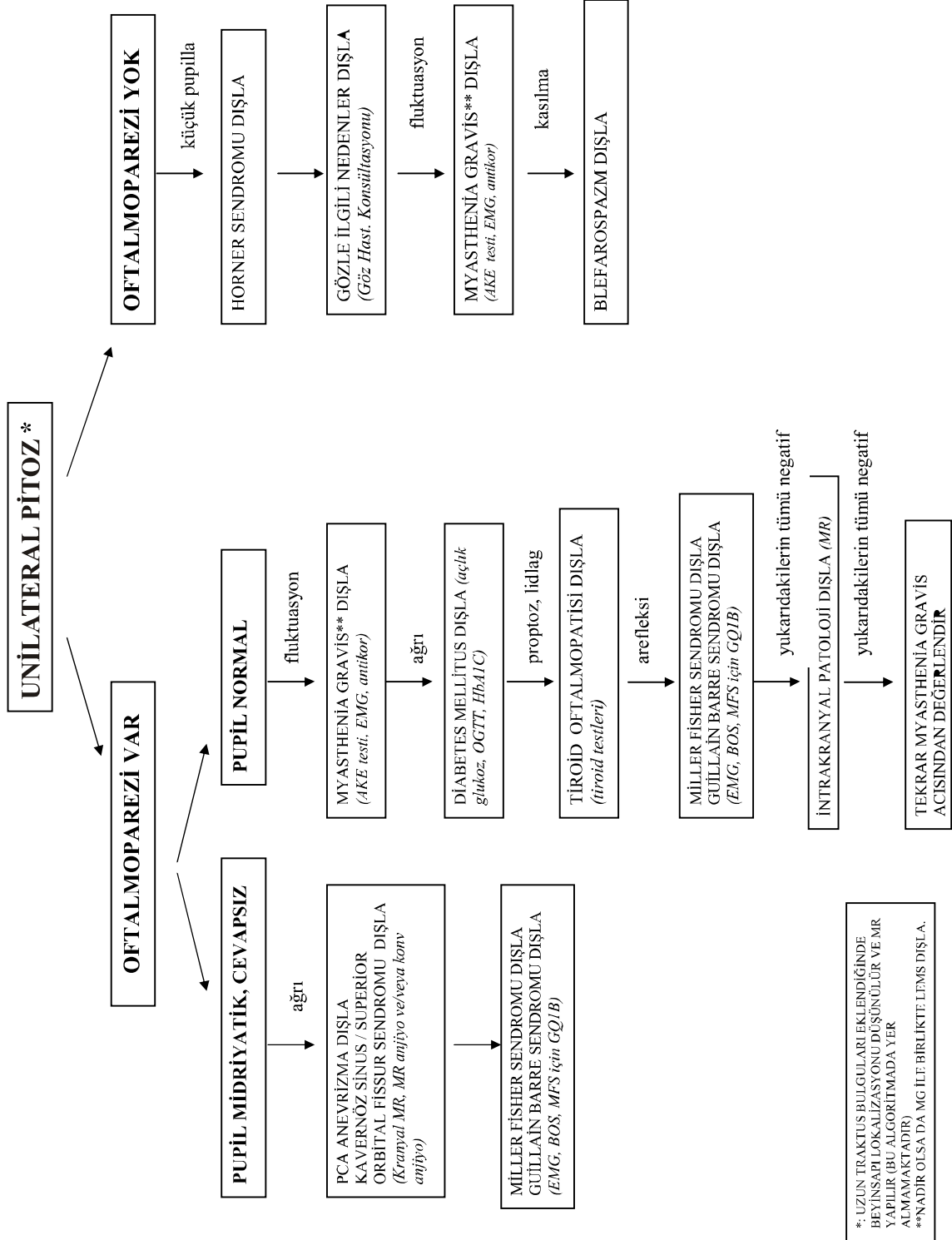
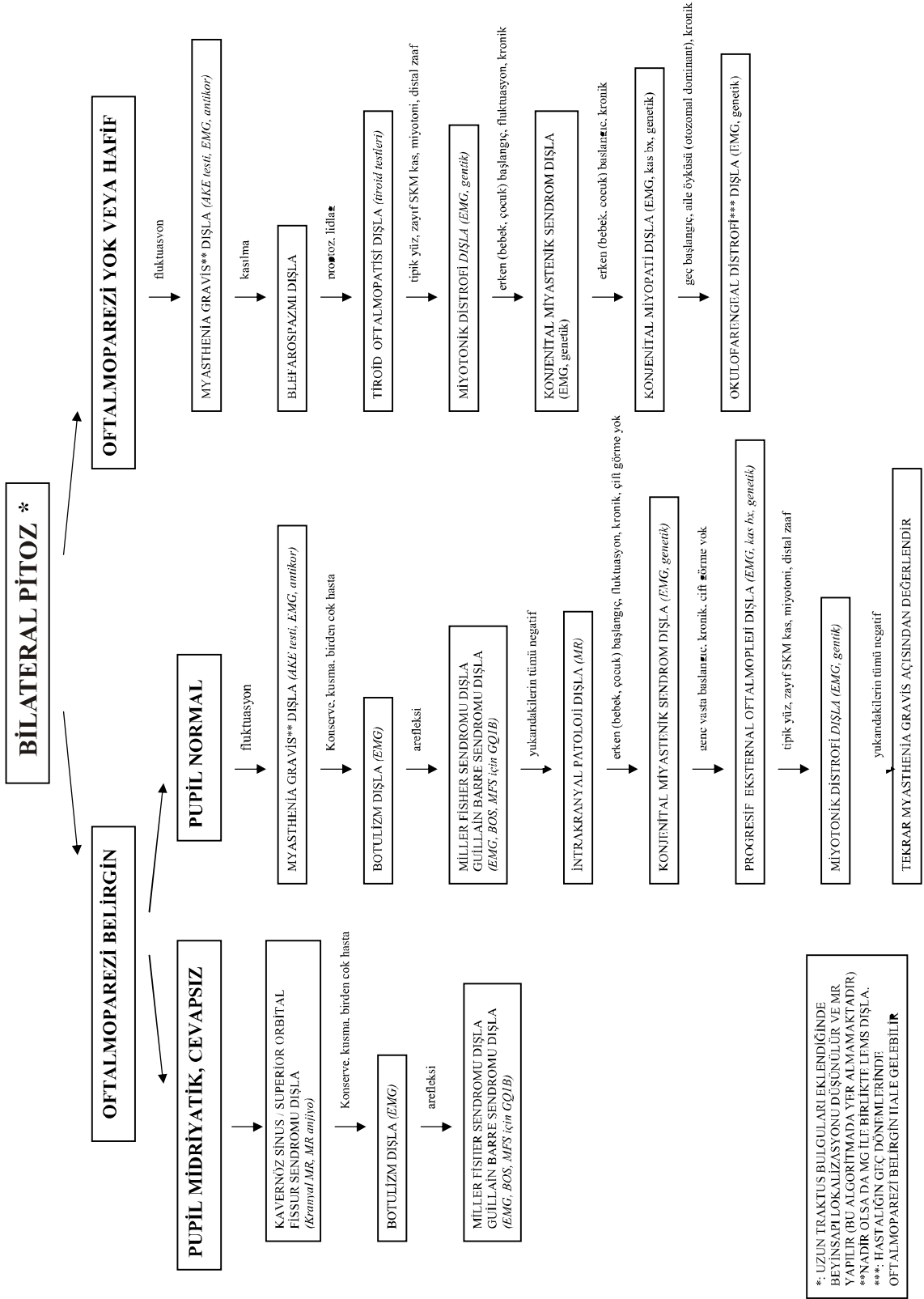


NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR TANI ALGORİTMALARI

PİTOZA YAKLAŞIM ALGORİTMASI





BULBER PAREZİYE YAKLAŞIM ALGORİTMASI

Bulber Paralizi, alt kranyal (9, 10, 12) sinirlerin innerve ettiği kasların bilateral kuvvetsizliği sonucu oluşur. Fasiyal sinirin alt bölümü de bazen etkilenebilir. Dizartri, disfaji ve ses değişikliğine neden olur. Bulber paralizi terimi, çoğunlukla motor nöron hastalıklarının bir formu için kullanılmakla birlikte, spesifik bir hastalık değil, çeşitli semptom ve siynerjinin toplamıdır ve birçok hastalıkla birlikte görülebilir. Psödobulber paralizi ise, bilateral kortikobulber traktus tutulması sonucu görülür, kranyal sinir nukleusları sağlamdır ve başlıca volonter kontrolde problem vardır. Sadece alt motor nöronun etkilendiği bulber paralizide, dil atrofik ve üzeri kıvrımlı görülür, hastalık ilerleyince çıkarılmak istendiğinde dudak hizasını geçemez. Fasiyal, palatal ve laringeal kaslar da tutulur. Artikülasyon bozulur, nazal konuşma olur. Dil ve ağız tabanı kaslarının kuvvetsizliğinden dolayı yutma oldukça yavaştır ve hiyoid kas kuvvetsizliği sonucu yutmanın faringeal fazı bozulur. Hasta dudaklarını ileriye doğru uzatıp ısıklık çalamaz. Ses çıkarma sırasında yumuşak damak çok az yukarıya kalkar. Velum-faringeum refleksleri hipoaktif ya da alınmaz. Psödobulber paralizide ise, dil spastik ve kontraktektir. Yüz kasları yavaş ve bütün olarak hareket eder, spastik gülme ve ağlamalar olabilir. Konuşması anlaşılacak kadar dizartrik olabilir. Velum faringium refleksi artmıştır, çene refleksi canlıdır. Üst ve alt motor nöronun birlikte tutulduğu, motor nöron hastalığının bir formu olan Progressif Bulber Paralizide hem bulber, hem de psödobulber paralizide görülen muayene bulgularının kombinasyonu görülebilmektedir. Aşağıda, bulber paralizi semptomlarının ön planda olduğu hastalıklar listelenmiştir:

1. Santral nedenler

- Konjenital (Foix-Chavany-Marie syndrome: Faciopharyngoglossomasticatory diplegia, Worster-Drought syndrome: Congenital suprabulbar paralysis)
- Vasküler (Stroke, vaskülit)
- Dejeneratif (Motor nöron hast.)
- Enflamatuvar-Demiyelinizan (Multipl Skleroz)
- Beyin sapı tümörleri
- Enfeksiyöz (Poliomyelit)
- Yapısal (Siringobulbi)
- Tümöral (Nazofarinks tümörleri)

2. Motor Nöron Hastalıkları

- Progressif bulber paralizi, ALS
- İzole Psödobulber Paralizi
- Bulbo-Spinal Musküler Atrofi (Kennedy sendromu)
- Brown-Vialetto-van Laere Sendromu
- Fazio-Londe sendromu
- Madras Motor Nöron Hastalığı

3. Nöropatiler

- Kranyal sinir hastalıkları
 - IX ve X: Difteri, Sarkoid, Polio, Motor nöron hastalığı
 - XII: Bilateral: Motor nöron hastalığı, Multipl skleroz
Unilateral: Neoplazm, vasküler, karotis arter disseksiyonu, travma, radyasyon, cerrahi, beyin sapı lezyonu (medial medulla), idyopatik
- Bulber disfonksiyon ile birlikte olan akut nöropati (GBS, Miller-Fisher, Bickerstaff ensefaliti)

4. Nöromusküler ileti bozuklukları

- a. Myastenia Gravis
- b. Botulizm

5. Myopatiler

- a. İnflamatuvar: Poli/dermatomyozit, İnklüzyon cismi myoziti
- b. Okülofaringeal musküler distrofi
- c. Hipertiroidi ile birlikte olan myopati
- d. Vokal kord ve faringeal tutuluşla birlikte olan distal myopati
- e. Miyotonik Distrofi (DM1)

Foix-Chavany-Marie sendromu (Fasiofaringoglossomastikator dipleji): Anterior operkulum sendromu olarak ta bilinen bu hastalık ağır dizartri, fasiyal, lingual, faringeal ve çiğneme kaslarının bilateral paralizi ile karakterizedir. Nörodejeneratif, konjenital ve edinsel birçok hastalık (en sık SVA ile birlikte) ile birlikte oluşur.

Worster-Drought Sendromu (Konjenital suprabulber paralizi): Semptomlar doğuştan itibaren vardır. Nonprogressif bir hastalıktır. Dizartri, disfaji, çene refleksi artışı, hafif tetraparezi, spastisite bulunur. MRI'da bilateral perisilviyan mikrogri bulunur.

Motor Nöron Hastalığı: Motor nöron hastalıkları üst ve/veya alt motor nöronların progressif dejenerasyonu ile seyredir. 50-75 yaş arasında en sık görülür. İnsidensi 1-2/100.000, prevalansı ise 4-6/100.000'dir. Tanıdan sonraki ortalama sürvi 3 yıldır. Erişkin motor nöron hastalıklarının, Amyotrofik lateral skleroz, Progressif bulber paralizi, Progressif kas atrofisi ve Primer lateral skleroz olmak üzere 4 klinik tipi vardır ve %90'dan daha fazlası klasik ALS kliniği ile başlarlar. Bu hastalıkların ayrı bir hastalık değil de aynı hastalığın farklı klinik spektrumları olduğu kabul edilmektedir, çünkü Progressif bulber paralizi ve Progressif kas atrofisi çoğunlukla klasik ALS haline dönüşürler. Olguların çoğunda (%80), sıklıkla üst ekstremitelerde distal kas kuvvetsizliği ile semptomlar başlar. Bulber başlangıçlı olanlarda, 7, 9 ve 12. kranyal sinir tutuluşu vardır, daha çok orta yaşlı kadınlardır ve kötü prognoz görülür. Bulber tutuluş olduğunda, ekstremitelerdeki üst ve alt motor nöron tutuluşu olsun yada olmasın dizartri, disfaji, siyalore, çene ve velum-faringeum refleksi artışı, patolojik refleksler, psödobulber duyulanım, dilde atrofi ve fasikülasyon görülür. Tanı için alt ve üst motor nöron tutuluş bulgularının klinik, elektrofizyolojik veya nöropatolojik olarak gösterilmesi gerekmektedir. Diyagnostik testin olmaması, değişik klinik tablolar ve ALS benzeri hastalıklar nedeniyle tanı bazen gecikebilir. Laboratuvar testleri olarak; tam kan, sedimentasyon hızı, rutin biyokimya, kas enzimleri, tiroid ve paratiroid testleri, vit. B12 düzeyi, serum ve idrar immün elektroforezi yapılır. Klinik olarak gerek görülürse, anti-GM1 ve anti-AchR antikoru, tümör belirteçleri, serumda kurşun ve manganez gibi ağır metal düzeyleri, Kennedy sendromu için DNA analizi yapılabilir. EMG'de en azından beyin sapı, servikal, torakal ve lumbosakral bölgelerin ikisinde yaygın ve aktif ön boynuz hücresi tutuluşu gösterilmeli ve başka bir hastalık ile açıklanmamalıdır.

Bulbospinal Musküler Atrofi (Kennedy Sendromu): X'e bağlı resesif geçişli hereditör bir hastalıktır. Andojen reseptörlerinde CAD tekrar artışı söz konusudur. Semptomlar erişkinde başlar (ortalama 27, range 15-60 yaş). Üst ve alt ekstremitelerde proksimal ve distal kaslarında kuvvetsizlik, dizartri, disfaji, dilde atrofi ve fasikülasyonlar, masseter ve fasiyal kuvvetsizlik

vardır ve yıllar içinde yavaş bir progresyon gösterir. Kramplar olguların yarısında görülür. Olguların çoğunda jinekomasti, testiküler atrofi bulunur. Derin tendon refleksleri hipoaktif yada alınmaz. Klinik olarak duyu kusuru çok belirgin olmasa da EMG de duyu potansiyel amplitüdüleri küçüktür. İğne EMG’de çoklu motor ünit potansiyel deşarjları (fasikülasyon değil) ve kronik parsiyel denervasyon bulguları saptanır. Serumda CK ve östradiol ve gonadotropin düzeyleri yüksek bulunur. Bulbospinal muskuler atrofinin otozomal dominant geçişli bir formu da vardır. X geçişli formundan en belirgin farklılığı duyunun normal olmasıdır.

Brown-Vialetto-van Laere Sendromu (Sağırlıkla birlikte olan progressif bulber paralizi): Otozomal dominant veya resesif geçişli yada sporadik görülür. Semptomlar 2. dekatta başlar. Bilateral sensorinöral sağırılık ve 7., 9. ve 12 kranial sinir tutuluşu vardır. Disfaji, dilde atrofi, fasikülasyon görülür. Özellikle üst ekstremiteler ve boyun kaslarında kuvvetsizlik ve atrofi vardır. DTR normal yada azalmıştır. Progresyon hızı değişkendir. EMG’de DSAP amp küçüktür yada alınmaz ve kronik parsiyel denervasyon bulguları vardır.

Fazio-Londe sendromu: Otozomal dominant veya resesif geçişli görülür. Çocukluk çağıının progressif bulber paralizisidir. 1-12 yaşları arasında başlar. Pitoz, fasyal kuvvetsizlik, disfaji ve hiperrefleksi vardır. İşitme normaldir. Serum CPK düzeyi ve BOS bulguları normaldir. EMG de denervasyon bulguları saptanır.

Bulber disfonksiyon ile birlikte olan akut nöropati (Anti-GQ1b ve GT1a antikorları): Miller-Fisher sendromunda, oftalmopleji, ataksi ve kranial nöropati vardır ve anti-GQ1b antikorları sıklıkla bulunur. Bickerstaff beyin sapı ensefalitinde de, anti-GQ1b antikorları daha az sıklıkta (%66) olmak üzere pozitifdir. GT1a yada GM1b gangliozidleri ile birlikte olan akut nöropatilerde bulber disfonksiyon ön plandadır. Bulber paralizi, boyun ve üst ekstremiteler proksimal kas kuvvetsizliği vardır ve alt ekstremiteler kasları çoğunlukla normaldir. Duyu kusuru yoktur, DTR üst ekstremitelerde azalmıştır ve progresyon 1-3 hafta devam eder. BOS proteini yüksektir. EMG de motor ileti anormallikleri bulunur. Prodromal dönemde çoğunlukla *Kampilobakter Jejuni* enfeksiyonu bulunur. Bu nedenle akut başlangıçlı beyin sapı veya kranial sinir tutuluşlarında bu antikörlere bakmak gerekmektedir, ancak bu antikörlere başlangıçtan itibaren 2-4 haftada kaybolacakları için erken dönemde bakılmalıdır. Her iki hastalık, aksonal Guillain-Barre sendromu ile ortak birçok tabloyu paylaştığı için, bir spektrumun devam eden parçalarını oluşturdıkları kabul edilmektedir.

Kranial nöropatiler:

IX ve X

Difteri

Sarkoid

Polio

Motor nöron hastalığı

Myastenia Gravis

XII

Bilateral: Motor nöron hastalığı, Multipl skleroz,

Unilateral: Neoplazm, vasküler, karotis arter disseksiyonu, travma, radyasyon, cerrahi, beyin sapı lezyonu (medial medulla), idyopatik

Myastenia Gravis: Egzersizle artan iskelet kas kuvvetsizliği gösteren otoimmün bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %85’inde anti-AchR antikoru, %10’unda da anti-MUSK

(muscle-specific kinase) antikorları bulunur. Anti-MUSK antikorlu hastalar çoğunlukla kadındır, bulber, solunum ve boyun kasları öncelikli olarak tutulur. MG'in karakteristik bulgusu, egzersizle artan ve fluktuasyon gösteren kuvvetsizliktir. Ekstraokuler kas kuvvetsizliği olguların yarısında ilk semptomdur, hastalık ilerleyince %90'ında görülür. Boyun fleksiyon ve ekstansiyonunda kuvvetsizlik ile birlikte bulber kas kuvvetsizliği de siktir. Kuvvetsizlik okuler kaslardan, fasiyal, bulber, trunkal ve ekstremitte kaslarına yayılmaya eğilimlidir. Ekstremitte kas kuvvetsizliği simetrik ve proksimalde belirgindir. Olguların %15-20 kadarında kuvvetsizlik sadece okuler kaslara sınırlı kalır. Bulber kas tutulduğu, palatal kasların kuvvetsizliği nazone konuşmaya neden olur, özellikle sıvı gıda alımında nazal regürjitasyon olur. Çene kasları kuvvetsizliğinde çiğneme zorlaşır, hatta hastalar çenelerini kapamakta güçlük çekerler. Yutma zorlaşır ve özellikle sıvı gıdalar aspire edilir. Boyun fleksörleri, ekstansörlere göre daha fazla etkilenebilir. Anti-AchR antikorları, okuler myasteniklerin yarısında pozitif iken, generalize myasteniklerin hemen hepsinde pozitif bulunur. Repetitif sinir stimülasyonunun sensitivitesi düşük olmasına karşın özgüllüğü yüksektir, okuler myastenide tanı değeri çok düşük olduğu için önerilmez. SFEMG, sensitivitesi çok yüksektir ve kuvvetsizliği olan bir kasta yapıldığında %100'e yakın bir oranda anormal bulunur. Farmakolojik olarak, Tensilon testi yapılır. Bu testte, IV verilen Asetilkolin esteraz inhibitörü (edrofonium) kuvvetsizlikte kısa süreli bir düzelme yapar. Tanıya yardımcı yöntemler olarak, mediasteninin görüntülenmesi, tiroid testleri ve klinik olarak gerek görülürse olası başka otoimmün hastalıkların tetkikleri istenir.

Botulizm: Clostridium botulinum adlı anaerob bir bakterinin toksinleri ile oluşan botulizmde belirtiler kontaminasyondan 12-36 saat sonra ortaya çıkar. Toksin dozuna bağlı olarak semptomlar saatler içinde yada günler sonra ortaya çıkabilir. Toksinler, periferik sinir aksonları ve otonomik sinir uçlarına irreversible olarak bağlanır, asetil kolin salınımı bloke olur. Hastaların %90'ından fazlasında bulantı, kusma, disfaji, dizartri, diplopi, fiks-dilate pupiller ve aşırı ağız kuruluğu vardır. Velum-faringeum refleksi alınamaz, pitoz ve ekstraokuler kas paralizeleri görülür. Simetrik, desendan ekstremitte kuvvetsizliği, flask paralizisi ve solunum arresti olabilir. Otonomik belirtiler olarak; konstipasyon, gastrik dilatasyon, paralitik ileus, uriner retansiyon, azalmış salivasyon ve gözyaşı görülebilir. Yüksek frekanslı ardışık sinir stimülasyonunda inkremental yanıt alınır veya SFEMG'de artmış jitter saptanır.

Okulofaringeal Muskuler Distrofi: Otozomal dominant veya resesif geçişli, seyrek görülen, geç erişkin yaş hastalıklarındandır. Semptomlar 40 yaşında başlayabilir, ancak çoğu hastada belirtiler genellikle altıncı dekada başlar. En belirgin klinik özelliği başlangıçta asimmetrik olabilen bilateral pitoz ve ve disfajidir. Göz hareketleri genellikle kısıtlanmaz, kısıtlandığında da hafiftir ve genellikle yukarı bakışta ortaya çıkar. Göz hareketlerinin iyi korunmuş olması, pitozla giden bir başka hastalık grubu olan mitokondriyal hastalıklardan en önemli farkıdır. Diplopi pek gelişmez. Disfaji ilerleyicidir, aspirasyona yol açabilir. Klinik tabloya özellikle alt ekstremitte proksimal kaslarında hafif kuvvetsizlik te eklenir. Kas enzimleri hafif yüksektir. EMG miyopatik, bazen nörojeniktir. Kas biyopsisinde, az sayıda rimmed vakuoller vardır.

Okulofaringodistal Myopati: Otozomal dominant geçişli ve geç erişkin yaş hastalıklarındandır. Genellikle asimmetrik başlangıçlı, peroneal kaslar ve el kaslarında kuvvetsizlik ve atrofi, omuz kaslarında kuvvetsizlik ile başlar. Ses kısıklığı, nazone konuşma ve disfaji eklenir. CK hafif yüksektir. EMG miyopatik yada nöropatik olabilir, iletim hızlarında hafif yavaşlamalar görülebilir. Kas biyopsisinde rimmed vakuoller saptanır.

Hipertiroidi: Hipertiroidi ile birlikte olan myopati, kadınlarda daha sık ve 5. dekadada başlar. Çoğunlukla yavaş progressiftir, akut başlangıçlı olan nadirdir. Genellikle myalji olmaz, proksimal ve distal kas kuvvetsizliği bulunur, omuz kaslarında atrofi olabilir, disfaji gibi bulber semptomlar vardır. DTR canlıdır. Laboratuvarında kas enzimleri düşük yada normaldir, T3 veya T4 yüksektir. EMG myopatik değişiklikler gösterir. Kas biyopsisi normal yada tip2 kas lifi atrofsi gösterir. Kuvvetsizlik, ötiroid olduktan 2-4 ay sonra normale döner. Distiroid oftalmopati olgularında , %1 oranında Myastenia Gravis kliniği, %8 oranında da anti-AchR antikor pozitifdir.

İdyopatik İnflamatuvar Myopatiler:

Polimiyozit: İleri yaşlarda (45-60) ve kadınlarda sık siktir. Çocukluk çağında nadiren görülür. Hücrel immun yanıt sonucu gelişen, subakut gelişimli, alt ekstremitte proksimal kaslarında kuvvetsizlikle başlar, sonra omuz kuşağı kasları etkilenir. Ekstremitte proksimal kaslarına ek olarak boyun ekstansör kasları ve özofagusun 1/3 üst kısmı tutulur, disfaji gelişir. Miyalji olguların yaklaşık yarısında görülür. Malignite birlikteliği gösterilememiştir. Kas enzimleri normalin 10-20 katına çıkabilir. Serumda antisentetaz (anti-Jo1) ve anti-SRP antikorları bulunabilir. EMG'de spontan aktivite ile birlikte myojenik tutuluş vardır. Kesin tanı kas biyopsisi ile konur, karakteristik özelliği kas lifleri etrafında ve perivasküler alanda başlıca CD8(+) T lenfositik infiltrasyonudur.

Dermatomiyozi: Çocukluk çağında ve 40 yaş sonrasında pik yapar, kadınlarda siktir. Hastalığın gelişimi ve klinik bulgular, cilt belirtileri olmayan polimiyozit gibidir. En önemli klinik özelliği deri bulgularının varlığıdır. Deri bulguları gözkapaklarındaki leylak rengi ödem (heliotrop ödem), yüzde eritemli döküntü (rash), V-belirtisi, eklemlerin ekstansör yüzlerinde (metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemler, dirsekler, dizler, malleoller, ense) makülopapüler döküntü (Gottron belirtisi) ve tırnak diplerinde iskemik değişikliklerle birlikte tırnak yatağı kapillerlerinde anevrizmatik genişlemeden oluşur. Çocukluk çağı dermatomiyozi'nin en önemli özelliği, vaskülitin ön planda olması, kontraktürler ve kas içi (ektopik) kalsifikasyonlarla seyretmesidir. Geç dönemdeki erişkin dermatomiyozi malignite ile birlikte bulunabilir ve bu ilişki, polimiyozitte olduğundan daha belirgindir (%30). Kas enzimleri normalin 10-20 katına çıkabilir. Serumda antisentetaz (anti-Jo1) ve anti-Mi2 antikorları bulunabilir. EMG'de spontan aktivite ile birlikte myojenik tutuluş vardır. Kesin tanı kas biyopsisi ile konur, karakteristik özelliği, perimizyal dokudaki inflamasyondur ve kas lifi dejenerasyonu ve nekrozudur. İnflamasyonu oluşturan hücreler başlıca B lenfositleridir. Bu bulgulardan, komplemana bağımlı bu humoral immun yanıtın birincil hedefinin kas ve derideki damar endoteli olduğunu, damarlarda non-nekrotizan bir vaskülitin, buna ikincil olarak da kas nekrozunun geliştiğini göstermektedir. Kronikleşmiş olgularda perifasiküler kas lifleri atrofsi çok tipik ve tanı koydurucudur.

İnklüzyon cismi miyoziti: Polimiyozit ve dermatomyozitten bazı farklılıklar gösterir: Hastalığın başlangıç yaşı ileri (50-60) olup erkeklerde daha sık görülür. Kas zaafının dağılımında distal kasların tutulumu erken ve belirgindir. En sık tutulan kaslar kuadriseps femoris ve el parmak fleksörleridir. Böylece hastalık sık düşmeler veya ellerin ince hareketlerinde bozulma ile kendini gösterir. Yutma güçlüğü %30 hastada görülür. Bu klinik bulgular hastalığın sıklıkla amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ile karıştırılmasına neden olur. Hastalık seyri, ancak 10 yılda tekerlekli iskemleye bağımlılık geliştirecek kadar yavaştır. Yutma güçlüğü önemli bir sorun yaratabilir. Kas enzimleri, en çok normalin 10 katına kadar yükselir. EMG'de miyopatik ve nörojenik özellikler görülebilir. Kas biyopsisi,

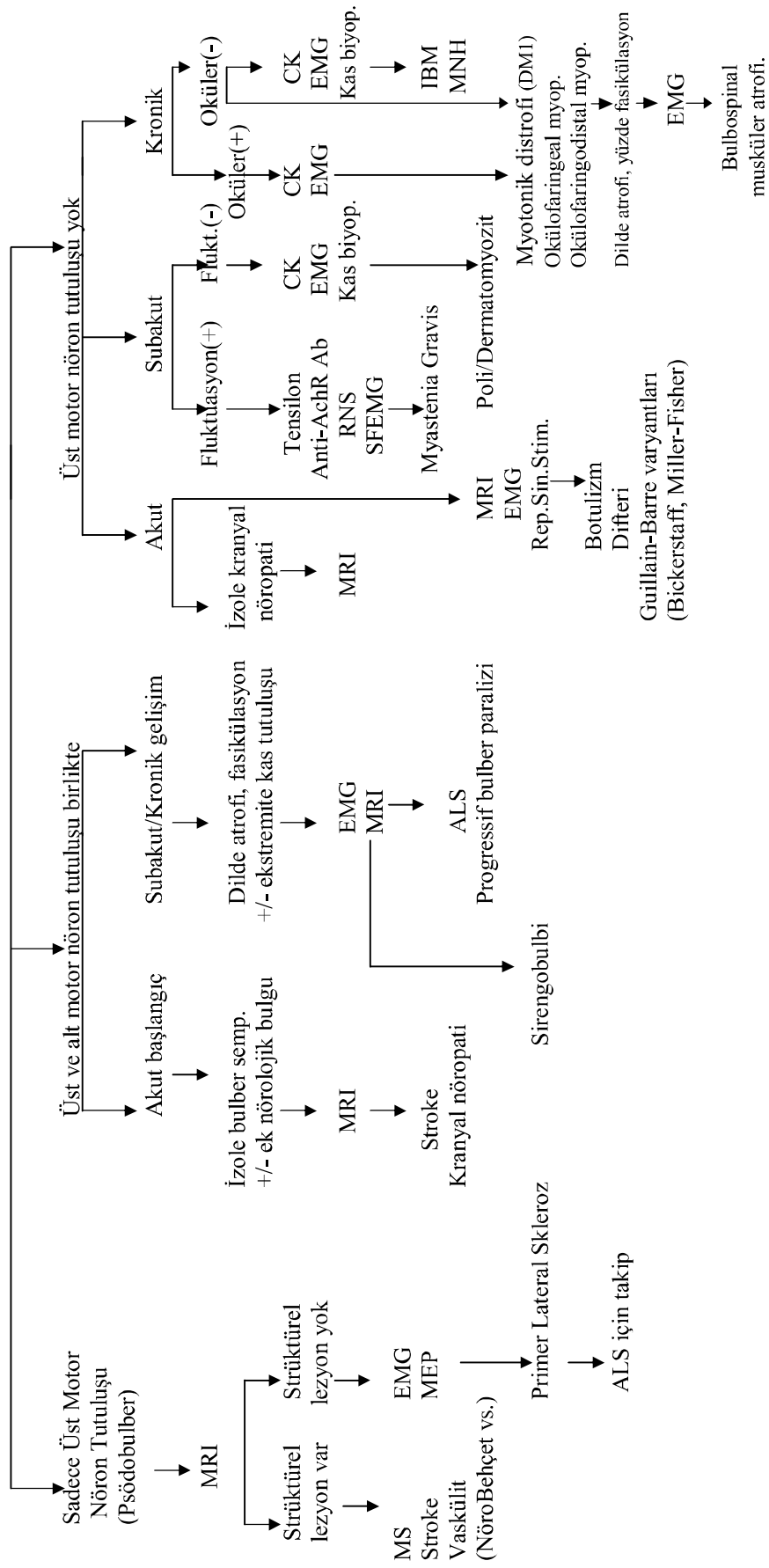
polimiyozitteki benzer özellikler yanında dağınık atrofik lifler ve rimmed vakuoller gösterir. Polimiyozit ve dermatomyozitin tersine immunsupresif tedaviye yanıt vermez.

Brakiyo-Servikal İnflamatuvar Miyopati: Genellikle geç erişkin dönemde, üst ekstremité proksimal kaslarında kuvvetsizlikle başlar. Servikal paraspinal kaslarda kuvvetsizlik (%60) ve disfaji (%30) eklenir. Olguların %40'ında myastenia gravis, %20'sinde romatoid artrit bulunur. Hepsinde ANA pozitifdir. Kas enzimleri orta derecede yüksektir. EMG'de spontan aktivite ve myojenik tutuluş saptanır. Repetitif sinir stimülasyonu olguların yarısına yakınında dekremental yanıt gösterir ve Anti-AchR Ab 1/3 olguda pozitifdir. Kas biyopsisinde, kas lifi nekrozu ve rejenerasyonu, çoğunluğu B hücrelerinden oluşmuş, perivasküler ve perimizyal inflamasyon görülür. Olgular steroida iyi yanıt verirler.

Kaynaklar:

1. Neuromuscular disease center (<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/>), Editor Alan Pestronk.
2. <http://www.emedicine.com/neuro/>
3. İstanbul Tıp Fak. Nöroloji Ders kitabı (<http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm>), Editör Emre Öge.

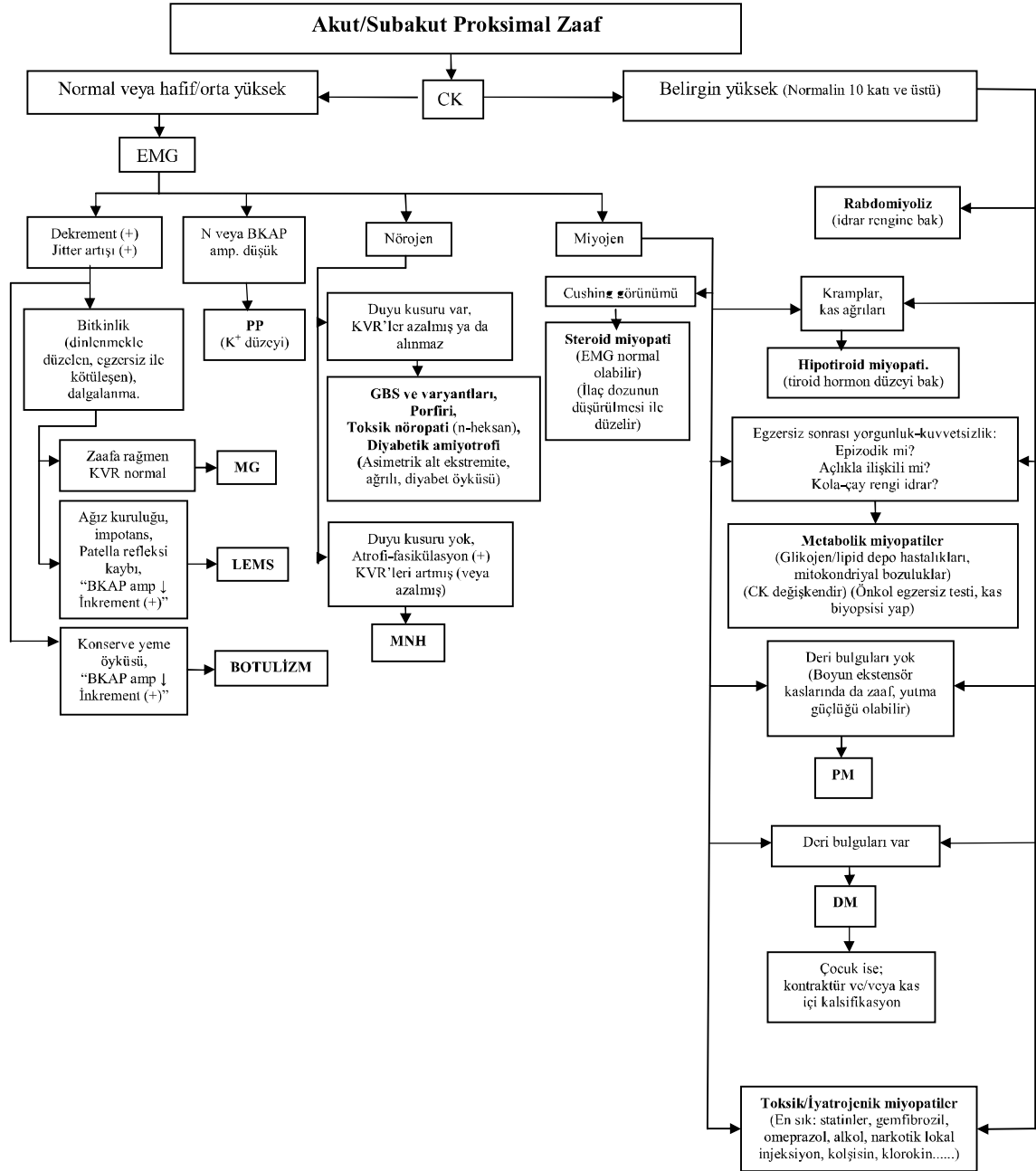
BULBER PAREZİ



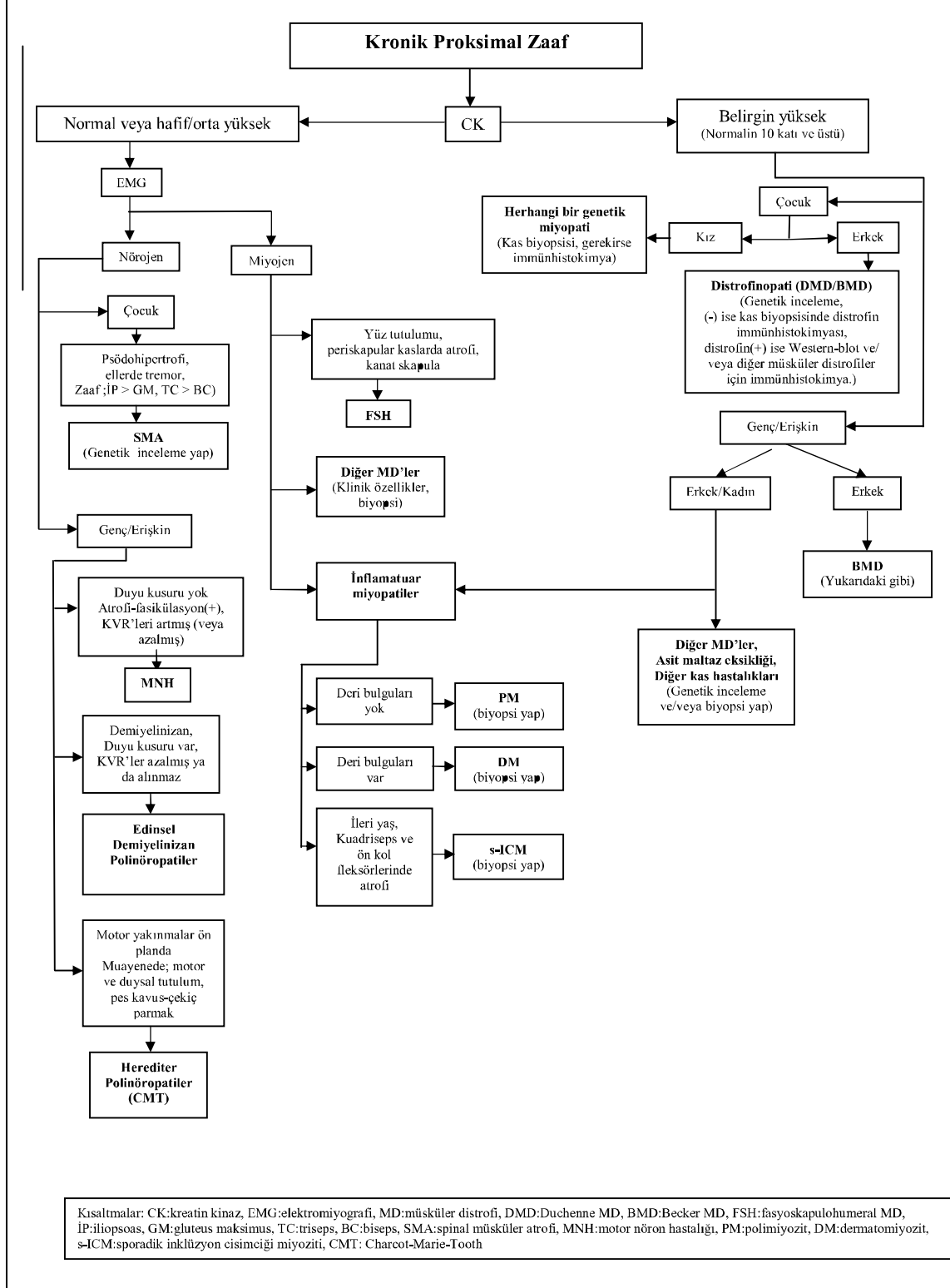
Not: Taniya giderken tabloda yazılı olan tüm tetkiklerin yapılması zorunluluğu bulunmamaktadır. Hekim öncelik sırasını bilgi ve deneyimine göre belirlemelidir.

Kısaltmalar: ALS: Amyotrofik lateral skleroz, Anti-AchR Ab: Anti asetilkolin reseptör antikor, CK: Kreatin fosfokinaz, EMG: Elektromyografi, IBM: İnklüzyon cismi myoziti, MEP: Motor Uyarılmış yanıt, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme, MS: Multipl Skleroz, RNS: Repetitif sinir stimülasyonu, SFEMG: Tek Lif EMG, MNH: Motor nöron hastalığı.

PROKSİMAL ZAAFA YAKLAŞIM ALGORİTMASI



Kısaltmalar: CK:kratin kinaz, EMG:elektromiyografi, BKAP:bileşik kas aksiyon potansiyeli, amp: amplitüt, ↓: düşük, PP:periyodik paralizi, K⁺:potasyum, MG:miyastenia gravis, LEMS:Lambert-Eaton miyastenik sendrom, KVR:kemik veter refleksi, MNH:motor nöron hastalığı, PM:polimiyozit,



DİSTAL GÜÇ KAYBINA YAKLAŞIM ALGORİTMASI

Üst veya alt ekstremitelerde izlenen distal güç kaybı, üst motor nöron veya motor ünite hastalıkları sonucu gelişebilir. Üst motor nöron hastalıkları daha çok bir tarafta yerleşir. Üst ekstremitelerde distal olan güçsüzlük, alt ekstremitelerde daha çok proksimal kasları tutar. Bu algorithmada ağırlıklı olarak simetrik distal zayıflıktan bahsedilecektir. Simetrik üst motor nöron tutuluşu medulla spinalis hastalıklarında görülür. Bunlar klinikte kuadriparezi (pleji) veya paraparezi (pleji) tablolarıyla kendini gösterir. Ancak sıklıkla eşlik eden proksimal kas zayıflığı ve piramidal işaretler, tabloyu kolaylıkla motor ünite hastalıklarından ayırt eder.

Bu algorithmada motor ünite hastalıkları konu edilecektir. Akkiz motor nöron hastalıkları genellikle asimetrik bir tutuluşa yol açtığından, bu hastalık grubu için “Bir veya daha fazla ekstremitede asimetrik güç kaybı” algoritmasına başvurulmalıdır. Kavşak hastalıkları da çoğunlukla okulo-bulber güç kaybı ve proksimal ekstremitelerde güçsüzlüğüyle ortaya çıktığından bu algorithmada yer almamıştır. En sık görülen distal güçsüzlük nedeni akut veya kronik olarak gelişen polinöropatilerle distal myopatilerdir.

Ayırımında kreatin fosfokinaz (CPK) enzimi önemli rol oynar. Polinöropatilerde CPK enzim artışı mutad değildir. Buna karşın bazı distal myopatilerde de önemli bir yükselme olmayabilir. CPK normal veya az yüksek olgularda nörojen-myojen ayırımı yapabilmek için EMG incelemesi önemli yer tutar. EMG bilhassa kronik distal zayıflıkta önemlidir. Bu olguların çoğunluğu distal simetrik nöropati olmakla birlikte, CPK yükselmesine yol açmayan myotonik distrofi veya fasiyo-skapulo-humeral distrofi gibi bazı durumlar nörojenik olaylarla karıştırılabilmektedir. Sinir iletim çalışmalarındaki anormallik ve özellikle duyuşal nöronun tutulduğunun gösterilmesi polinöropati tanısını koydurur. Burada hatırlanması gereken husus, myotonik distrofi tip 1 gibi durumlarda endokrinopati sonucu gelişebilen polinöropatilerin de sinir iletim çalışmasında ortaya konabilmesidir. Ancak iğne EMG de izlenen myotonik

deşarjlar ve myopatik motor ünite aksiyon potansiyelleri (MUP) tanıda kuşkuları ortadan kaldırır.

Kronik nöropatilerin patolojisi hakkında sinir iletim çalışmaları kıymetli bilgiler verir. Motor ve duysal amplitüdlerde küçölmeyle veya hızlı ileten liflerin kaybı sonucu ılımlı bir ileti yavaşlamasıyla seyreden aksonal nöropatiler içersinde en sık rastlanan diyabetik distal simetrik nöropatidir. Diyabetik nöropatilerde sinir iletim çalışmalarında bazı demyelinizan özelliklerin de bulunması hekimi şaşrtmamalıdır. Ayrıca üremi de başka bir metabolik aksonal nöropati nedenidir. Toksik ve nütrisyonel nedenler de aksonal nöropatiye yol açar. Periferik sinire toksik olan en sık iyatrojenik neden kemoterapötik ajanlardır. Bunlar bilhassa duysal nöronda hasara yol açarak duysal ağırlıklı nöropatlere yol açarlar. Nütrisyonel nedenler arasında alkolizmde görölen tiamin yetmezliğı veya kobalamin eksikliğı sayılabilir. Kalıtsal nedenler her zaman akılda tutulmalı ve klinikte tanı koydurucu ayak deformiteleri gözden kaçmamalıdır.

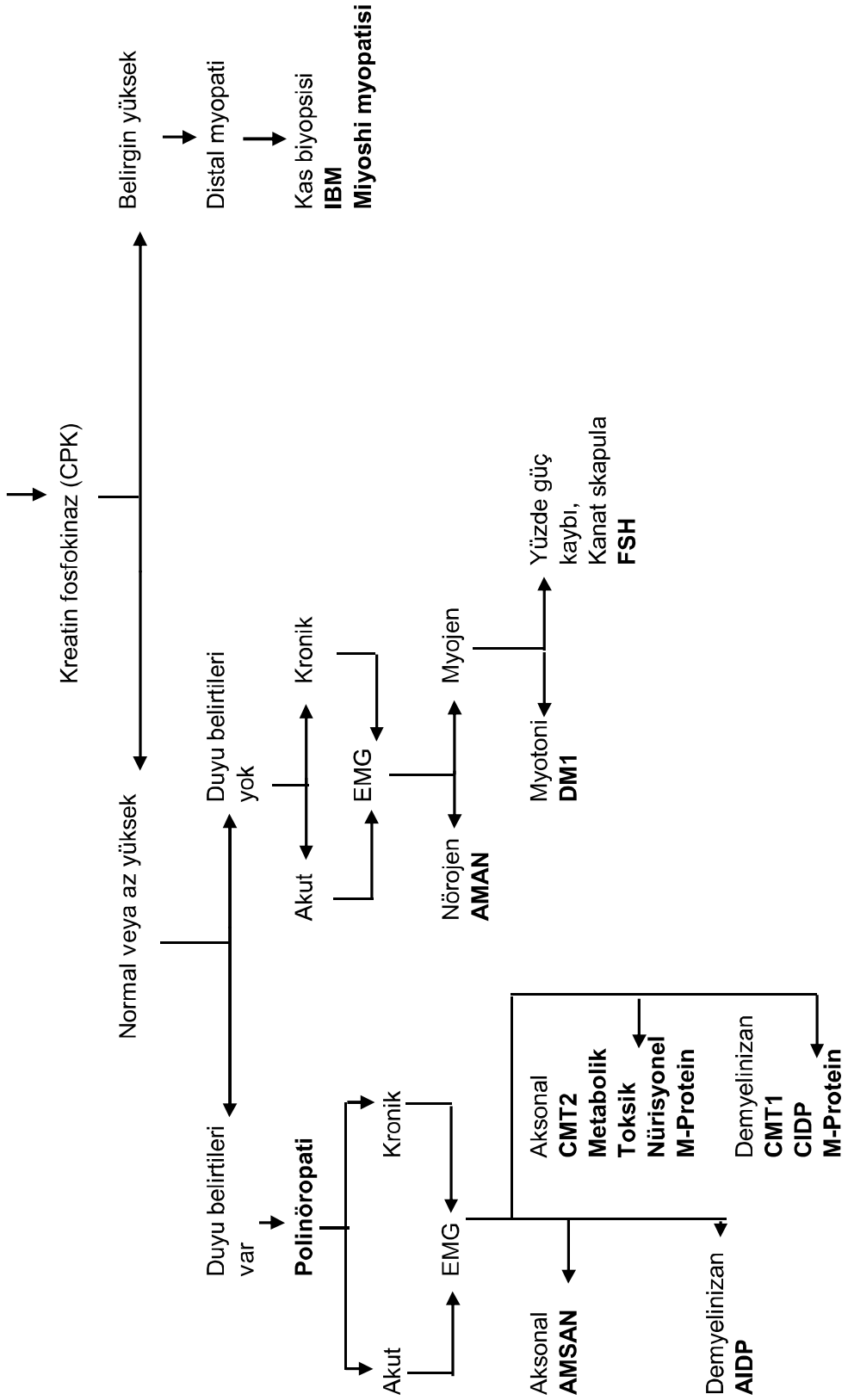
Demyelinizan sinir iletim anormallikleri inflammatuar nöropatileri akla getirir. Sinir ileti hızlarında belirgin yavaşlama ve iletim blokları tipik demyelinizasyon bulgularıdır. Bu nöropatilerde tedavi olasılığı bulunması nedeniyle kronik inflammatuar demyelinizan poliradikülonöropati (CIDP) gibi simetrik tutuluşa yol açan polinöropatileri tanımak önemlidir. Günümüzde klasik klinik belirtilerle birlikte, sinir iletim çalışmasında saptanan demyelinizan anormallikler, CIDP tanısında yeterli olmaktadır. Bu grupta distal simetrik nöropati fenotipiyle ortaya çıkan distal akkiz demyelinizan simetrik nöropati (DADS) sık karşılaşılan bir fenotiptir. Keza malign hematolojik hastalıkların da ilk belirtisinin demyelinizan tipte bir distal simetrik nöropati olabileceğı unutulmamalıdır. Bu tür olgularda mutlaka kalitatif yöntemlerle serum ve idrarda monoklonal gammopati (M-proteini) varlığı dışlanmalıdır. Çalışılan her sinir segmentinde birbiriyle benzer oranda belirgin derecede ileti hızı yavaşlaması (uniform demyelinizasyon) bulunmasına karşın, iletim bloklarına

rastlanmaması Charcot-Marie-Tooth tip 1A türünde sık izlenen bir kalıtsal nöropatiyi de akla getirmelidir.

Akut gelişen güçsüzlük durumlarında Guillain-Barré sendromu akla gelmelidir. Bu durumda poliradikülonöropatiye yol açan yaygın bir otoimmün atak söz konusu olduğundan genellikle proksimal kaslarda da güç kaybına rastlamak mutaddır. EMG incelemesi bu sendromun aksonal ve demyelinizan varyantları arasındaki farkı ortaya koyması açısından kıymetlidir. Yine alt ekstremitelerde akut olarak ortaya çıkan paraliziler, kanalopatileri de akla getirmelidir. Bunlar genellikle tekrarlayıcı nitelikte olup (periyodik paralizi), sadece distal ekstremitelerde güçsüzlüğüne yol açmazlar. Bu olgular EMG laboratuvarında incelenene kadar çoğu zaman rutin sinir ileti çalışmaları normale dönmüş olur.

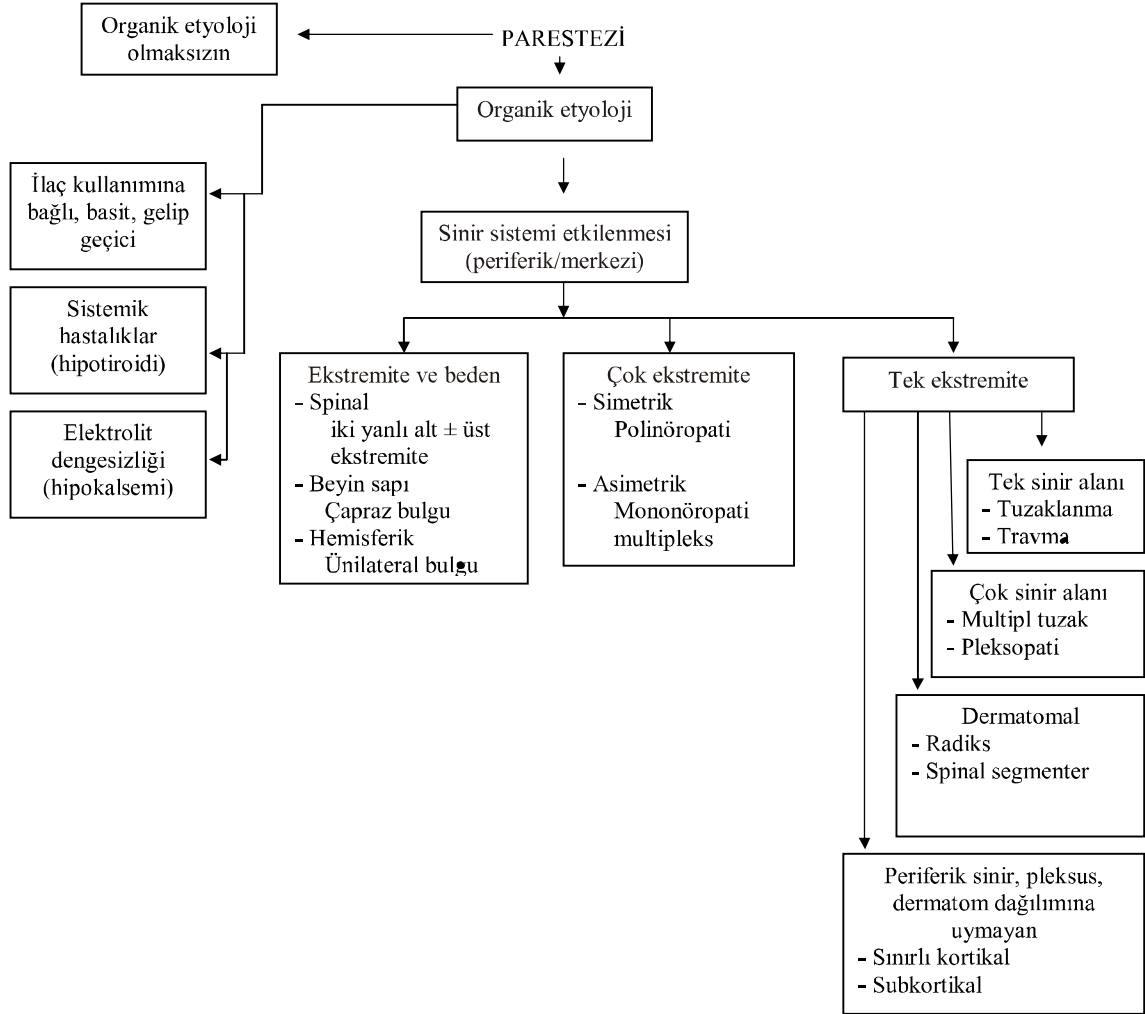
CPK enzimi belirgin olarak yükselmiş bulunan kronik distal kas zayıflığı olan olgularda kuvvetle myopati düşünülmelidir. Bazı durumlarda kuvvet tutuluğu yönünden hafif bir asimetri de bulunabilir. İnklüzyon cisim myositi (IBM) ve Miyoshi myopatisi gibi olgularda rutin EMG çalışmalarında nörojenik MUP ler izlenebileceğinden tanıda belirsizlik yaşanabilir. Kesin tanı için kas biyopsisi elzemdir. IBM de vakuoler bir myopati söz konusuyken, Miyoshi myopatisinde vakuoller izlenmez.

SİMETRİK DİSTAL GÜÇ KAYBI

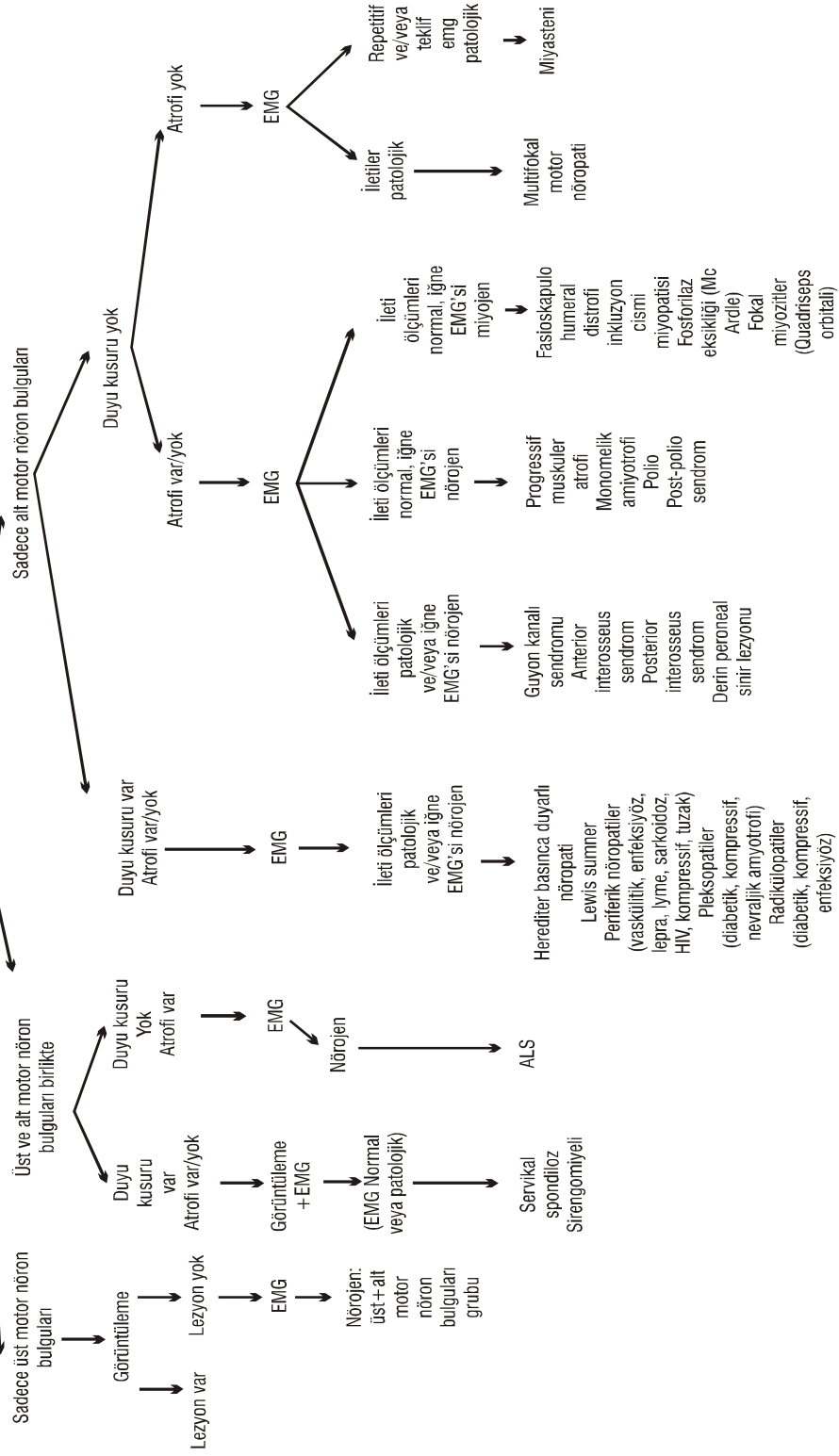


EMG: elektromyografi, DM 1: myotonik distrofi tip 1, IBM: inklüzyon cisim myositi, AMAN: akut motor aksonal nöropati
 AMSAN: akut motor ve duysal aksonal nöropati, CMT1: Charcot-Marie-Tooth tip 1, CMT2: Charcot-Marie-Tooth tip 2
 FSH: fasiyo-skapulo-humeral distrofi, AIDP: akut inflammatuar demyelinizan poliradikülönöropati
 CIDP: kronik inflammatuar demyelinizan poliradikülönöropati

EKSTREMİTELERDE PARESTEZİLERE YAKLAŞIM ALGORİTMASI



BİR VEYA DAHA FAZLA EKSTREMİTEDE ASİMETRİK GÜÇ KAYBI

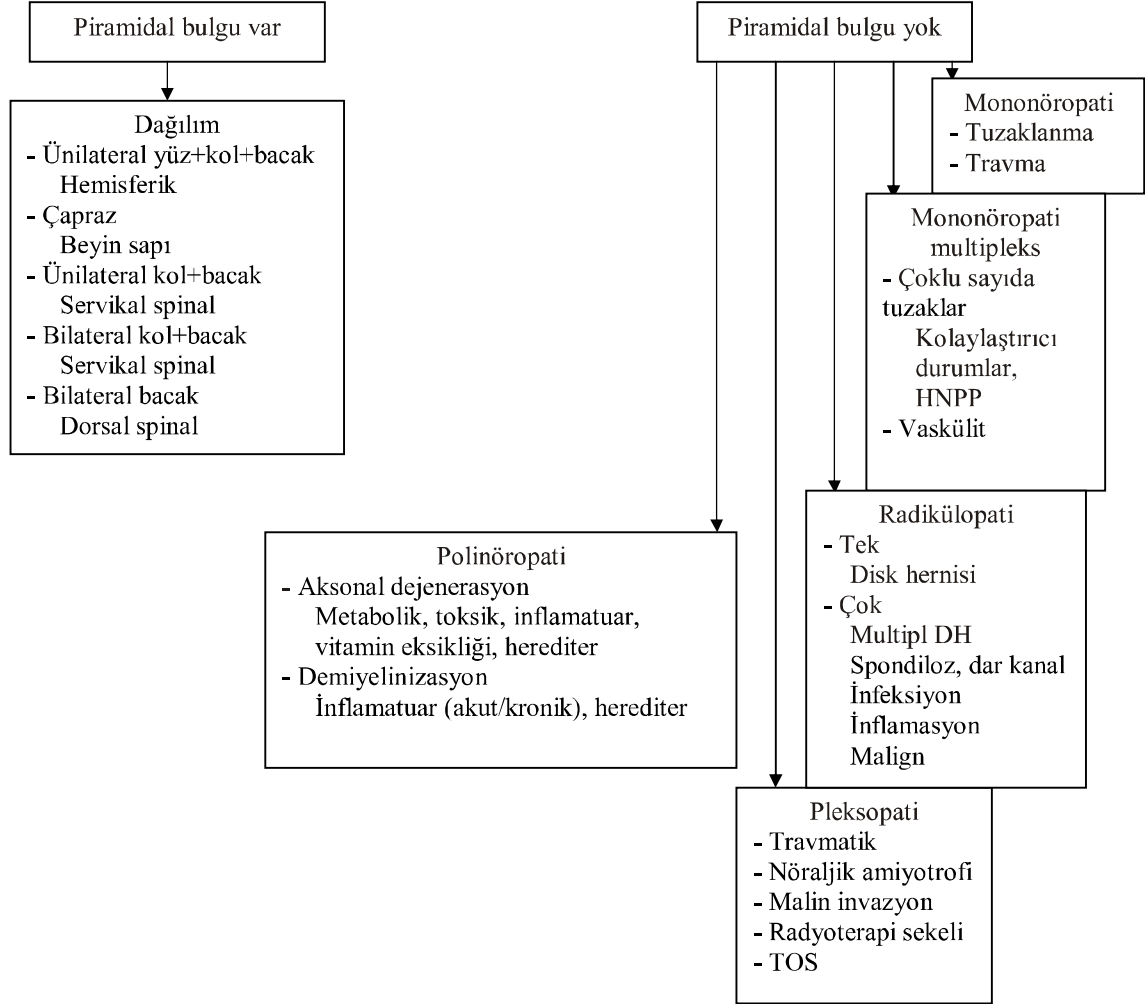


(Kas biopsisi)

(Sinir biopsisi, Mutasyon analizi)

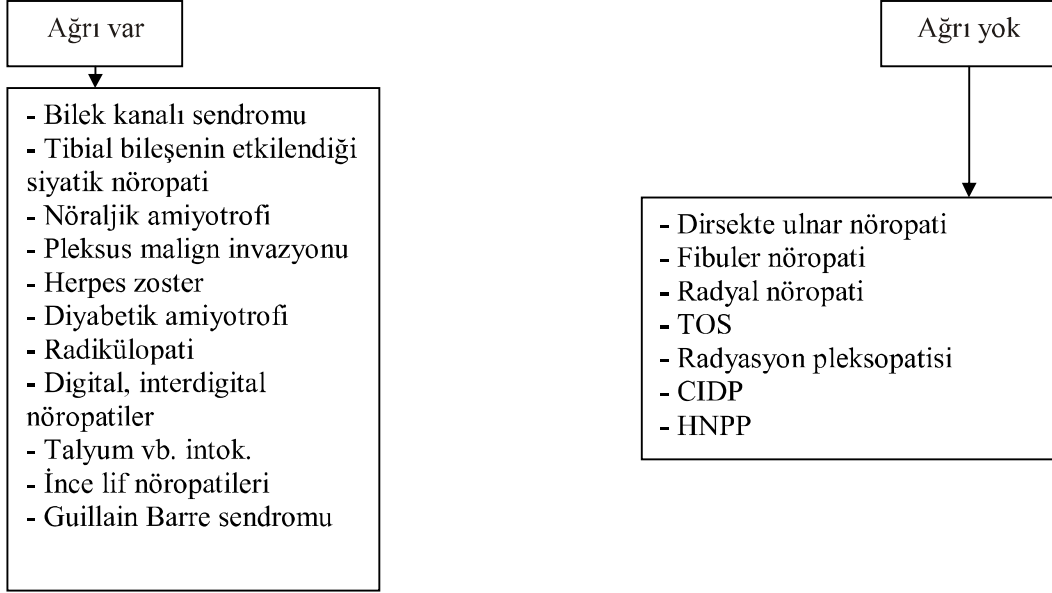
EKSTREMİTELERDE PARESTEZİLER

Yaklaşım Algoritması



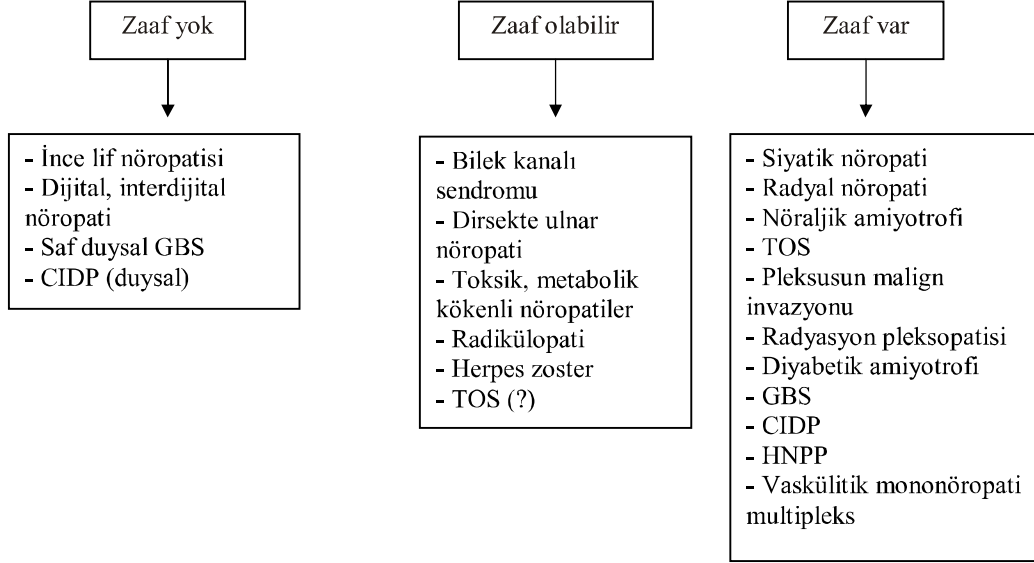
EKSTREMİTELERDE PARESTEZİLER – Periferik tutulum

Yaklaşım Algoritması



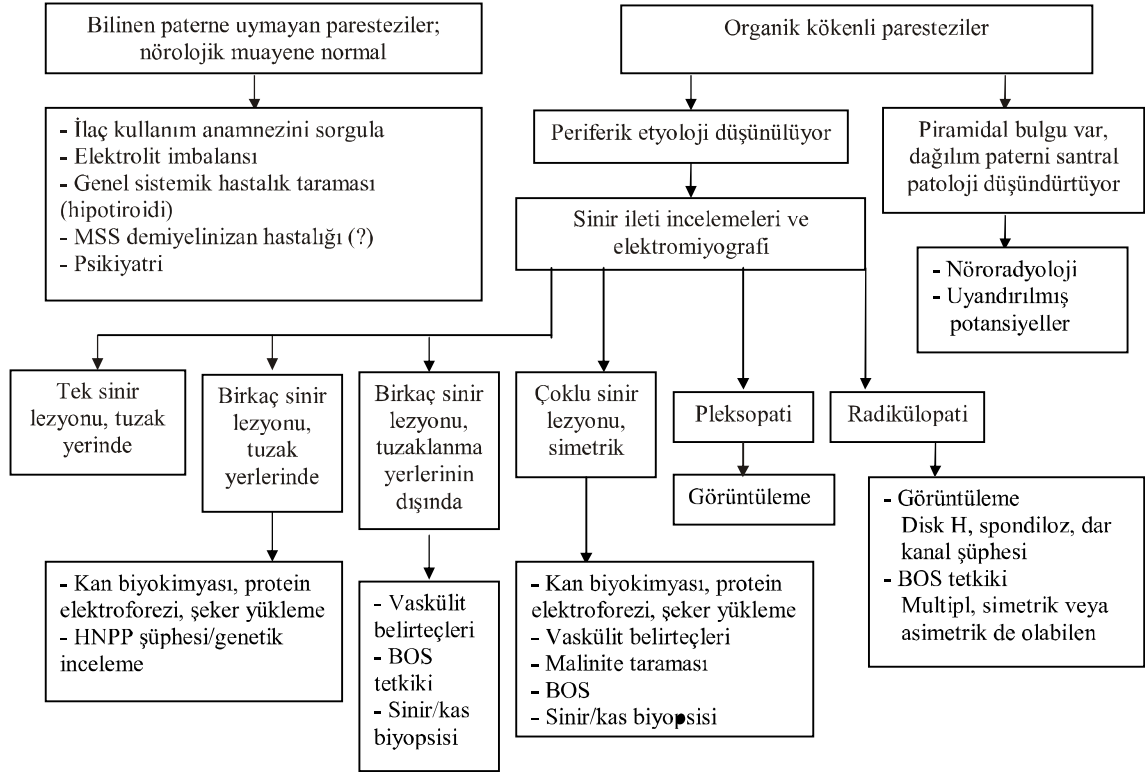
EKSTREMİTELERDE PARESTEZİLER – Periferik tutulum

Yaklaşım Algoritması



EKSTREMİTELERDE PARESTEZİLER

İnceleme Planı



NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR TEDAVİ ALGORİTMALARI

Bu bölümde sizlere sunulan tedavi algoritmaları, nöromusküler hastalıkların en sık görülenleri dikkate alınarak, literatür bilgisine konunun uzmanlarının yıllara dayanan gözlemleri katılarak ve ülkemizin koşulları gözetilerek hazırlanmıştır. Dolayısı ile bu algoritmalar yalnızca uzman görüşü ve öneri niteliği taşımaktadır. Her konu, belli uzmanlar tarafından hazırlanarak diğer uzmanların değerlendirmesine sunulmuş ve tartışılmıştır. Ardından tedavi algoritmalarının tümü Türk Nöroloji Derneği Nöromusküler Hastalıklar Bilimsel Çalışma Grubu'nun bir ortak toplantısında tartışıldıktan sonra basıma hazırlanmıştır.

TEDAVİ ALGORİTMALARINI HAZIRLAYANLAR:

Motor Nöron Hastalığı (Amiyotrofik Lateral Skleroz)	: Filiz KOÇ, Ersin TAN
Tartışmacılar	: Kubilay VARLI, İhsan ŞENGÜN
Guillain-Barré Sendromu	: Vildan YAYLA
Tartışmacılar	: Yeşim PARMAN, Aysun SOYSAL
Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati	: Zeki ODABAŞI
Tartışmacılar	: A.Emre ÖGE, Fikret AYSAL
Myasthenia Gravis	: Münife NEYAL
Tartışmacılar	: Feza DEYMEER, Beril DÖNMEZ
İdiyopatik İnflamatuvar Miyopatiler	: Tülin TANRIDAĞ
Tartışmacılar	: Hatice KARASOY, Ersin TAN
Vaskülitik Nöropatiler	: Sevim ERDEM-ÖZDAMAR
Tartışmacılar	: Reha KURUOĞLU, Zeki ODABAŞI
İdiyopatik İnflamatuvar Miyopatiler	: Tülin TANRIDAĞ
Tartışmacılar	: Hatice KARASOY, Ersin TAN

MOTOR NÖRON HASTALIĞINDA
(AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ)
TEDAVİ VE BAKIM

Tanı ALS ise Riluzole (2 X 50 mg/gün) başla. Riluzol 50 mg tab (2x1- sabah aç karna veya yemekten 2 saat sonra)

A. Clas I (Yaşam süresi uzar)

- Kesin veya olası ALS (World Federation Neurology)
- Semptomların başlangıç süresi 5 yıldan daha az
- FVC > % 60
- Trekeostomi yok

B. Potansiyel olarak yararlanım

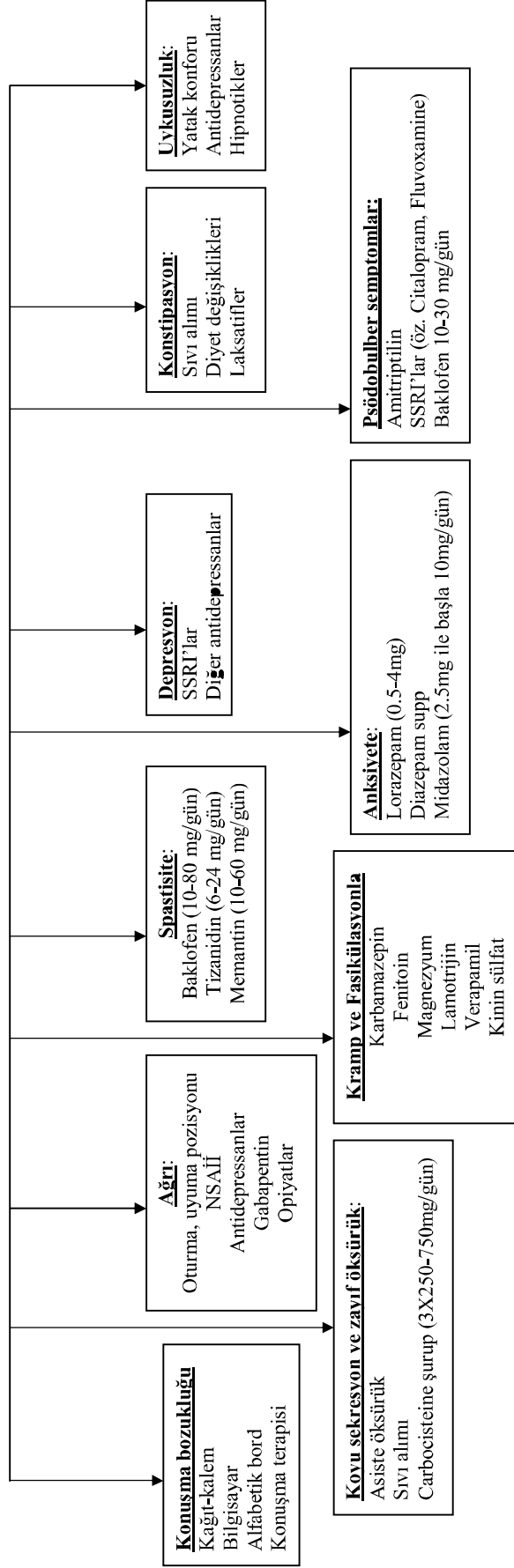
- Muhtemel veya şüpheli ALS
- Semptomların başlangıç süresi 5 yıldan daha az
- FVC <% 60
- Trakeostomi var (fakat aspirasyonu önlemek amaçlı-mekanik ventilatör ihtiyacı yok)

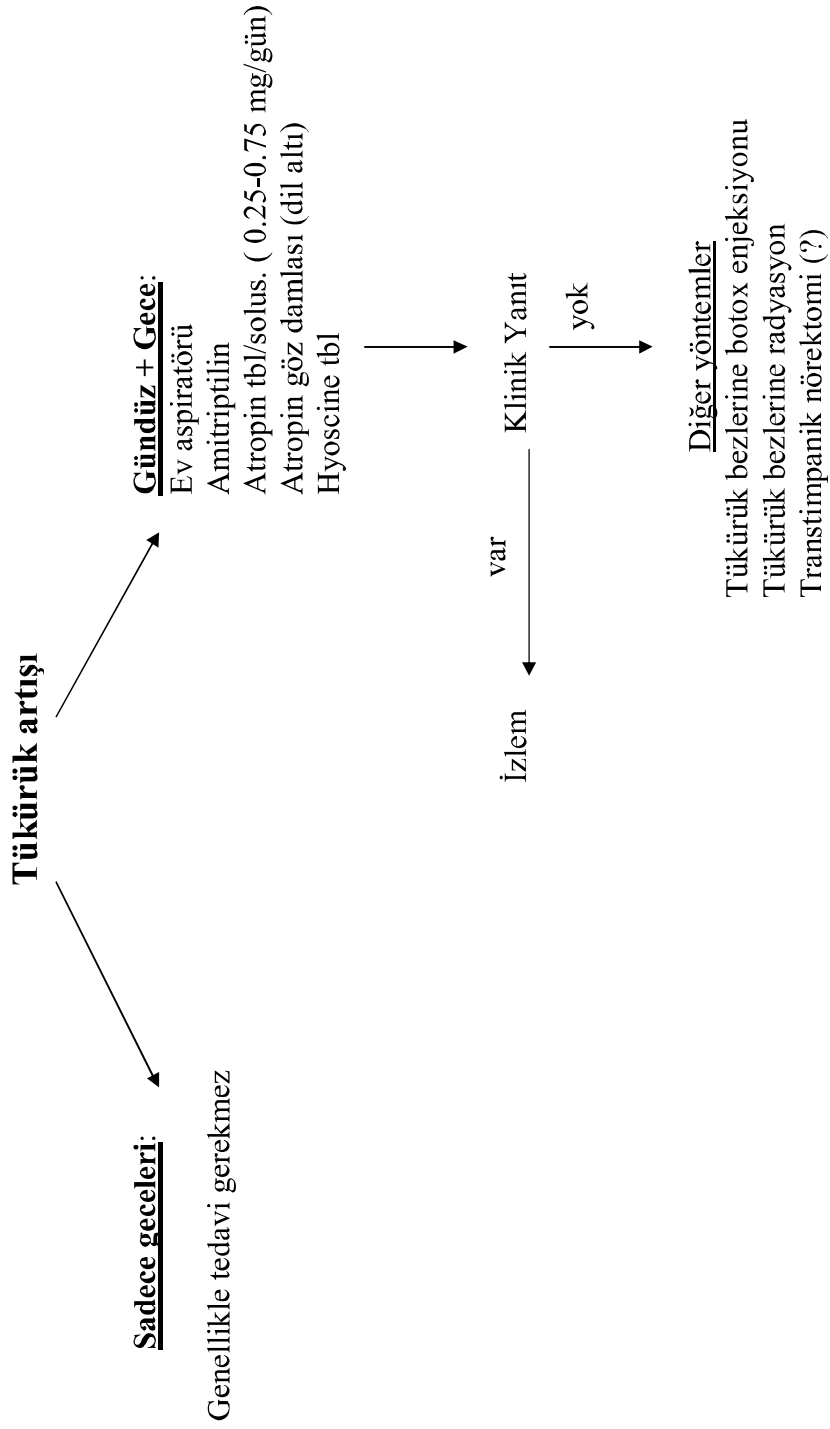
C. Yararı yok

- Ventilasyon için trekeostomi
- Tedavi edilemeyen başka hastalık veya hastalıklar mevcut
- Önboynuz hastalıklarının diğer formları

Aylık KCFT kontrolü. 3 ayda bir kontrol muayenelerini yap

MOTOR NÖRON HASTALIĞINDA (ALS) TEDAVİ ve BAKIM ALGORİTMASI





MNH'da solunum:

Solunum yetmezliği belirti ve bulguları var

Ortopne Hareket veya konuşma ile dispne Bozulmuş gece uykusu Yoğun gündüz uykululuğu Yorgunluk Zayıflama Depresyon Konsantrasyon ve/veya bellekte zayıflama Sabah baş ağrısı Noktüri	Solunum sayısında artış Aksesuar solunum kaslarının kullanımı Paradoksal karın hareketleri Göğüs hareketlerinde azalma Zayıf öksürük Terleme Taşikardi Konfüzyon Papilödem (nadir)
---	--

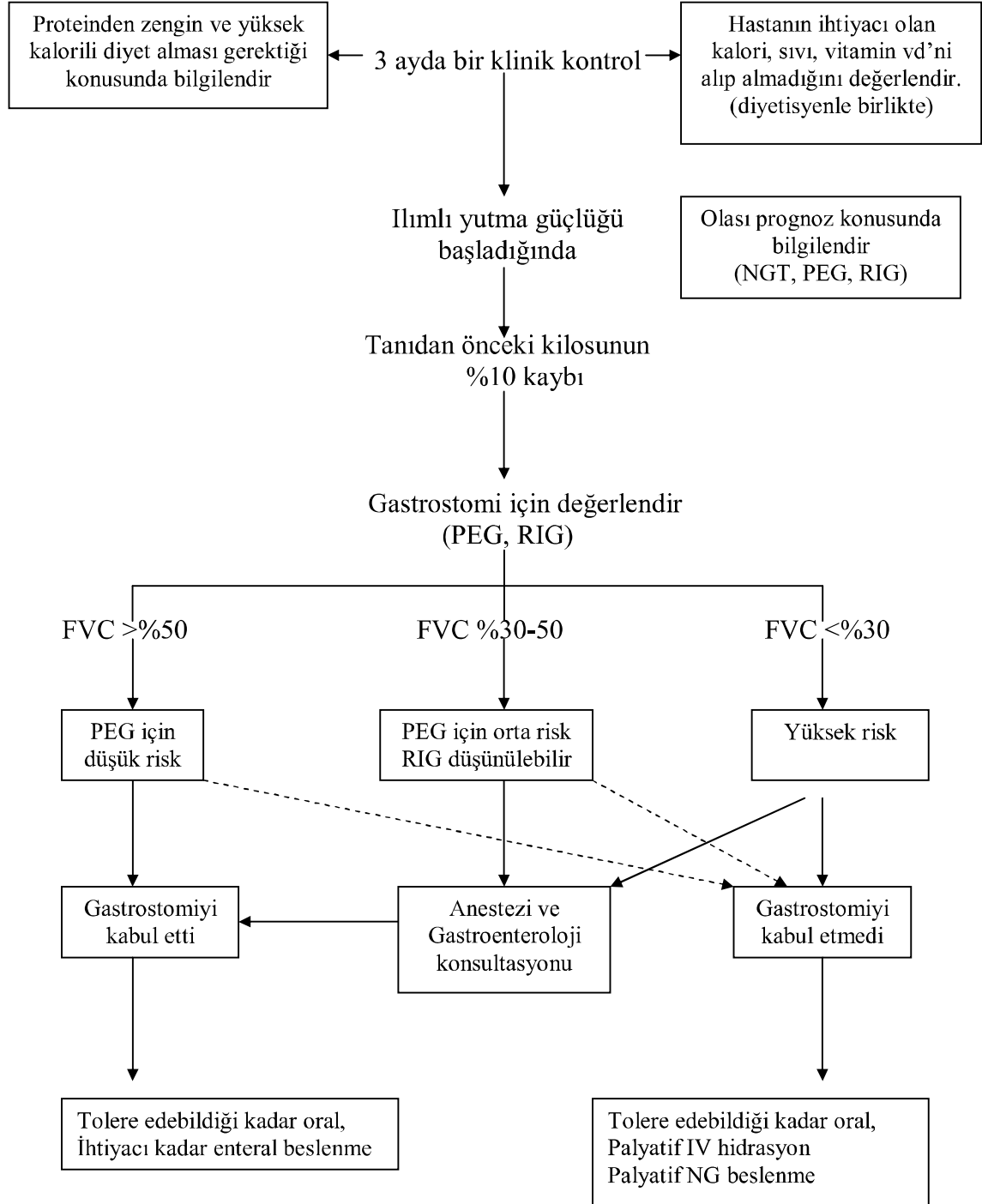
Zorlu Vital Kapasite (FVC) ölçümü
ya da
Nazal İnspirium Basıncı (SNP) ölçümü
ve
sabah kulak memesinden kan pCO₂ ölçümü
ya da olanak varsa
Polisomnografik (puls oksimetre) değerlendirme

En az biri
Dispne
Ortopne
Uyku bozukluğu
Sabah baş ağrısı
Konsantrasyon güçlüğü
Anoreksi
Aşırı gündüz uykululuğu (ESS>9)
Ve solunum kas güçsüzlüğü kanıtları
Ya FVC %80
Ya da SNP 40 cm H₂O
Aşağıdakilerden biri
Ya puls oksimetrede ağır gece desaturasyonu
Ya da sabah kulak memesinden alınan kanda
pCO₂ 6.5 kPa
(European ALS/MND Consortium)

FVC %50 ise
(AAN)

Non-İnvaziv Ventilasyon (BiPAP, CPAP)

devamı yan sayfada

MNH'da BESLENME

Kısaltmalar:

KCFT:	Karaciğer Fonksiyon Testleri
FVC:	Forced Vital Capacity
SNP:	Sniff Nasal Pressure
ESS:	Epworth Sleepiness Scale
BiPAP:	Bi-level Positive Pressure
CPAP:	Continuous Positive Pressure
NIV:	Non Invasive Ventilation
TD:	Transdermal
PEG:	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy
RIG:	Radiologically Inserted Gastrostomy
NGT:	Nasogastric Tube

Kaynakça

1. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong M-A, Goldstein LH, Johnson J, Lyall R, Moxham J, Mustfa N, Rio A, Shaw C, Willey E, the King's MND care and Research Team. The Management of Motor Neurone Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74 (Suppl IV): 32-47.
2. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: The care of the patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis (an evidence based review). Reprot of the quality standarts subcommitee of the Academy of Neurology. Downloaded from by on December 3, 2007 www.neurology.org.
3. Walling AD. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Lou Gehrig's Disease. American Family Physician 1999
4. Miller EG. Treatment for ALS-evidence based management. <https://psg-mac43.ucsf.edu/als/Miller>.
5. Lechtzin N. Respiratory Effects of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Problems and Solutions. Respir Care 2006;51(8):871– 881.
6. Simmons Z. Management Strategies for Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis From Diagnosis Through Death. The Neurologist 2005;11: 257–270.
7. Brown RH, Meininger V, Swash M. Amyotrophic Lateral Sclerosis
8. Brown RH, Meininger V, Swash M (eds). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. London, UK: Martin Dunitz Ltd, 2000:441-461.

GUILLAIN-BARRE SENDROMUNDA TEDAVİ

Guillain-Barré Sendromu (GBS) proksimal ve distal kasların etkilendiği monofazik bir hastalıktır. Birden fazla ekstremitelerde progresif kas zaafı, arefleksi, hiporefleksi olması tanı için gerekli kriterlerdir. Simetri varlığı, progresyonun 4 haftaya kadar sürmesi, duysal belirtilerin hafifliği, otonom ve kranial sinir tutulumu olması ile ateş olmaması ve 2-4 haftada platoya ulaşması veya düzelmenin başlaması GBS tanısını destekler.

Sınıflandırması:

Major varyantlar

Demiyelinizan

AIDP (%95)

Aksonal

AMAN

AMSAN

AIDP sekonder aksonal dejenerasyon

Minor varyantlar

Fisher sendromu (%5)

Duysal-ataksik varyant

Faringeal-servikal-brakial varyant

Akut idyopatik otonom nöropati.

BOS'ta protein 2.- 4. haftalarda yüksek, hücre $10/mm^3$ 'dan az bulunur, hafif pleositoz (%10) olabilir. EMG incelemesi erken dönemde normal olabilir veya distal latans uzaması, F yanıtı değişiklikleri, hafif ileti hızı yavaşlaması ve ileti bloğu bulguları görülebilir. AIDP kriterlerine göre hastalığın ilk 2 haftası içinde bir veya daha fazlası 2 ya da daha fazla sinirde gösterilmelidir: 1) Amplitüd $>50\%$ NAS ise iletim hızı $<95\%$ NAS, 2) Amplitüd $<50\%$ NAS ise iletim hızı $<85\%$ NAS, 3) Amplitüd normal ise distal latans >110 NÜS, Amplitüd $<NAS$ ise distal latans >120 NÜS, 4) Açık temporal dispersyon, 5) F latansı >120 NÜS olmalıdır. Aksonal GBS EMG bulgularında, AIDP için belirtilen demiyelinizasyon bulguları yoktur, fakat 2'den fazla sinirde amplitüdlere $<80\%$ NAS olmalıdır.

Tedavi

Hastaneye başvurduğunda platoya ulaşmış veya düzelmeye başlamış, kranial sinir (özellikle bulber) tutulumu ve solunum sıkıntısı olmayan, hafif motor zaafı olan ve desteksiz yürüyen olgular dışında tüm GBS olguları yoğun bakım ünitesi olan bir hastaneye yatırılmalıdır.

Bulber tutulumu, solunum bozukluğu olan, yardımsız yürüyemeyen ağır hastalar yoğun bakım ünitesine yatırılmalı ve hızla tedavi edilmelidir. İmmunomodulator (PE veya IVIg) tedavi, progresyonu 1 aydan kısa süreli olgularda verilir. PE ve IVIg eşit etkinliğe sahiptir. PE grubunda daha çok komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir. Desteksiz yürüyebilen hastalarda plazma değişimi ve intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavileri her hasta özelinde değerlendirilmelidir. Ancak çok erken dönemde başvuran, hızlı progresyon gözlenen desteksiz yürüyebilen hastalarda da immunomodulator tedaviler uygulanmalı ve solunum fonksiyonu açısından yakın takibe alınmalıdır.

Literatürde yürüyemeyen veya yardımla yürüyen hastalarda yararlı bulunan ilk tedavi uygulaması plazma değişimidir. French Cooperative Group çalışmasında hafif olgularda (yardımsız yürüyor, solunum sorunu yok) **2 PE**, orta ve ağır olgularda (yardımsız yürüyemiyor veya mekanik ventilasyonda) **4 PE** yararlı bulunmuştur. Hastalık başlangıcında, ilk 7 gün içinde plazmaferez başlanırsa en yararlı olduğu dönemdir ancak hastalık seyri

sırasında daha geç dönemde (ilk 2 hafta) uygulanması da yararlı bulunmuştur. PE uygulaması mekanik ventilasyon gereksinimi azaltır, otonomi kazanılması için geçen süreci kısaltır.

IVIg tedavisi, PE ile eşit düzeyde etkin bulunmuştur. Uygulama kolaylığı, yan etkilerinin daha az olması daha yaygın kullanıma neden olmuştur, genellikle **0.4mg/kg/ gün 5 günlük** tedavi seçeneği uygulanmaktadır. IgG GM1 antikor varlığında IVIg daha etkilidir. IVIg tedavisi çocuk hastalarda, kardiovasküler instabilitede, venöz girişim zorluğu olan ve hamile olgularda da tercih edilir.

Hastaneye başvurduğunda platoya ulaşmış veya düzelmeye başlamış, hayati tehlike yaratabilecek solunum kısı ve kranial sinir tutulumu olmayan, hafif motor zaafı olan ve desteksiz yürüyen hafif GBS olguları hastanede gözleme alınmalıdır. Özellikle solunum ve otonomik bulgular açısından dikkat edilmelidir. Duysal yakınmada progresyona karar vermek zor olabilir.

Tedavi sonrası izlemde relaps gelişirse immün tedavi tekrarlanır. CIDP ilk atağına da dikkat edilmelidir.

Kortikosteroidler yararlı olmadığı söylenmektedir. IVIg+m-prednisolona karşı tek başına IVIg karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunmamıştır.

Yakın gözlem ve destekleyici tedavi: Solunum yetersizliği ve otonomik tutulum başlıca mortalite nedenleridir.

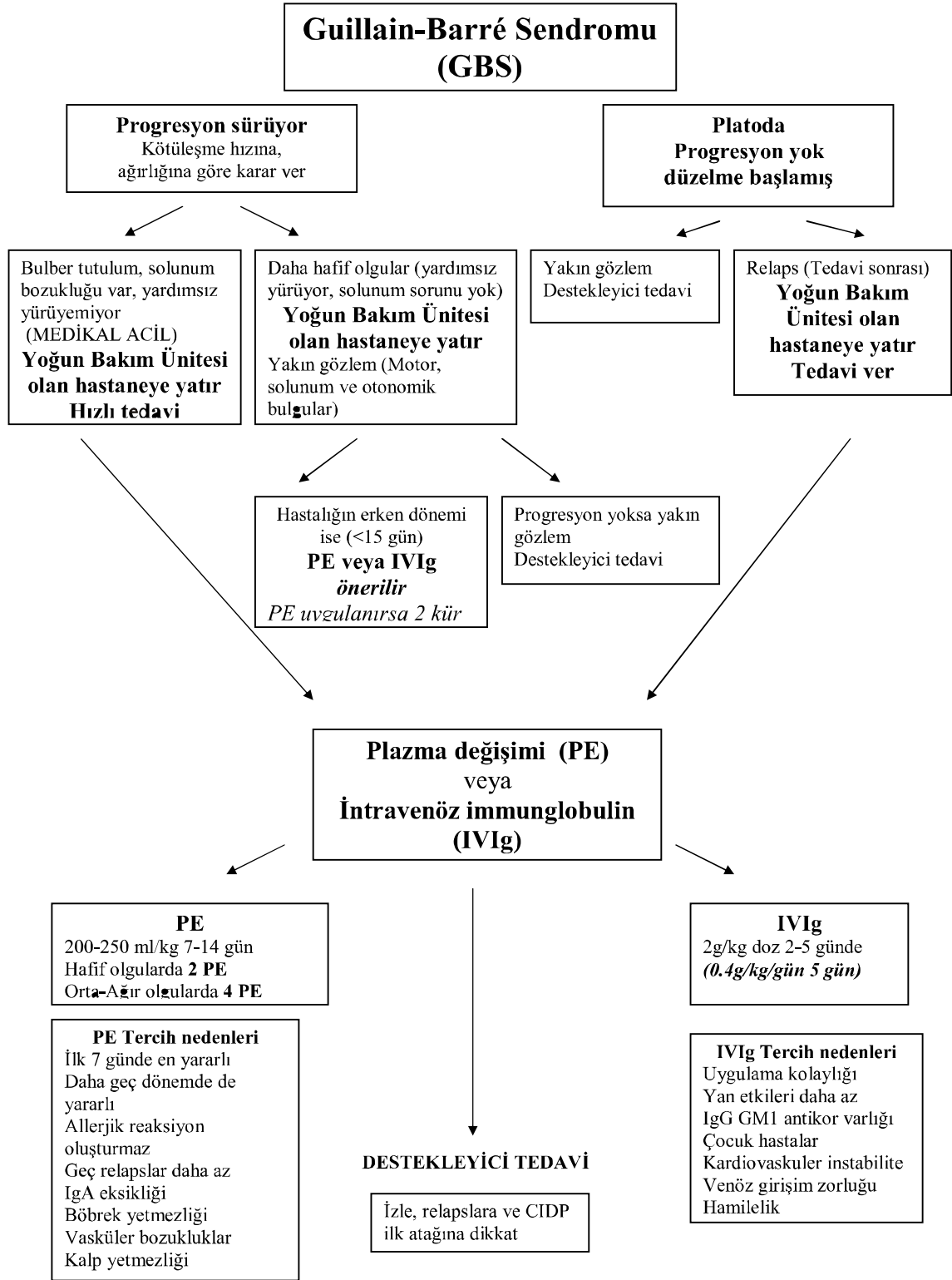
Solunum yetersizliği olan hastalar yoğun bakım ünitelerine alınmalıdır. Vital kapasite (VK) sık izlenmelidir, (FVC) 20 mL/kg altında olması entübasyon gerektirir. Vital kapasitenin 4-6 saat içinde düşme eğiliminde olması, orofaringeal parezi ve aspirasyon varlığı da entübasyon endikasyonlarıdır.

Otonomik bozukluklar, taşikardi, malin hipertansiyon, hipotansiyon, ateş, terleme şeklinde görülebilir ve yoğun bakım gerektirir. Hipotansiyona karşı sıvı infüzyonu uygulanmalıdır. Antihipertansiflerden kaçınmalıdır. Sürekli hipertansiyon varsa kısa etkili - adrenerjik blokerler uygulanabilir.

Hareketsizlik, derin ven trombozu ve pulmoner emboliye neden olabilir. Yürüyemeyen hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmalıdır. Yatak yaraları ve kontraktür gelişmemesi için sık sık pozisyon değiştirilmeli, fizik tedaviye başlanmalıdır. Ağrılar ve nöropatik ağrılar için pregabalin, gabapentin (otonom fonksiyon bozukluğu olasılığı nedeniyle trisiklikler önerilmemeli) kullanılabilir. Psikolojik destek sağlanmalıdır.

Prognozu etkileyen başlıca faktörler, yaşın 50'nin üzerinde olması, mekanik ventilasyon gereksinimi, tedavi başlandığı sırada kuvvet kaybının fazla olması, başlangıçta hızlı progresyon olması ve öncü enfeksiyonlar (*C. jejuni*, CMV) ile EMG'de CMAP amplitüdünün düşük olmasıdır (özellikle AMSAN alt grubu).

Olguların %50'si sekelsiz iyileşir. Ölüm veya ağır sekel oranı %6 - %17 arasındadır. Uzun süreli takiplerde IVIg ve PE arasında fark saptanmamıştır. PE ve IVIg düzelmeye sağlamakla birlikte mortalite üzerine etkili bulunmamıştır, mortalite oranları (%5-15) değişmemiştir.



Yakın Gözlem ve Destekleyici Tedavi

- **Solunum:** Vital kapasite (VK) sık izlenmeli. Solunum yetersizliği olanlar yoğun bakım ünitesine alınmalıdır.
 - Entübasyon endikasyonları:**
 - Solunum yetersizliği bulguları ve (FVC) <20 mL/kg
 - Vital kapasitede 4-6 saat içinde düşme eğilimi
 - Bulber tutulum ve aspirasyon varlığı.
- **Otonom sinir sistemi:** Taşikardi, malin hipertansiyon, hipotansiyon, ateş, terleme izlenmelidir.
 - Hipotansiyona karşı sıvı infüzyonu uygulanmalıdır.
 - Antihipertansiflerden kaçınmalıdır. Sürekli hipertansiyon varsa kısa etkili -adrenerjik blokerler uygulanabilir.
- Hareketsizlik, derin ven trombozu ve pulmoner emboliye neden olabilir. Yürüyemeyen hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmalıdır.
- Yatak yaraları, kontraktür gelişmemesi için ve kompresyon nöropatilerine karşı sık sık pozisyon değiştirilmelidir.
- Fizik tedaviye başlanmalıdır.
- Ağrılar ve nöropatik ağrılar için pregabalin, gabapentin kullanılabilir (otonom fonksiyon bozukluğu olasılığı nedeniyle trisiklikler önerilmemelidir).

KRONİK OTOİMMÜN NÖROPATİLERDE TEDAVİ

A. KRONİK İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (CIDP) TEDAVİ PROTOKOLÜ

a. Tedaviye Başlama:

1. Tüm kronik edinsel demiyelinizan türde nöropatisi olanlarda serum kalitatif immünfiksasyon yöntemiyle paraprotein araştırılarak, gammopati saptanırsa, malign durumlar (myelom vs.) dışlanmalıdır. IgG/A türde nedeni bilinmeyen gammopatiler CIDP gibi tedavi edilebilir. Malign paraproteinemiler hematolojiye yönlendirilmelidir.
2. Hafif semptomlu, günlük aktivitelerini etkilemeyen yakınmaları olan hastalar tedavisiz takip edilebilir. Orta yada ağır muayene bulguları olan hastalar, steroid yada IVIg ile hemen tedaviye alınmalıdır. Steroid yada IVIg kullanımı; ücret, yaşla ilişkili risk, yan etkiler, venöz yol ve birlikte olan hastalıklar göz önüne alınarak belirlenir. Her iki tedavi yönteminin benzer etkinlikleri ve IVIg tedavisinin, streoidlere göre uzun dönemde yan etki açısından daha güvenilir olması ve etkisinin daha kısa sürede başlaması nedeniyle günümüzde IVIg tedavisi tercih edilir duruma gelmiştir.
3. Başlangıç steroid dozu genellikle, prednizolon olarak 60-90 mg veya 1-1.5 mg/kg/gün'dür. Oral veya intermittan yüksek doz intravenöz steroid tedavileri arasında etkinlik açısından bir fark saptanamamıştır, uzun süreli oral steroid kullanımının yan etkilerinden korunmak amacıyla intermittan IV steroid kullanılabilir.
4. IVIg ilk dozu 0.4gm/kg/gün olmak üzere, 2-5 gün için toplam 2 gm/kg'dır. IVIg tedavisi; IgA eksikliğinde kullanılmaz, böbrek yetmezliği, vasküler bozukluklar ve kalp yetmezliği gibi durumlarda dikkatli olunmalıdır.
5. IVIg ve steroid etkisiz ise yada ağır derecede kuvvetsizlik varsa plazma değişimi düşünülmelidir.
6. *MADSAM*'lı (Multifokal edinsel demiyelinizan sensori ve motor nöropati yada Lewis-Sumner sendromu) olgular, klasik CIDP gibi tedavi edilirler. Ancak, IVIg'e yanıtın streoidlere göre daha iyi olduğu bildirilmektedir.
7. Saf motor CIDP için, IVIg ilk seçim olmalıdır, çünkü steroidler semptomları kötüleştirebilirler.

b. İdame tedavi:

1. Hastalığın tekrarlama eğilimi çok yüksektir. Hastaların ancak 1/3 kadarında bir dönemde tedaviyi tamamen kesmek mümkün olur. Bu nedenle ilk tedavi ile yeterli bir iyilik elde edildikten sonra relapsları önleyecek uygun bir idame tedavisini yürütmek gerekir.
2. Prednizolon ile tedaviye başlanmışsa (1 mg/kg/gün yada 60-90 mg/gün), bir aydan sonra yavaşça gün aşırıya (10 haftalık bir sürede) geçilir. Gün aşırı 60-90 mg doza ulaşıldığında (tedavi başlangıcından itibaren 3-3.5 ay sonra) yarar görülmüş ve ciddi yan etki yoksa, maksimum yarar görülünceye kadar tedavi sürdürülür. Daha sonra 1 veya 2 yıl süresince etkili en düşük doza düşülecek şekilde yavaşça azaltılır (3-4 haftada bir 5-10 mg) ve idame doz olarak gün aşırı 10-25 mg olarak kullanılabilir. Günaşırı 20 mg'dan sonraki doz düşürmelerde daha yavaş ve dikkatli olunmalıdır (2-3 haftada bir 2.5 mg). Tedaviye yanıt yeterli değil ve ciddi yan etkiler oluşmuşsa, steroid daha hızlı olarak azaltılır ve başka bir immünosupresan ilaç başlanır.
3. IVIg ile tedaviye başlanan hastalarda, tedaviye yanıtı bakılır. Hastaların %15-30 kadarı daha sonra idame tedaviye gereksinim duymayabilirler. Başlangıçta IVIg'e yanıt veren ve daha sonra kötüleşen hastalar, 2-6 hafta aralarla 1 veya 2 günlük tekrarlayan IVIg tedavisine devam ederler. İntermittan tedaviye yanıt veren hastalarda,

önce aldığı dozlar azaltılır, sonra tedavi frekansı düşürülür. Sık ve yüksek doz IVIg gerekiyorsa, steroid yada immünsupresan eklenir. Olguların yaklaşık %15'i herhangi bir tedaviye yanıt vermez.

4. Plazma değişimi ancak hızla kötüleşen, IVIg ve steroide yanıt vermeyen ve çabuk etki görmek istenen durumlarda denenir.
5. IVIg yada steroid tedavisine yada bunların kombinasyonuna yanıt yetersiz ise, steroidin yan etkileri fazla ise ve idame tedavide yüksek dozlar gerekiyorsa, başka bir immünsupresan ilaç eklenir. Cochrane database analizi, immünsupresan ilaçların CIDP'de yararlı olduğunu gösteren yeterli veri olmadığını belirtmektedir.
6. Steroidin hızlı azaltılmasına ve daha düşük dozda kullanımına yardımcı olarak öncelikle kullanılan ilaç azathioprin'dir. Azathioprinin olası yan etkileri ve etkisinin geç başlaması nedeniyle yerine Mikofenolat Mofetil kullanılabilir.

Azathioprine: Antipurin antimetabolitidir. Genellikle 1.5-2 mg/kg/gün dozunda kullanılmasına karşın, bazen etkili immünosupresyon için 3 mg/kg/gün gerekebilir. Tedaviye başladıktan 6 ay kadar sonra etkisi başladığından, ilacın yararlı olmadığına karar vermek için uzun bir süre beklemek gerekmektedir. Takipte kan sayımı, karaciğer enzimleri, lipaz, amilaz düzeyleri kontrol edilmelidir.

Mikofenolat Mofetil: Antipurin antimetabolitidir ve hem B hem de T hücrelerine etki eder. Azathioprinin yaptığı ciddi kemik iliği supresyonu ve hepatotoksisite oluşturmaz ve daha kısa sürede etkisi başlar. Günde 2-3 grama kadar kullanılır.

7. Tedaviye dirençli olgularda diğer immünsupresan yada immünmodülatör tedavi başlanır. Bu amaçla öncelikli kullanılacak ilaçlar siklofosfamid ve siklosporindir. Yan etki açısından daha güvenilir ve kolay takip edilebilir olduğundan siklosporin öncelikli tercih edilebilir.
8. Takrolimus, IFN- α/β , rituksimab, etanersept veya otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonun da bazı olgularda yararlı olabileceği gösterilmiştir.
9. Nöropatik ağrı varsa, uygun ilaçlar önerilir.
10. Egzersiz, fizik tedavi, ayak bakımı ve uygun diyet önerilir.

B. DİSTAL EDİNSEL DEMYELİNİZAN SİMETRİK NÖROPATİ (DADS) TEDAVİ PROTOKOLÜ

Kronik seyirli ve başlıca duyuşal tutuluşlu, ataksi ve çok az distal kuvvetsizlik şeklindedir. Bu olgularda da serum kalitatif immünfiksasyon yöntemiyle paraproteinemi araştırması yapılır. Gammopati saptanması durumunda malign paraproteinemiler dışlanır. DADS'lı olgularda önemi bilinmeyen IgM gammopatisine (DADS-M) rastlanma oranı yüksektir. Bu olgularda anti-MAG antikoru araştırılmalıdır.

1. Önemi bilinmeyen gammopati veya anti-MAG olsun veya olmasın, önemli semptom ve bulgusu olmayan hastalarda, immünmodülatör ve immünsupresan tedaviye başlanmaz ve sadece tremor ve ağrılı paresteziler gibi semptomlar tedavi edilir.
2. Gammopatisi olsun veya olmasın (DADS-I) hızlı ilerleme ve önemli dizabilitesi varsa CIDP gibi tedavi edilir. IgM gammopatisi olan olgular (DADS-M), gammopatisi olmayanlara (DADS-I) veya IgA ve G gammopatisi olanlara göre tedaviye daha dirençlidirler.
3. IVIg, steroid, plazma değişimi tedavileri tek başlarına veya kombinasyonları olarak başlangıç tedavilerinde kullanılabilir.

4. Tedaviye dirençli hastalarda Rituksimab ile yapılan çalışmalar bu ilacın etkili olabileceğini ve tedavide ümit verici seçenek olduğunu göstermiştir. Rituksimab, B hücreleri üzerindeki CD20 antijenlerine bağlanan monoklonal antikordur.
5. Klorambusil, Fludarabine, siklofosfamid ve İnterferon-Alfa tedavileri de dirençli olgulara verilebilir.

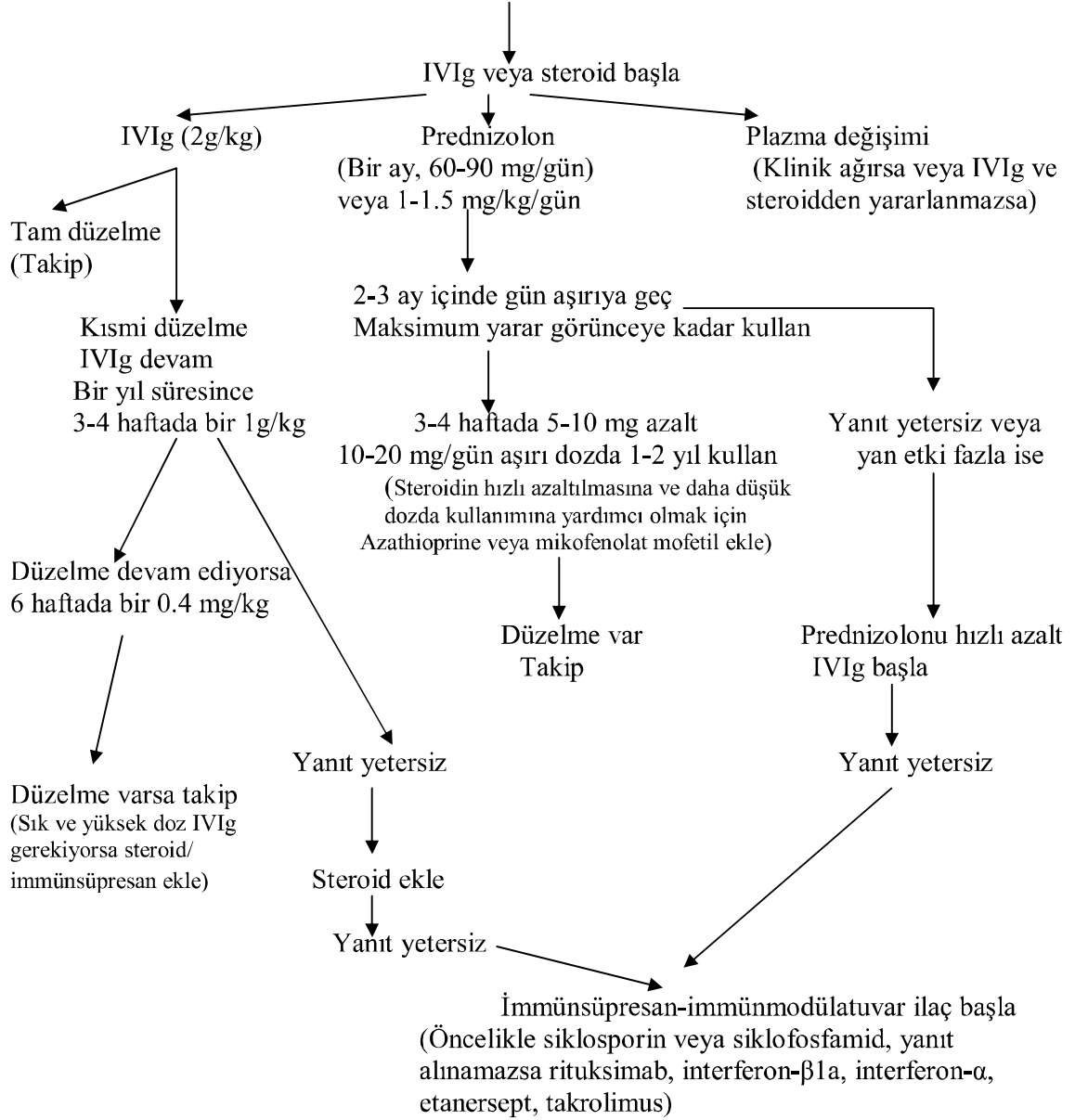
C. MULTİFOKAL MOTOR NÖROPATİ TEDAVİ PROTOKOLÜ

1. Muayene bulguları belirgin ise IVIg (2g/kg, 2-5 günde verilmek üzere) tedavisi başlanmalıdır.
2. Başlangıç IVIg tedavisi etkili ise, IVIg tedavisi tekrarlanmalıdır. Bu tedavi, her 2-4 haftada bir 1g/kg yada 1-2 ayda bir 2g/kg dozunda olmalıdır.
3. Üç ay sürdürülen tedavi ile yanıt alınamayan hastalar IVIg tedavisine yanıtı kabul edilebilir. Sürdürülen tedaviye yanıt veren, ancak uzun vadede bulgularında ılımlı ve yavaş bir progresyon gözlenen olgular vardır. Bu durum hastalığın tedaviye yanıtı olmadığı anlamına gelmez.
4. IVIg yeterince etkili değilse IV siklofosfamid tedavisi başlanmalıdır (0.5-1g/m²/ay). Doz, %25 dozlarda artırılarak lökosit 1500-2000 aralığına inene kadar artırılır. IVIg ve oral siklofosfamid kombinasyonu da tedavide kullanılabilecek bir yöntemdir.
5. Diğer immünsupresif tedaviler de (siklosporin, azathioprin, interferon-β1a, rituksimab) dirençli olgularda düşünülmelidir.
6. Kortikosteroidler ve plazma değişimi tedavide önerilmezler.

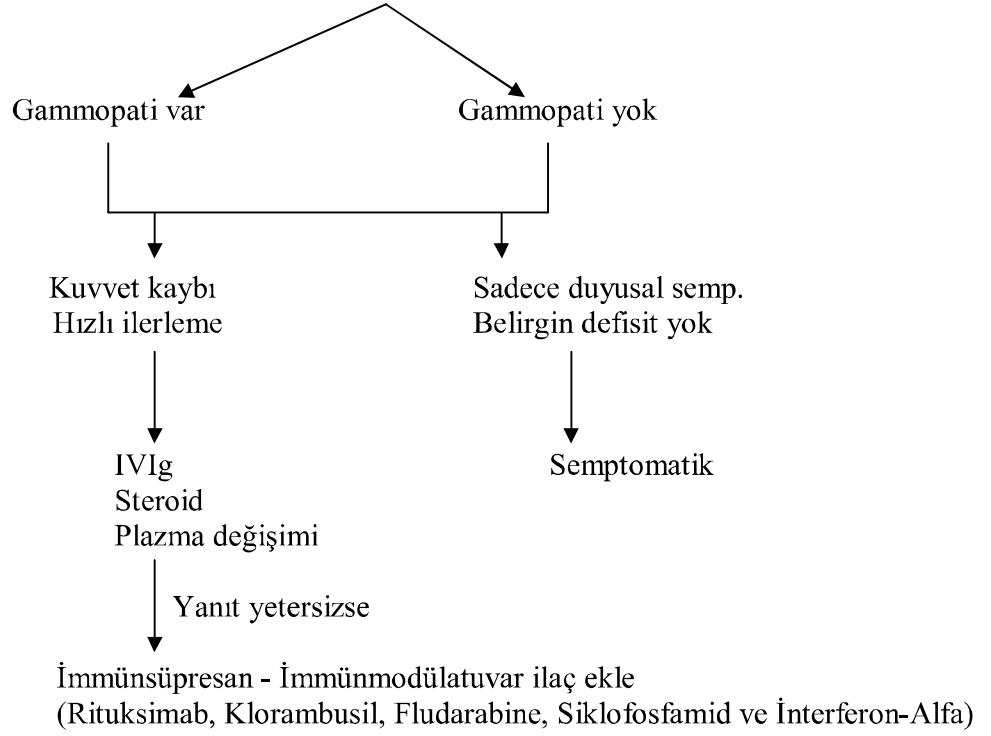
Kaynaklar:

1. Donofrio DP. Immunotherapy of Idiopathic Inflammatory Neuropathies. Muscle Nerve 28:273-292, 2003.
2. 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. Journal of the Peripheral Nervous System 10:220-228,2005.
3. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Journal of the Peripheral Nervous System 11:9-19, 2006.
4. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Journal of the Peripheral Nervous System 11:1-8, 2006.
5. Finsterer J. Treatment of immune-mediated, dysimmune neuropathies. Acta Neurol Scand 112:115-125, 2005.
6. Nobile-Orazio E. Treatment of dysimmune neuropathies. J Neurol 252:385-395, 2005.
7. Odaka M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a treatment protocol proposal. Expert Rev. Neurotherapeutics 6 (3), 365-379, 2006.
8. Ropper AH. Current treatments for CIDP. Neurology 60 (suppl 3): S16-S22, 2003.

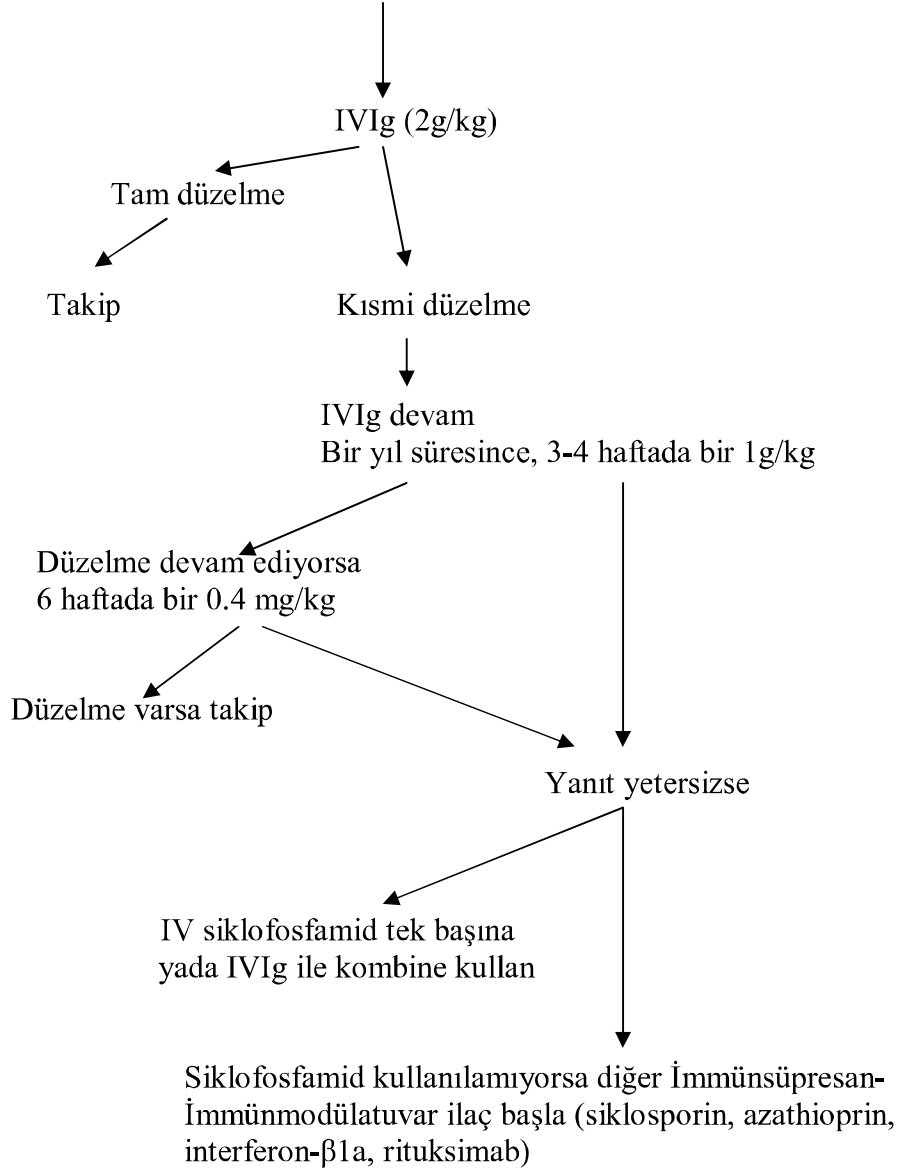
KRONİK İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ TEDAVİSİ



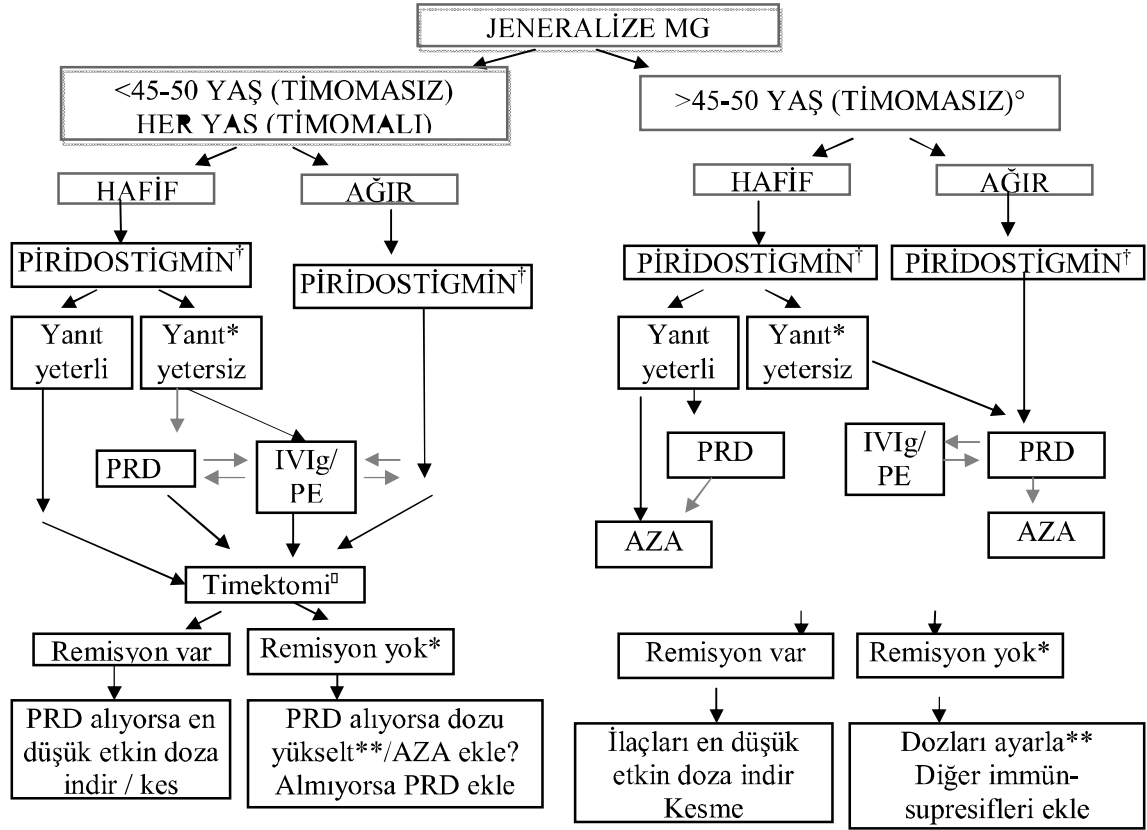
DİSTAL EDİNSEL DEMYELİNİZAN SİMETRİK NÖROPATİ (DADS) TEDAVİSİ



MULTİFOKAL MOTOR NÖROPATİ TEDAVİSİ



MYASTHENIA GRAVIS'TE TEDAVİ



° İleri yaşta timektomi yapılıp yapılmayacağına hastanın klinik durumu göz önünde

bulundurularak, beklenen yarar belirlenerek takip eden hekim tarafından karar verilmelidir

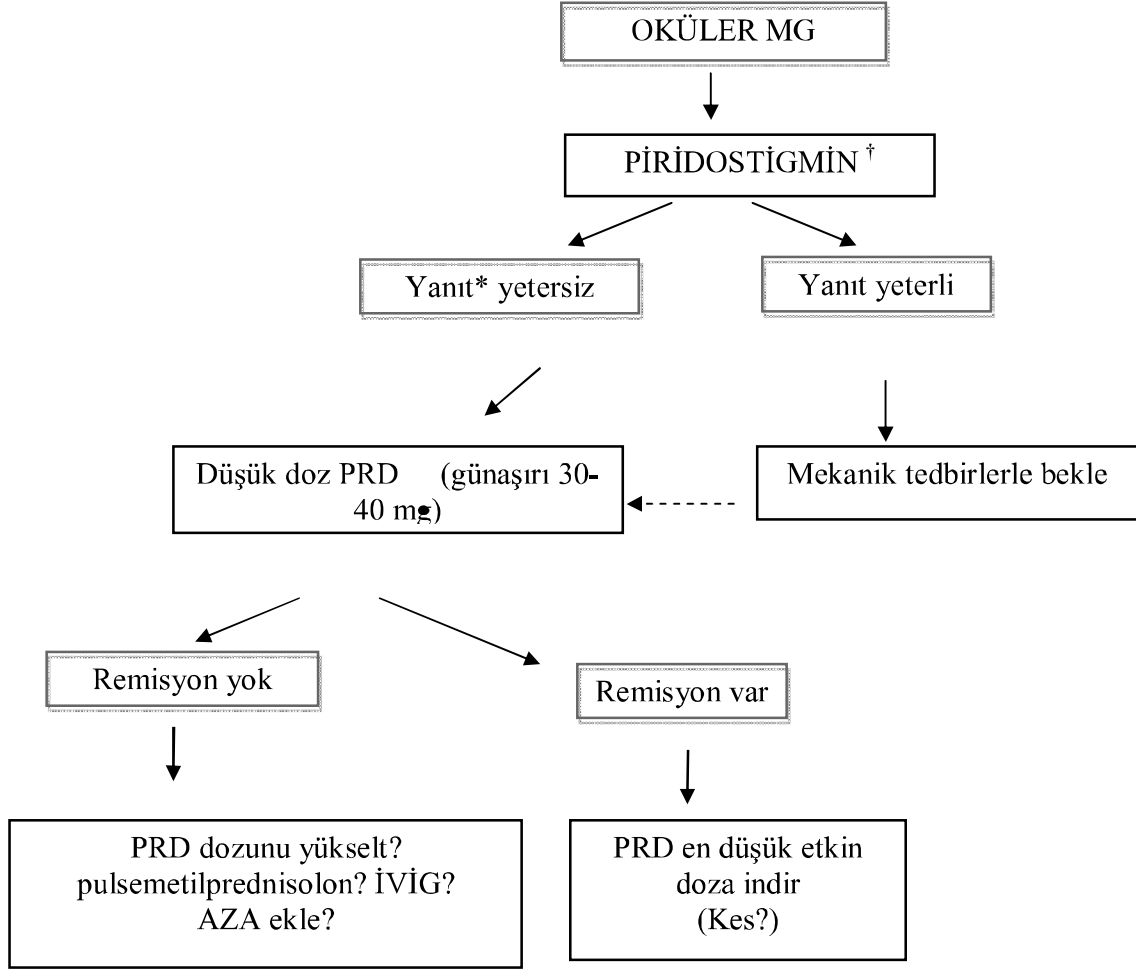
† Piridostigmin dozu MG izlemi boyunca ihtiyaca göre ayarlanmalıdır: Doz belirtilere göre dinamik olarak azaltılıp çoğaltılır, remisyondayken kesilir, belirtiler tekrar belirirse başlanır

* Hastalığın kontrol altına alınamamasının diğer nedenleri (enfeksiyon, yanlış doz kullanımı, sinir kas iletimini bozan bir ilaç/madde kullanımı vb) araştırılmalıdır

** PRD, AZA (ve diğer immüno-supresiflerin) dozları MG izlemi boyunca ihtiyaca göre ayarlanmalıdır: Doz belirtilere göre dinamik olarak azaltılıp çoğaltılır

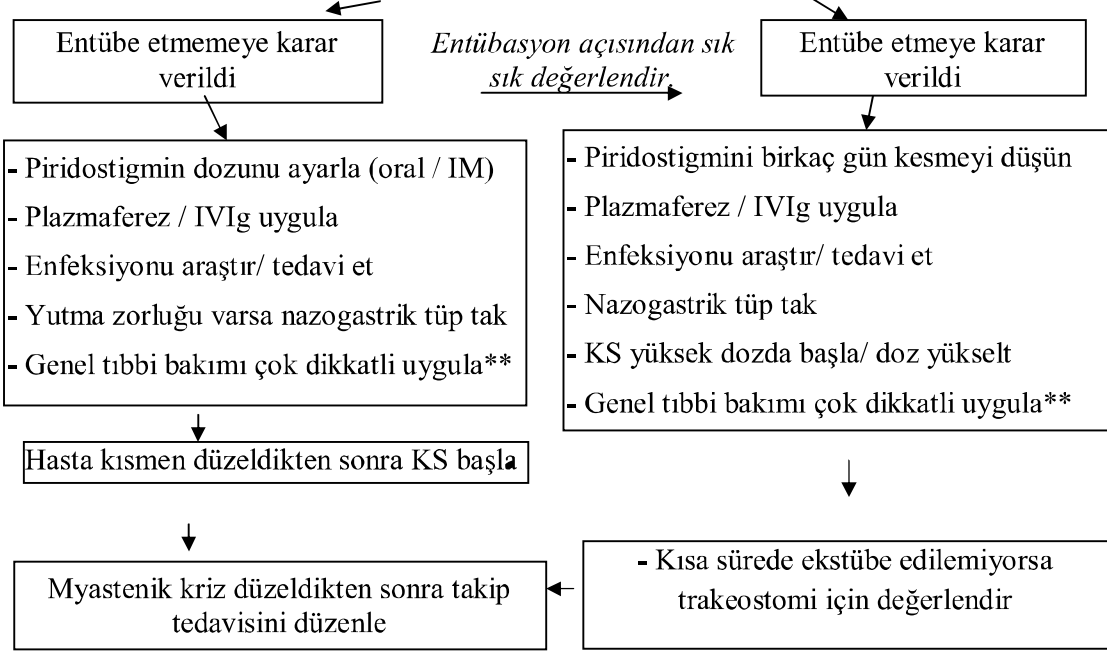
‡ Anti-MuSK MG'de timektomi endikasyonu tartışmalıdır

PRD: prednizolon, AZA: azatioprin, İVİG: intravenöz immünglobulin, PE: plazmaferez, İS: immüno-supresif



Ağır solunum güçlüğü olan hasta

Solunum durumuna göre (vital kapasite, tek solukta sayı sayma, yardımcı solunum kaslarının katılımı, solunum sayısı, kan gazı parametreleri*)



* Kan gazı değerleri normal sınırlar içinde olsa bile hastanın entübe edilmesi gerekebilir

- Diğer parametrelere göre değerlendir
- Yorulma faktörünü göz önünde bulundur

** Genel tıbbi bakım

- sıvılarını ayarla; yeterli ve dengeli sıvı almasını sağla
- elektrolit dengesini yakından takip et
- enerji açığına müsaade etme; beslemeye başla
- hastayı dinlendir, panik duygusuna müsaade etme, gerekiyorsa sedasyon yap;
- solunum yolu enfeksiyonu geliyorsa gecikmeden tedavi et
- kateterleri yakından takip et, enfeksiyon kaynağı olabilecek gereksiz uygulamalardan kaçın

VASKÜLİTİK NÖROPATİLERDE TEDAVİ

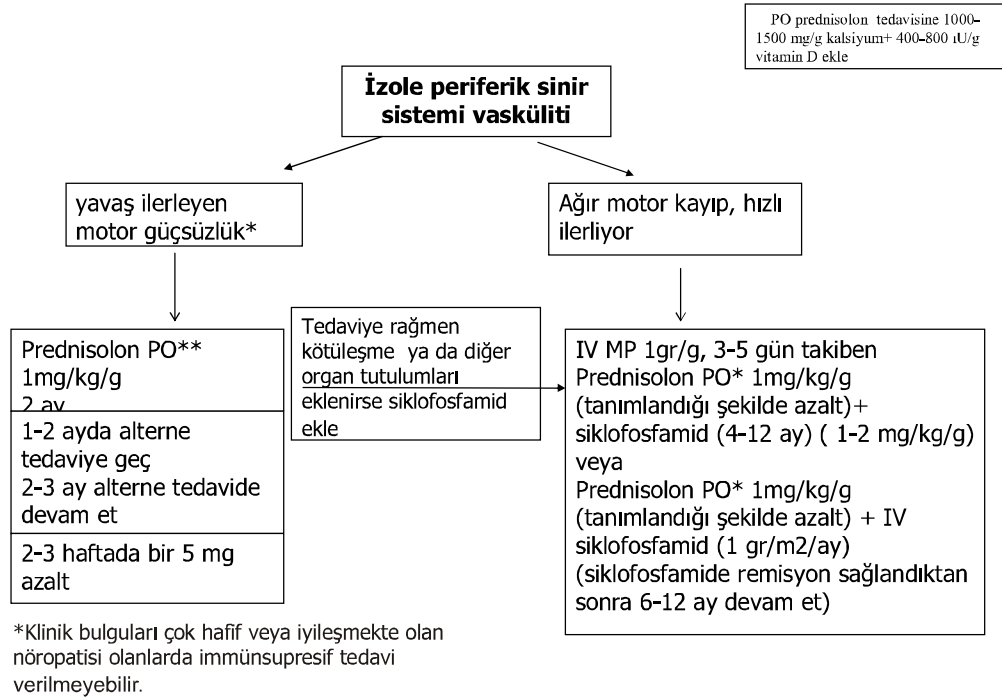
● Antijenin uzaklaştırılması:

a. İlaça bağlı vaskülit: İlacı kestikten 1-4 hafta sonra semptomların düzelmesi beklenir. Ağır hayatı tehdit edici durumlarda hemodiyaliz ve immün supressif tedavi uygulanır.

b. Kanser ilişkili vaskülitik nöropati: Kanser tedavisi ile genelde düzelir, düzelmezse prednisolon veya prednisolon + siklofosfamid denenebilir.

c. Enfeksiyöz vaskülitler: İmmüsupresif tedavi altta yatan enfeksiyonu kötüleştirebileceğinden antijenin ortadan kaldırılması esastır.

● İmmüsupressif tedavi



Klasik PAN, CSS

Kardiyomyopati veya
Gastrointestinal tutulum veya
SSS tutulumu veya
Serum kreatinin >1.58 mg/dl veya
Proteinüri 1 gr/g

YOK

VAR

Prednisolon PO
1-1.5 mg/kg/g
2-4 hafta

2-4 hafta sonra
1-2 ayda alterne tedaviye geç
2-3 ay alterne tedavide devam et

2-3 ay sonra ayda 5-10 mg/g
azaltarak doz 20 mg/günaşırı
oluncaya kadar devam et . Bu
dozdan sonra ayda 2.5-5 mg/g
azalt

ANCA (+) primer vaskülitler gibi tedavi et

ANCA-pozitif primer vaskülitler (WG, MPA)

Prednisolon PO*
1 mg/kg/g +
siklofosfamid 1-2 mg/kg/g PO

Prednisolon PO* 1 mg/kg/g +
IV pulse siklofosfamid ** (0.35-1.0 gr/m2
veya 15 mg/kg , 1-4 haftada bir)

Tam remisyon sağlandıktan
sonra

Metotreksat 0.3 mg/kg/hf (en
fazla 15 mg/hf) başla , tolere
edilirse yavaş olarak 20-25
mg/hf çık (18-24 ay)

AZA 50-100 mg (1 mg/kg) 2
doza bölünmüş olarak başla
ayda 50 mg arttırarak 2-2.5
mg/kg dozuna çıkıp 1-2 yıl
devam et

Siklofosfamid 1 yıl 1-2
mg/kg/g dozunda devam
et; sonra her 2-3 ayda bir
25 mg azalt

Fulminan gidiş varsa tedaviye 3-5 gün IV metilprednisolon veya 4-5
mg/kg/g siklofosfamid veya 2mg /kg/g PO prednisolon ile
başlanabilir.
Fulminan gidiş: hızlı ilerleyen ağır motor kayıp, böbrek, kalp, akciğer,
gastrointestinal veya SSS tutulumu

* ANCA-negatif vaskülitler gibi
azaltılır.

**IV siklofosfamid ile remisyon
indüksiyonu PO kadar etkili olmakta,
çşit mortalite, daha düşük enfeksiyon ve
siklofosfamid ilişkili yan etkiler ortaya
çıkarmakta ancak daha fazla relaps
görülmektedir.

Hepatit B ilişkili PAN

Kısa süreli (2 hf) prednisolon (1mg/kg/g) +
Plazmaferez 1-3/hf, 10 hafta +
Antiviral tedavi
(interferon-a-2b, 3 milyon ünite 3x/hf veya
lamivudine PO 100mg/g)
9-12 ay ya da serokonversiyon sağlanıncaya kadar

Hasta takibinde objektif klinik ve laboratuvar parametreleri takip edilmelidir. Her üç ayda bir fizik ve nörolojik muayene, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar tetkiki ve en az yılda bir kez akciğer grafisi çekilmelidir.

Diyabetik Lumbosakral Radikülopleksus Nöropatisi

- Randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. İntravenöz immünglobulin, oral ve intravenöz kortikosteroid tedavisi alan hastalar küçük seriler ya da vaka raporları olarak bildirilmiştir.
- Akut dönemdeki ya da düzelme göstermeyen subakut dönemdeki hastalarda (3 aydan daha kısa süreli semptomlar) tedavi düşünülmelidir.
- Monofazik bir hastalık olması nedeni ile akut atak tedavisi yeterli olup, diğer vaskülitik nöropatilerdeki gibi uzun dönem relaps önlenmesine yönelik koruyucu tedavi gerekli değildir.

Diyabetik Lumbosakral Radikülopleksus Nöropatisi

- Kilfoyle ve ark. semptom başlangıcından sonraki ilk 3 ay içerisinde, 3 ay boyunca 2 haftada bir 2 gün 500 mg pulse metilprednisolon tedavisi ile hastaların çoğunda ağrı ve kuvvetsizlikte önemli düzelme bildirmiştir.
- Mikrovaskülitin diğer formlarında kortikosteroidler ilk tedavi tercihi olduklarından metilprednisolon öncelikle tercih edilmelidir.
- Tedavi kararı her hasta için risk-fayda oranı göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmelidir.
- Hiperglisemi kontrolü yapılmalıdır.

Diyabetik Olmayan Lumbosakral Radikülopleksus Nöropatisi

- Randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Veriler küçük seriler ya da vaka raporları ile sınırlıdır.
- İntravenöz metilprednisolon, standart (0.4 gr/kg/g) ya da yüksek doz (0.8 gr/kg/g) intravenöz immünglobulin ile ağrı ve güçsüzlükte düzelme bildirilmiştir.
- Mikrovaskülitin diğer formlarında kortikosteroidler ilk tedavi tercihi olduklarından metilprednisolon öncelikle tercih edilmelidir.

SONUÇLAR:

- Şu andaki tedaviler vaskülit potansiyel ölümcül bir hastalıktan kontrol edilebilir bir hastalığa dönüştürse de kısmi etkinlikleri ve yüksek toksisiteyi nedeni ile sınırlıdır.
- Optimal standart tedaviye rağmen remisyon %20-30 hastada tam değildir. Remisyon genellikle yavaştır ve bu süre içerisinde kalıcı organ hasarı gelişmeye devam etmektedir.
- Tanıdan sonraki 5. yılda hastaların %50'sinde relaps görülür
- Hastaların %90'ından fazlasında ilaçla ilişkili toksisite görülür, %25-50'si ağırdır.
- İlk yıl içerisinde en sık ölüm nedeni enfeksiyondur, siklofosfamide bağlı nötropeni ile ilişkilidir
- Uzun süreli siklofosfamid kullanılan eski protokollerde malignite artmıştır, IV siklofosfamid kullanımı ve remisyon sağlandıktan sonra alternatif immünsupresiflere geçişle azalsa da hala risk mevcuttur.
- TNF-inhibitörleri (ör: etanercept, infliximab) , diğer biyolojik immünmodulator ajanlar (ör. rituximab, alemtuzumab, IFN-alfa , siklosporin A) ve intravenöz immünglobulin ile tedavi sonuçları henüz etkinlik hakkında kesin karara varabilmek için çok sınırlıdır.

İDİOPATİK İNFLAMATUAR MİYOPATİLERDE TEDAVİ

