

Çocuklarda Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri

CENTRAL NERVOUS SYSTEM VASCULITIS IN CHILDREN

Mutluay ARSLAN, Uluç YİŞ, Rıdvan AKIN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

ÖZET

Çocukluk çağında Santral Sinir Sistemi (SSS) vaskülitleri, SSS'de izole primer bir hastalık olabileceği gibi altta yatan sistemik hastalıklara sekonder olarak da ortaya çıkabilmektedir. Çocukluk çağı SSS vaskülitleri yakın zamanda tanımlanmış olup ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Primer SSS vaskülitlerinin iki tipi vardır. Bunlar orta ve büyük çaplı damarların tutulduğu anjiyografi pozitif tip ve küçük damar tutulumunun olduğu anjiyografi negatif tiptir. Birçok enfeksiyon ve sistemik enflamatuvar veya otoimmün hastalık sekonder SSS vaskülitine yol açabilmektedir. Primer ve sekonder SSS vaskülitlerinin klinik, radyolojik, prognoz ve tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. SSS vaskülitli olan çocuklarda erken tanı ve etkili tedavi ile morbidite ve mortalite önenebilir.

Anahtar sözcükler: Vaskülit, santral sinir sistemi, çocuk

SUMMARY

Central Nervous System (CNS) vasculitis of childhood can occur as a primary disease limited to the CNS or as a secondary manifestation of an underlying systemic disorder. Central nervous system vasculitis in children is a newly recognized disease and can cause severe morbidity and mortality. Two different subtypes of primary CNS vasculitis are defined: angiography-positive primary CNS vasculitis affecting large and medium-sized vessels, and angiography-negative primary CNS vasculitis affecting small-sized vessels. Many infections and systemic inflammatory or autoimmune diseases can cause secondary CNS vasculitis. Primary and secondary CNS vasculitis of childhood differ in clinical presentation, radiographic findings, prognosis, and treatment. Early recognition and effective treatment may prevent morbidity and mortality of childhood CNS vasculitis.

Key words: Vasculitis, central nervous system, child

Mutluay ARSLAN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Çocuk Nöroloji BD
Etlik/Keçiören. ANKARA
e-posta: mutluayarslan@yahoo.com

Santral Sinir Sistemi (SSS) vaskülitli inme, dirençli nöbetler, ciddi bilişsel bozukluk ve ölüme yol açabilen yıkıcı, enflamatuvar bir beyin hastalığıdır. Çocukluk çağında SSS vaskülitleri, SSS'de izole primer bir hastalık olabileceği gibi altta yatan hastalığa sekonder olarak da ortaya çıkma-

bilmektedir (1). Yıllardır pek çok sistemik enflamatuvar hastalığın ve enfeksiyonun sekonder SSS vaskülitine neden olabileceği bilinmesine karşın, çocukluk çağı primer SSS vaskülitli yakın zamanda tanımlanmıştır. Santral sinir sistemi primer vaskülitli erişkinlerde ilk olarak 1959 yı-

linda tanımlanmıştır (2). Çocukluk çağı primer SSS vaskülitleri ile ilgili bilgiler daha çok olgu bildirimlerine dayanmaktadır (3). Çocukluk çağı primer SSS vaskülitleri tanısında erişkinlerdeki gibi Calabrese tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo I) (4).

Tablo I. Santral sinir sistemi primer vaskülit tanı kriterleri

1. Yeni kazanılmış nörolojik defisit
2. Santral sinir sistemi vaskülitinin anjiyografik ve/veya histolojik kanıtı
3. Bu bulgulara eşlik eden sistemik bulguların olmaması

Çocuklarda primer SSS vaskülitlerinin insidansı bildirilen olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile bilinmemektedir (5). Irk ve cinsiyet ayrımı yoktur. Çocuklarda tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Çocukluk çağı primer SSS vaskülitlerinin nedeni bilinmemektedir. Santral sinir sistemi vaskülit ve postvarisella anjiopatisi arasındaki benzerlikler enfeksiyöz tetikleyici bir neden düşündürse de şu ana kadar kanıtlanmış bir etken gösterilememiştir (6). Serebral kan damarlarında enflamasyon sonucu lümeninde daralma ve buna bağlı gelişen arteriyel iskemik inme, enflamasyonun akut fazında vasküler endotel aktivasyonu ile pıhtı oluşumu ve perivasküler beyin dokusunda enflamasyon vaskülitte suçlanan temel fizyopatolojik mekanizmalardır (7). Bütün bunların sonucu olarak da nöronal ölüm, demyelinizasyon, reaktif gliozis ve nörolojik defisit ortaya çıkmaktadır.

Çocukluk çağı primer SSS vaskülitlerinde başlangıç klinik bulguları çok değişken olup başlıca baş ağrısı, bilişsel ve davranış bozuklukları, psikoz, akut inme, nöbet, status epileptikus, optik nörit (sıklıkla bilateral) ve kranial sinir paralizilerini içermektedir (1). Büyük-orta damar vaskülitleri sıklıkla akut hemiparezi, duyuşsal defisit veya ince motor kayıp ile kendini göstermektedir. Aynı zamanda baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, bilişsel bozulma, kişilik değişikliği ve nöbet gibi yaygın tutulumu düşündürülen bulgular da sıktır (5). Bilişsel disfonksiyon ve baş ağrıları sıklıkla progresif, hemiparezi ise nonprogresif büyük-orta damar vaskülitlerinin bulguları olarak karşı-

mıza çıkmaktadır. Küçük damar vaskülitlerinde klinik bulgular daha geniş olup nöbetler (akut başlangıçlı veya kronik), baş ağrısı, bilişsel bozukluk ve psikiyatrik semptomları içermektedir. Küçük damar vaskülitlerinde ayrıca fokal motor ve duyuşsal disfonksiyon görülebilmektedir. Ateş, yorgunluk, grip benzeri semptomlar küçük damar vaskülitlerinde büyük-orta damar vaskülitlerine göre daha sık görülmektedir (8). Genel olarak sistemik bulgular varlığında enfeksiyon veya sekonder santral sinir sistemi vaskülitine yol açan durumlar araştırılmalıdır. Döküntü, artrit, solunum sistemi semptomları, üriner anormallikler ve gastrointestinal sistem bulgularının varlığında primer SSS vaskülitlerinden ziyade sistemik enflamatuvar hastalıklar düşünülmalıdır (6, 9).

Hastaların fizik incelemesinde ayrıntılı nörolojik muayene ve nöropsikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır. Sistemik muayenede oral ülser, alopesi, lenfadenomegali, hepatosplenomegali, döküntü, artrit ve solunum sistemi anormallikleri araştırılmalıdır (8). SSS vaskülitleri primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmektedir (Tablo II).

Tablo II. Santral sinir sistemi vaskülitlerinin sınıflandırılması

1. Primer SSS vaskülitleri
a. Anjiyografi pozitif primer SSS vaskülitleri
I. Progresif
II. Nonprogresif
b. Anjiyografi negatif primer SSS vaskülitleri
2. Sekonder SSS vaskülitleri

ANJİOGRAFİ POZİTİF PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VASKÜLİTLERİ

Büyük-orta çaplı damarlar tutulmaktadır. Anjiyografide vaskülitin gösterildiği, yeni başlangıçlı fokal ve/veya yaygın nörolojik defisit olduğu vaskülitlerdir (5). Hastalar tipik olarak akut hemiparezi, tek taraflı duyuşsal defisit, ince motor kayıp ya da disfaji gibi bulgularla başvurmaktadır. Aktif hastalık sırasında C-Reaktif Protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı normal veya artmış olabilir. Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) lökositoz ve protein artışı olguların yaklaşık yarısında saptanır ve oligoklonal band genelde negatiftir (5). Manyetik Rezonans Görüntüleme

(MRG) klasik bulgu vasküler dağılımla uyumlu fokal akut iskemik alanlardır (7). Anjiyografi pozitif vaskülitin tanısı damarlarda stenoz, düzensiz bükülme, boncuk görünümü, büyük-orta çaplı damarların proksimalinde oklüzyon gibi bulguları gösteren konvansiyonel anjiyografi ve/veya MR anjiyografi (MRA) ile doğrulanmaktadır (10). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada posterior dolaşım ve distal damarları içeren lezyonların saptanmasında MRA'nın konvansiyonel anjiyografiden daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir (11). Buna karşın gadolinyumlu MRA ile aktif vaskülit olan erişkin ve çocukların %85'inden fazlasında damar duvarında kalınlaşma gösterilmiştir (12). Çocukluk yaş grubunda anjiyografik anormalliklerin özgüllüğünden dolayı sıklıkla beyin biyopsisi gerekli değildir (8).

Anjiyografi pozitif primer SSS vaskülit klinik, radyolojik ve prognostik özelliklerine göre *progresif* ve *nonprogresif* olarak ikiye ayrılmaktadır. *Nonprogresif* form monofazik bir SSS damar hastalığıdır. Orta ve / veya anterior serebral arter ve distal internal karotisi içeren proksimal stenoz sonucu oluşan iskemik olaya bağlı klinik bulgularla gelmektedir. Üçer aylık aralarla görüntüleme yöntemleri tekrarladığında hastalığın ilerlemediği ve yeni damar tutulumunun olmadığı gösterilmiştir. Nonprogresif anjiyografi pozitif SSS vaskülitinin tedavisi tartışmalıdır. Genellikle heparin ve bunu takiben antiplatelet bir ajan kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin kullanımının iskemik atakları önlediği ve nörolojik düzelmeye katkı sağladığı düşünülmektedir (13).

Progresif anjiyografi pozitif primer SSS vaskülit ise kronik bir enflamatuvar hastalık olarak tanımlanmakta olup, tedavi verilmeyen vakalarda anjiyografide yeni stenotik lezyonlar saptanmaktadır. Progresif formda baş ağrısı, bilişsel ve davranış bozukluğu gibi yaygın nörolojik tutulum bulguları daha sıktır (5). Progresif formda hastalarda serebral dolaşımın proksimal ve distal segmentlerini tutan multifokal stenozlar görülmektedir (10,11). İndüksiyon tedavisinde altı ay süreyle aylık intravenöz siklofosfamid (500-750 mg/m²/gün) uygulanmaktadır. İdame tedavisinde ise 18 ay boyunca oral mikofenolat mofetil veya azotiopürin kullanılmaktadır (5,14). İndüksiyon tedavinin başlangıcında ek olarak yüksek doz prednizolon (2 mg/kg/gün) başlanmakta ve 12 aydan kısa olmamak

üzere azaltılarak kesilmektedir. Progresif formda remisyonun sağlanmasında mikofenolat mofetilin diğer tedavi seçeneklerine daha üstün olabileceğini gösteren bir çalışma bulunmaktadır (15).

Daha önceki çalışmalarda çocuklarda primer SSS vaskülitinde yüksek mortalite oranları bildirilmişken, son dönemde yapılan çalışmalar erken tanı ve tedavinin mortalite ve morbiteyi azalttığını göstermektedir (5). Buna karşın nörolojik açıdan hastalığın prognozu iyi değildir. Soon ve ark. yaptığı bir çalışmada nonprogresif primer SSS vaskülit olan çocuklarda bir yıllık izlemde, hastaların yaklaşık üçte birinde tam nörolojik iyileşme gerçekleştiği ve kortikosteroid almayanlarda bu oranın daha da az olduğu gösterilmiştir (13).

ANJİYOGRAFİ NEGATİF PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VASKÜLİTLERİ

Bu gruptaki çocuklar ateş, halsizlik, grip benzeri semptomlar, baş ağrısı, kognitif fonksiyonlarda bozukluk, davranış değişikliği ya da dirençli nöbet gibi sistemik bulgularla gelmektedir. Başlangıç bulguları ayrıca fokal nörolojik defisit, optik nörit ve miyelit olabilmektedir (16,17). Daha önce sağlıklı olan çocuklarda hızlı başlangıçlı nörolojik bozulma ya da semptomların haftalar içinde belirginleştiği subakut bir seyir de görülebilmektedir. C-reaktif protein ve sedimentasyon normal veya çok hafif artmış olabilir (18). Beyin omurilik sıvısı incelemesinde hafif pleositoz, protein artışı ve/veya BOS açılış basıncında yükseklik saptanabilmektedir (18,19). Oligoklonal band pozitifliği olabilmekte ve von Willebrand faktör antijeninin hastalık aktivitesinde duyarlı bir belirteç olabileceği bildirilmektedir (20).

Manyetik rezonans görüntüleme bulguları tipik olarak multifokaldır. Lezyonlar bilateral veya unilateral, simetrik veya asimetrik, hem gri hem de beyaz cevher yerleşimli olabilmektedir (18). Lezyonlar damar dağılım bölgeleri ile sınırlı değildir. Gadolinyum tutulumunda artış ve difüzyon kısıtlılığının az olması lezyonların iskemik karakterden çok enflamatuvar olduğunu düşündürmektedir. Leptomeningeal kalınlaşma saptanabilmekte ve bu bulgu vaskülitleri demiyelizan hastalıklardan ayırt etmeye yardımcı olmaktadır. Konvansiyonel anjiyografide ise herhangi bir bulgu saptanamamaktadır.

Çocukluk çağı anjiyografi negatif primer SSS vaskülitinin tanısı elektif beyin biyopsisini gerektirmektedir. Erişkinlerde biyopsinin tanusal değeri düşüktür ve vakaların ancak 1/3'ünde tanı koydurucudur. Buna karşın çocuklarda beyin biyopsisinin tanusal değeri daha yüksektir. Yakın zamanda nöbet ve/veya ensefalopati tablosu ile gelen 66 çocuğun dahil olduğu tek merkezli bir çalışmada beyin biyopsisi ile hastaların %48.5'inde tanı konulmuştur (21). Erişkinlerde primer SSS vaskülitinin histolojik bulguları nekroz, dev hücre ve lenfositik infiltrasyonla karakterize granülomatoz anjitis iken çocuklarda tipik olarak lenfositik, nongranülomatoz vaskülit ile saptanmaktadır (22,23). Tanıda lezyonel biyopsiler tercih edilmelidir. Erişilemeyen lezyonları olan hastalarda lezyonel olmayan biyopsiler de primer SSS vaskülitinde tanusal olabilmektedir (23).

Günümüzde pek çok merkez tarafından uygulanan protokolde indüksiyon tedavisinde altı ay boyunca aylık İV siklofosamid (500-750 mg/m²/gün), bunu takiben idame tedavisinde 18 ay boyunca oral mikofenolat mofetil kullanılmaktadır (15,18). Ek olarak indüksiyon tedavisiyle birlikte yüksek dozda başlanan kortikosteroid tedavisinin (2 mg/kg/gün) en az 12 ay kullanılıp azaltılarak kesilmektedir. Bu protokolün nörolojik iyileşmede etkili olabildiği gösterilmiştir (24).

SEKONDER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VASKÜLİTLERİ

Çocukluk yaş grubunda sekonder SSS vaskülitleri enfeksiyonlar, sistemik enflamatuvar ve otoimmün hastalıklar nedeniyle gelişebilmektedir (Tablo III) (8). Sistemik vaskülitler, sistemik lupus eritematozus (SLE), juvenil dermatomyozit, Behçet hastalığı ve enflamatuvar barsak hastalığı bunlardan en önemlileridir.

Sekonder SSS vaskülitleri hayatı tehdit edici ve agresif tedavi gerektiren hastalıklardır. Kortikosteroid tedavisine ek olarak altta yatan hastalığa bağlı olarak siklofosamid ya da plazmaferez denenebilir (9).

Sistemik lupus eritematozuslu çocukların en azından %25'inde psikiyatrik bulgular varken bunların çoğunda serebral vaskülit bulunmamaktadır. Sistemik lupus eritematozusda SSS semptomları antikor aracılı nöronal

disfonksiyon, vaskülitte yol açan kompleman aktivasyonu veya hiperkoagulopatiye bağlı damar oklüzyonundan kaynaklanabilmektedir. Santral sinir sistemi ile ilgili bulguları olan SLE'li çocuklarda MRG ve MRA sıklıkla normaldir ya da nonspesifik bulgular göstermektedir. Malig-nensi, graft versus host hastalığı, ilaçlar ve hemoglobinopatilere sekonder gelişen SSS vaskülitleri de bildirilmiştir (8).

Tablo III. Çocuklarda sekonder santral sinir sistemi vaskülitli nedenleri

I. Enfeksiyöz veya postenfeksiyöz

a. Bakteriyel

Mikobakterium tüberkülozis, Mikoplazma pnömonia, Streptokokus pnömonia, Treponema pallidum

b. Viral

CMV, Enterovirus, EBV, HCV, HIV, influenza virus, JC virus (progresif multifokal lökoensefalopati), parvovirus B19, varisella zoster virus, Batı Nil virusu

c. Spiroket

Borrelia burgdorferi

d. Fungal

Aktinomikozis, Aspergillus, Kandida albicans

II. Enflamatuvar veya otoimmün

a. Kollajen vasküler hastalıklar

Behçet hastalığı, juvenil dermatomyozit, morfea, Sjögren Sendromu, SLE

b. Sistemik vaskülitler

Kawasaki Hastalığı, Henoch-Schönlein purpurası, mikroskopik poliarteritis, Wegener granülomatozisi

c. Enflamatuvar barsak hastalığı

d. Familial hemofagositik lenfositiositozis

III. Diğer

a. İlaça bağlı SSS vaskülitli

b. Graft versus host hastalığı

c. Hemoglobinopatiler

d. Neoplazmlar

e. Radyasyon vaskülopatisi

Bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar SSS vaskülitine yol açabilmektedir. Bakteriyel menenjit akut iskemik inmeye ya da sinovenöz tromboza yol açabilmektedir (25). Santral sinir sisteminde Mikobakterium

tüberkülozis enfeksiyonu serebral anjitise sebep olabilmektedir (26). Bağışıklığı normal olan çocuklarda SSS'de virus reaktivasyonuna bağlı olarak gelişen postvarisella arteriopatisi vaskülitte neden olabilmektedir (27).

Enfeksiyona sekonder gelişen SSS vaskülitinde psikiyatrik semptomlar, nöbetler, serebral enfarkt ve diğer fokal nörolojik bulgular görülebilmektedir. Enfeksiyonların, serebral kan damarlarında enflamasyona yol açmasını sağlayan pek çok mekanizma vardır. Mikroorganizmanın direkt damarlara invazyonu, moleküler benzerlikten kaynaklanan immün aracılı yanıt, immün kompleks birikimi, sitokinlerin salınımı ve süperantijen aracılı yanıt temel mekanizmalardandır. Enfeksiyöz ajana yönelik spesifik tedaviye ek olarak antiinflamatuvar olarak kortikosteroid tedavisi de düşünülmelidir (8).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VASKÜLİTLERİNDE AYIRICI TANI

Anjiyografi pozitif ve negatif SSS vaskülitlerinin ayırıcı tanısına farklı hastalıklar girmektedir. Büyük-orta çaplı serebral arterleri tutan hastalıklar sıklıkla inme ya da inme benzeri epizodlara yol açmaktadır (Tablo IV) (8).

Ayırıcı tanıya giren hastalıklarda tipik MRG bulguları,

etkilenen damar bölgesini kapsayan iskemik lezyonlardır. Enflamatuvar olmayan grupta öyküde boyun travmasının bulunabileceği arteriyel diseksiyon ve tromboembolik hastalıklar bulunmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinde ana serebral arter oklüzyonuna yol açabilen tromboembolizm riski artmıştır (28). Moyamoya hastalığı anormal kollateral vasküler ağların gelişimine yol açan kronik, vazooklüziv bir hastalıktır (29). Fibromusküler displazi ise ağırlıklı olarak serebral ve renal arterlerin tutulduğu, damarlarda fokal hiperplaziye yol açan nonaterosklerotik, nonenflamatuvar bir hastalıktır. Orak hücre hastalığı olan çocuklarda klinik olarak hem gürültülü hem de sessiz inmelerle seyredabilen yapısal arteriyopati gelişebilmektedir (30).

İyon kanalları ile ilgili mutasyonlarla ortaya çıkan kanalopatiler vazospastik bozukluklara yol açabilmektedir. Fabry hastalığı, homosistinüri ve MELAS gibi metabolik hastalıklarda inme görülebilmektedir. *CADASIL*, *NOTCH3* geninde mutasyonlarla ortaya çıkan, migren ve rekürren geçici iskemik ataklar ya da inmelerle karakterize nadir rastlanan bir hastalıktır. Sıklıkla iskemik atakların başlangıcı 3. ve 5. dekadlar arasında olsa da, çocukluk döneminde inme gelişen olgular da bildirilmiştir (31).

Tablo IV. Çocuklarda büyük-orta çaplı serebral damarların tutulduğu hastalıklar

I. Enflamatuvar

Primer SSS Vaskülit (anjiyografi pozitif)

Sekonder SSS Vaskülit

II. Enflamatuvar Olmayan

a.Arteriyel diseksiyon

b. Tromboembolik hastalık

c. Fibromusküler Displazi

d. Moyamoya Hastalığı

e. Vazospastik bozukluklar

Geri dönüşümlü vazokonstruktif sendromlar, kokain veya amfetamin gibi ilaç maruziyeti, kanalopatiler

f. Orak hücre hastalığı gibi hemoglobinopatiler

g. Postradyasyon vaskulopatisi

h. Konnektif doku hastalıkları

Nörofibromatozis, Marfan Sendromu, Ehlers-Danlos Sendromu

ı. Metabolik Hastalıklar

Subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati ile giden serebral otozomal dominant arteriyopati (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)*), Fabry Hastalığı, homosistinüri, MELAS (mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz, stroke benzeri epizodlar)

Santral sinir sisteminin küçük çaplı damarlarını etkileyen hastalıklar sıklıkla yaygın nörolojik defisitlere ve psikiyatrik semptomlara yol açabilmektedir (Tablo V) (8). Manyetik rezonans görüntüleme bulguları heterojen olup vasküler dağılımla sınırlı değildir. Küçük çaplı damar tutulumunun olduğu hastalıklarda anjiyografi normaldir. Sistemik lupus eritematozus, Sarkoidoz, Çölyak hastalığı gibi otoenflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda gerçek serebral vaskülit olmaksızın SSS tutulumu olabilmektedir. Anjiyografi negatif primer SSS vaskülitlerinin ayırıcı tanısına giren diğer hastalıklar enfeksiyonlar, postenfeksiyöz durumlar ve metabolik sendromlardır.

Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit (ADEM) ve Multipl Skleroz (MS) gibi hastalıkları, klinik ve radyolojik özelliklerine dayanarak anjiyografi negatif primer SSS vaskülitlerinden ayırmak güç olabilir (32). Beyin omurilik sıvısında oligoklonal band pozitifliği ve optik nörit varlığında MS riski daha yüksek iken, bu durum ADEM'li vakaların %10'unda saptanabilmekte ve primer SSS vaskülitinde de

görülebilmektedir. Yakın zamanda MS'li çocuklarla yapılan bir çalışmada MS'li demiyelinizan olmayan hastalıklardan ayırmada beş veya daha fazla iyi sınırlı T₂ lezyonu, iki veya daha fazla periventriküler lezyon ya da bir beyin sapı lezyonu gibi MRG bulgularından iki veya daha fazlasının olmasının duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (33).

Nöronal antikor ilişkili enflamatuvar beyin hastalıkları antikorlarının SSS'de hücre yüzeyi reseptörleri, kanallar veya enzimlere bağlanmasıyla gelişen hastalıklardır (34). Bu hastalıkların önceleri sadece paraneoplastik olduğu düşünülmüşse de özellikle çocuklarda malignensi olmaksızın da bildirilen vakalar vardır. N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörünü hedef alan antikorlarla gelişen ensefalit psikiyatrik semptomlar, uyku bozukluğu, nöbetler, diskinezi ve konuşma bozukluğu ile karakterizedir. Hastalığın ilerleyişi otonom instabilite ve hipoventilasyona sebep olabilmekte, serum ve BOS'da NMDA reseptörünün NR1 ve NR2 subunitlerine karşı oluşan otoantikorlar saptanabilmektedir.

Tablo V. Çocuklarda küçük çaplı serebral damarların tutulduğu hastalıklar

I. Enflamatuvar

- a. Primer SSS vaskülit (anjiyografi negatif)
- b. Sekonder SSS vaskülit
- c. Otoimmün/otoenflamatuvar hastalıklar
Çölyak hastalığı, familial hemofagositik lenfositosis, Hashimoto ensefaliti, sarkoidoz, SLE
- d. Demiyelinizan hastalıklar
ADEM, MS
- e. Nöronal antikor ilişkili enflamatuvar beyin hastalıkları
NMDA-reseptör ilişkili ensefalit, nöromyelitis optika, limbik ensefalit
- f. T hücre aracılı enflamatuvar beyin hastalığı
Rasmussen ensefaliti

II. Enfeksiyöz veya Postenfeksiyöz

- a. İnfluenza virus
- b. JC virus (progresif multifokal lökoensefalopati)
- c. Mikoplazma pnömonia
- d. Streptokokus pnömonia

III. Metabolik

- a. Lökodistrofiler
- b. Mitokondriyal hastalıklar
- c. Mukopolisakkaridozlar

IV. Neoplastik

Lenfoma

V. Nutrisyonel

Vitamin B12 eksikliği

Nöromyelitis Optika (NMO), monofazik ya da rekürren optik nörit ve transvers miyelit atakları ile karakterize bir nöronal antikör aracılı hastalıktır (35). Beyin omurilik sıvısında bazen pleositoz olsa da oligoklonal band vakaların sadece %15-30'unda pozitifdir. Beyin MRG bulguları vakaların yarısında normal olabileceği gibi beyin sapı, korpus kallosum, hipotalamus ve periventriküler alanlarda nonspesifik beyaz cevher lezyonları saptanabilmektedir. Nöromyelitis optika, MRG'deki spinal kord lezyonlarının en az üç vertebra segmentinden daha yaygın tutulum göstermesi ile MS'den ayrılabilir. Akuaporin 4'e karşı gelişmiş olan antikörler NMO'lu erişkinlerin %75'inde saptanırken, kazanılmış demiyelinizan hastalığı olan çocukların %11'inde saptanmaktadır.

Limbik ensefalit de otoantikörler ile oluşan, önceleri sadece paraneoplastik olduğu düşünülen, günümüzde ise malignensi olmaksızın da geliştiği bilinen bir hastalıktır (34). Otoantikörlerin hedefleri voltaj kapılı potasyum kanalları, Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD), GluR1/2 alfa-amino - 3 - hidroksi - 5 - metil - 4 - izoksazolprepiyonik Asit (AMPA) reseptörleri ve gama - aminobütirik asit (GABA_B) reseptörleridir. Limbik ensefalit subakut başlangıçlı konfüzyon, hafıza ya da davranış anormallikleri, temporal epilepsi ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı ile karakterizedir. Beyin omurilik sıvısı bulguları nonspesifik protein artışı ve pleositozdur. Manyetik rezonans görüntüleme başlangıçta medial temporal lobları tutan T₂ ağırlıklı anormal sinyal artışı varken, hastalığın ilerlemesi ile hipokampal skleroz saptanmaktadır.

Nöronal antikör aracılı hastalıkların tanı ve tedavisinde gecikme nörolojik prognozun kötü olmasına yol açmaktadır. Hastaların çoğu kortikosteroid, intravenöz immünglobulin, plazmaferez ve rituksimab gibi immun-supresif tedaviye yanıt vermektedir.

Sonuç olarak çocukluk çağı SSS vaskülitleri klinik, görüntüleme ve biyopsi bulgularına göre alt gruplara ayrılan, ayırıcı tanısı zor olan ve alt gruba göre farklı tedavi yaklaşımları gerektiren hastalıklardır.

KAYNAKLAR

1. Elbers J, Benseler SM. Central nervous system vasculitis

in children. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 47-54.

2. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959; 9: 599-609.
3. Matsell DG, Keene DL, Jimenez C, Humphreys P. Isolated angiitis of the central nervous system in childhood. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 151-154.
4. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 293-306.
5. Benseler SM, Silverman ED, Aviv RI, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1291-1297.
6. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 32: 1257-1262.
7. Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 192-199.
8. Cellucci T, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 590-597.
9. Soylu A, Kavukçu S, Erdur B, Demir K, Türkmen MA. Multisystemic leukocytoclastic vasculitis affecting the central nervous system. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 289-291.
10. Aviv RI, Benseler SM, deVeber G, et al. Angiography of primary central nervous system angiitis of childhood: conventional angiography versus magnetic resonance angiography at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 9-15.
11. Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, et al. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Dev Med Child Neurol* 2010, 52: 863-867.
12. Küker W, Gaertner S, Na'gele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 23-29.
13. Soon GS, Yau I, Branson H, et al. Nonprogressive primary CNS vasculitis in children: immunosuppression reduces recurrent ischemic event risk. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 942.

14. Bitter KJ, Epstein LG, Melin-Aldana H, et al. Cyclophosphamide treatment of primary angitis of the central nervous system in children: report of 2 cases. *J Rheumatol* 2006; 33: 2078–2080.
15. Sen ES, Leone V, Abinun M, et al. Treatment of primary angitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2010; 49: 806–811.
16. Hassan AS, Trobe JD, McKeever PE, Gebarski SS. Linear magnetic resonance enhancement and optic neuropathy in primary angitis of the central nervous system. *J Neuroophthalmol* 2003; 23: 127–131.
17. Ropper AH, Ayata C, Adelman L. Vasculitis of the spinal cord. *Arch Neurol* 2003; 60: 1791–1794.
18. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2159–2167.
19. Singh S, Soloman T, Chacko G, Joseph TP. Primary angitis of the central nervous system: an ante-mortem diagnosis. *J Postgrad Med* 2000; 46: 272–274.
20. Cellucci T, Pullenayegum E, Tyrrell P, Benseler SM, von Willebrand factor antigen: a novel biomarker of disease activity in childhood CNS vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1573.
21. Venkateswaran S, Hawkins C, Wassmer E. Diagnostic yield of brain biopsies in children presenting to neurology. *J Child Neurol* 2008; 23: 253–258.
22. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 10–18.
23. Elbers J, Hutchinson C, Halliday W, et al. Brain biopsies in children with small vessel primary CNS vasculitis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 712.
24. Hutchinson C, Elbers J, Kwan D, et al. Long-term outcome of children with biopsy confirmed small vessel primary CNS vasculitis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 942.
25. Chang CJ, Chang WN, Huang LT, et al. Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis. *Q J Med* 2003; 96: 755–762.
26. Starke JR. Tuberculosis of the central nervous system in children. *Semin Pediatr Neurol* 1999; 6: 318–331.
27. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, deVeber G. Postvaricella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis. *Neurology* 2005; 64: 660–663.
28. Fuh B, Lurito J, Grossi M, et al. Bilateral internal carotid artery occlusions in a pediatric patient with refractory acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 770–772.
29. Kraemer M, Heienbrok W, Berlit P. Moyamoya disease in Europeans. *Stroke* 2008; 39: 3193–3200.
30. Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr* 2001; 139: 385–390.
31. Granild-Jensen J, Jensen UB, Schwartz M, Hansen US. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy resulting in stroke in an 11 year-old male. *Dev Med Child Neurol* 2010; 51: 754–757.
32. Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 233–240.
33. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 961–967.
34. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509–517.
35. Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 2008; 70: 344–352.