmaların rol alması nedeniyle CIDP tedavisinde kontrollü klinik çalışmalarla IVIG, kortikosteroid ve plazmaferezin etkinliği ortaya konulmuştur (2,3,10). Tedaviye dirençli olgularda azothioprin, siklosporin, siklifosfamid, interferon, etanercept gibi immünomodülatör ajanların yararlı etkileri bildirilmiştir (2,3,6).

^a Yazışma Adresi: Dr. Süleyman Serdar Koca, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ
Tel: 0 424 2333555 e-mail: kocask@yahoo.com

OLGU SUNUMU

Altmış sekiz yaşında, 16 yıl önce tip 2 DM tanısı almış, ilk yıllar oral antidiyabetikler kullanmış, son 6 yıldır orta etkili ikili doz insülin kullanan bir olgu. İki yıldır her iki üst ve alt ekstremitede giderek artan hafif kuvvetsizlik, geceleri daha belirginleşen yanıcı ağrı, hafif derecede hissizlik yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Bu yakınmalarla daha önce yapılan EMG bulguları doğrultusunda amitriptilin 75 mg/gün, yanıt alınmaması üzerine yerine 400 mg/gün karbamezepin kullanmış ancak yakınmaları devam ediyormuş.

Sistemik fizik muayenesinde özellik olmayan hastanın nörolojik muayenesinde; mekanik ve ısı allodinisi beraberinde hiporefleksi saptandı. Uluslararası The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS) ve Likert ağrı skalalarından sırasıyla 24 ve 65 puan aldı (11,12). Laboratuvar incelemesinde glikoz 151 mg/dl ve HbA1c % 9,2 saptandı, diğer kan tetkikleri normaldi. Yapılan EMG'de (Tablo-1) bilateral tibial motor ileti bloğu, temporal dispersiyon saptandı.

Sural duyu ileti alınamadı. İki motor sinirde distal latans azalmış, üst ve alt ekstremitede motor sinir ileti hızı yavaşlamış, amplitüd düşmüş, F dalgasına alt ekstremitede anlamlı yanıt alınmamıştır. Olgu sinir biyopsisini ve serobrospinal sıvının değerlendirilmesi için önerilen lomber ponksiyonu kabul etmedi.

Olgu klinik olarak iki yıldır var olan üst ve alt ekstremiteyi tutan simetrik güç ve his kaybı tariflemesi, fizik bakıda hiporefleksi saptanması ve elektrofizyolojik bulguları (ileti bloğu, temporal dispersiyon, ileti hızında azalma, distal latansda uzama ve F dalgasına anlamlı yanıt yokluğu) ile olası CIDP kabul edildi (2,3,10). 0,5 gram/kilogram dozunda IVIG (Octagam®) 4 hafta arayla toplam 6 doz uygulandı (2,11). Tedavi sonrası hastanın mevcut yakınmaların belirgin azalmış, uluslararası LANSS ve Likert ağrı skalaları sırasıyla 11 ve 32 puanlara gerilemişti. Altı ayın sonunda yapılan kontrol EMG'de; sural duysal ileti alınmaya başlanmış, motor ileti hızında düzelme, distal latansda gerileme, amplitüd'de artma saptanmış ve F dalgası alınmaya başlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Olgunun tedavisi öncesi ve sonrası EMG bulguları

	Normal				Tedavi öncesi				Tedavi sonrası			
	A	CV	DL	F	A	CV	DL	F	A	CV	DL	F
Motor:												
Median	>6	>50	<3,8	<25	5,9	41	3,3	CY	10,3	51	3	26,8
Ulnar	>5	>50	<3,8	<32	7,1	45,6	2,4	CY	15,5	58,5	2,2	26,3
Tibial	>3,5	>40	<6	<60	2,5	31	7,6	CY	5,5	37	5,1	57
Peroneus	>2,5	>40	<5,5	<58	0,9	36	8,1	31	1,5	38	4,1	56
Duysal:												
Median	>5	>49	-	-	4,8	31	-	-	5	31,4	-	-
Ulnar	>5	>49	-	-	3	31	-	-	3,1	44	-	-
Sural	>6	>40	-	-	CY	CY	-	-	5,1	29	-	-

A; amplitüd (mV), CV; ileti hızı (m/s), DL; distal latans (ms), F; F dalgası ve CY; cevap yok.

TARTIŞMA

Bu makalede, DM tanılı bir hastada CIDP varlığı ve tedavisinde IVIG kullanımının etkili olduğu ortaya konuldu. Günümüzde CIDP'nin tam doğru insidansı bilinmiyor olmasına karşın Lozeron ve arkadaşları (12) semptomatik diyabetik nöropatinin % 9'unu CIDP'nin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Sharma ve arkadaşları (5) diyabetiklerde nondiyabetiklere göre CIDP görülme riskini 11 kat yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. CIDP; kronik progresif ya da relapslarla giden, simetrik, alt ve üst ekstremiteleri tutabilen, distal ve proksimal güç kaybı, his kaybı beraberinde hiporefleksi, arefleksi ile giden otoimmün demiyelinizan polinöropatidir (2,6). Bu klinik farklılığa karşın CIDP tanısı güçtür ve sıklıkla atlanılmaktadır. Motor semptomları ön planda, beklenenden daha ağır polinöropatisi olan ve verilen tedaviye yanıt alınmayan diyabetik olgularda CIDP tanısı düşünülmelidir (13).

Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından 1991 yılında yayınlanan CIDP tanı kriterlerinde, klinik bulgularla birlikte laboratuvar çalışmalarından; EMG, BOS ve histopatolojik bulgular esastır (2). BOS analizi ve sinir biyopsileri EMG'ye göre daha invaziv tanı araçlarıdır ve çoğu zaman bu tetkikler açısından olguları ikna etmek güç olmaktadır. Klinik olarak CIDP düşünülen olgulara deneyimli ellerde yapılan elektrofizyolojik çalışmalarla tanıya ulaşılabilir. Bildirdiğimiz bu olguda; diyabet varlığı, motor semptomların ön planda olması ve verilen klasik tedavilere yanıt alınmaması CIDP tanısı düş-

şündürmüştür. İlk yapılan EMG dikkatli yapılmış olsaydı, olguda CIDP'ye özgün EMG bulgularına ulaşılır ve olgu daha önce tanı almış ve tedavi edilmiş olurdu.

Patogenezinde immün mekanizmaların yer alması nedeniyle CIDP tedavisinde immunomodulator ajanlar kullanılmaktadır. Otoimmün hastalıklarda IVIG kullanımının mekanizması net olarak ortaya konulamamakla birlikte IVIG'in dolaşan patojenik antikorları nötralize ettiği, B hücresi üzerindeki antijenik reseptörlere bağlanarak daha fazla otoantikör üretimini azalttığı, makrofaj üzerindeki Fc reseptöre bağlanarak inaktive ettiği, T hücre fonksiyonel modülasyonu dolayısı ile proinflatuvar sitokin modülasyonunu sağladığı düşünülmektedir (14). Daha önceki yayınlarda demiyelinizan nöropatilerde çeşitli doz ve sürelerde IVIG kullanımı ve etkinliği rapor edilmiştir. Sharma ve arkadaşları (5) ile Cocito ve arkadaşları (11) 0,4/g/kg/gün IVIG 5 gün süreyle kullanmışlar, klinik ve elektrofizyolojik bulguların gerilediğini rapor etmişlerdir. Mendell ve arkadaşları (15) 1. 2. ve 21. günlerde 1 g/kg/gün, Hahn ve arkadaşları (10) ise 1-2 g/kg/gün IVIG kullanmışlar ve yararlı etkilerini bildirmişlerdir. Hastamızda 4 hafta arayla toplam 6 kür 0,5 g/kg/gün IVIG uygulama sonrası klinik yakınmalarında ve elektrofizyolojik bulgularında düzelme saptadık ve tedavinin üzerinden iki yıl geçmesine karşın olguda relaps gelişmediğini gözledik.

Sonuç olarak; bu hasta diyabetik nöropatik ağrıda klasik nöropatlere ek olarak CIDP'nin de düşülmesi gerektiğini, CIDP tedavisinde IVIG'in iyi bir seçenek olduğunu ortaya koymuştur. Tek bir olgu ile böylesi kesin fikirlere ulaşmak

kuşkusuz her zaman doğru değildir. Geniş ve kontrollü çalışmalar ile DM'da CIDP sıklığı ve CIDP saptandığında IVIG uygulamanın etkinliğinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Alber JW, Kelly JJ. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies; clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve* 1998; 12: 435-51.
2. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001; 24:311-24.
3. Wilson JR, Park Y, Fisher MA. Electrodiagnostic criteria in CIDP; comparison with diabetic neuropathy. *Electromyogr. Clin. Neurophys.* 2000; 40: 182-5.
4. Hattori N, Misu K, Koike H, Ichimura M, Nagamatsu M, Hirayama M, Sobue G. Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2001; 184; 57-63.
5. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayar DR, Shebert RJ, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol.* 2002; 59: 758-65.
6. Chin RL, Sherman WH, Sander HW, Hays AP, Latov N. Etanercept therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2003; 210; 19-21.
7. Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG, Ayyar DR, Sharma KR, Shebert RT. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2000; 173; 129-39.
8. Haq RU, Pendlebury WW, Fries TJ, Tandan R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in diabetic patients. *Muscle Nerve* 2003; 27: 465-70.
9. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21; 1414-31.
10. Hahn AF. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1998; 51: 16-21.
11. Cocito D, Ciaramitaro P, Isoardo G, et al. Intravenous immunoglobulin as first treatment in diabetics with concomitant distal symmetric axonal polyneuropathy and CIDP. *J Neurol.* 2002; 249;719-22.
12. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, Ropert A, Guiglielmi JM, Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in series of 100 diabetic patients. *J Neurol.* 1994; 127; 170-8.
13. Uncini A, De Angelis MV, Di Muzio A, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetics; motor conduction is important in differential diagnosis with diabetic polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110; 705-11.
14. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody mediated autoimmune diseases. *N Eng J Med.* 1999; 340: 227-8.
15. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Working Group on Peripheral Neuropathy. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology.* 2001; 56: 445-9.

Kabul Tarihi: 28.02.2006