

Mezangioproliferatif glomerülonefrit ile birlikte olan bir Isaacs sendromu vakası

Metin Kaya Gürgöze¹, M. Hakan Poyrazoğlu², Meral Mirza³, Hakan Gümüş¹
Tahir E. Patıroğlu⁴, Sefer Kumandaş⁵, Ruhan Düşünsel⁵

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Doçenti, ³Nöroloji Profesörü, ⁴Patoloji Profesörü, ⁵Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Gürgöze MU, Poyrazoğlu MH, Mirza M, Gümüş H, Patıroğlu TE, Kumandaş S, Düşünsel R. (Department of Pediatrics, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey). A case of Isaac's syndrome associated with mesangialproliferative glomerulonephritis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 312-314.

Isaacs syndrome is a disorder of unknown etiology characterized by muscular cramps and myokymia. It was described by Isaacs in 1961 and termed by him "continuous muscular activity syndrome". A 14-year-old male child was admitted to our clinic because of muscular cramps, myokymia, excessive sweating, and headache of one-month duration. Electromyographic recordings showed typical findings for Isaacs' syndrome. Renal biopsy was performed because of hypertension and excessive proteinuria. Mesangial proliferative glomerulonephritis was revealed on the biopsy. After carbamazepine and steroid were administered, his findings and proteinuria completely resolved. He is the first case according to our information having Isaacs' syndrome together with mesangialproliferative glomerulonephritis.

Key words: Isaacs' syndrome, mesangial proliferative glomerulonephritis, children.

ÖZET: Isaacs sendromu kas krampları ve miyokimi ile giden, etiyojisi bilinmeyen, seyrek görülen bir hastalıktır. Sürekli kas aktivitesi gösteren sendrom olarak da adlandırılan bu hastalık 1961 yılında Isaacs tarafından tanımlanmıştır. Hastanemize bir aydır devam eden kas krampları, miyokimi, aşırı terleme ve baş ağrısı nedeniyle getirilen 14 yaşında erkek çocuğunun elektroensefolomiyografi incelemesinde Isaacs sendromu için tipik bulgular tespit edildi. Kan basıncı yüksekliği ve masif proteinürisi olan hastanın böbrek biyopsisinde mezangioproliferatif glomerülonefrit saptandı. Karbamazepin ve steroid tedavisi sonrası hastanın hem kliniği hem de proteinürisi tamamen düzeldi. Bilgilerimize göre Isaacs sendromu ve mezangioproliferatif glomerülonefrit birlikteliği olan ilk vakadır.

Anahtar kelimeler: Isaacs sendromu, mezangioproliferatif glomerülonefrit.

Isaacs sendromu anormal kas aktivitesi (miyokimi), kas krampları, fazla terleme ve diğer otonomik problemler ile karakterize, periferik sinirlerin aşırı aktive olduğu, nedeni bilinmeyen, otoimmün, seyrek görülen bir hastalıktır. İstirahat ve uykuda devam eden miyokimi ve EMG bulgularının olması ile tanı konulabilir¹. Vakaların bir kısmında konfüzyon, hallüsinasyon ve uykusuzluk gibi santral sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir². İlk kez 1961 yılında Isaacs³ tarafından tanımlanmıştır.

Hastalığın patogenezinde presinaptik potasyum kanallarına karşı oluşan otoantikolar nedeniyle kas kontraksiyonlarının geç gevşemesi sorumlu tutulmaktadır^{4,5}. EMG'de spontan ve sürekli olan nöromiyotonik aktivasyonlar tespit edilir^{6,7}. Vakaların %20'sinde timoma ve bir kısmında küçük hücreli akciğer kanseri bildirilmiştir². Seyrek görülen bir hastalık olması ve bilgilerimize göre mezangioproliferatif glomerülonefrit eşlik ettiği ilk vaka olması nedeniyle bu vaka sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Bir aydır kas ağrısı, kramp, başağrısı ve aşırı terleme şikayeti ile başvuran 14 yaşında bir erkek hastanın hikayesinden; şikayetleri başlamadan önce herhangi bir enfeksiyon ve ilaç alım öyküsü olmadığı, anne ve babasının akraba (amca çocukları) ve dört çocuklu bir ailenin ilk çocuğu olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde obesite (75 kg, >97. persentil, Vücut Kitle İndeksi 30.6), kan basıncı yüksekliği (150/100 mmHg) ve alt ekstremitelerde daha belirgin olan yaygın miyokimileri saptandı. İdrar incelemesi masif proteinüri (2.5 gr/m²/gün, mikroprotein/kreatinin 6.9) dışında normal sınırlarda idi. Tam kan sayımı normal ve eritrosit sedimantasyon hızı 13 mm/saat olarak bulundu. Serum elektrolitleri, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyonları (Üre-N 11 mg/dl, kreatinin 0.6 mg/dl), total protein ve albümin değerleri normal olarak saptandı. Kan serum lipid değerleri (kolesterol 234 mg/dl, trigiliserid 106 mg/dl) ve kreatinin fosfokinaz (CK) değerinin (422 mg/dl) yaş grubuna göre yüksek olduğu görüldü. Radyolojik değerlendirmesinde renal ultrasonografi ve Doppler normal olarak değerlendirildi. Komplemanları (C3 ve C4) normal sınırlarda idi. Ayrıca otoimmün hastalıklar için yapılan tarama testleri (ANA, Anti-ds DNA, Anti-sm DNA, ANCA, Anti-GBM antikor) negatif olarak saptandı.

EMG'de spontan yüksek frekanslı neuromyotonik aktivasyonları Isaacs sendromu ile uyumlu idi. İdrar protein elektroforezinin %67'si albümin, %23'ü globülinden (2.8 alpha 1, %7.1 alpha 2, %13.4 beta ve %8.9 gamma) oluşmakta idi.

Masif proteinürisi ve hipertansiyonu devam eden hastamıza böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsi ışık mikroskopik incelemesi mezangioproliferatif glomerülonefrit olarak değerlendirildi. Tübül ve damar yapıları tamamen normal görünümde idi. İmmünflöresan boyamada depolanma görülmedi; IgA, IgG, IgM, C3, C4 ve fibrinojen ile negatif boyanma elde edildi.

İdrarda myoglobin düzeyi [16 ng/ml (16-74)] normal sınırlarda idi. Hastamıza Isaacs sendromu ve mezangioproliferatif glomerülonefrit tanıları ile karbamazepin 10 mg/kg/gün, prednizolon 60 mg/m²/gün ve hipertansiyon için de nifedipin başlandı. Tedavinin 48. saatinde miyokimileri ve şikayetleri azaldı. Tedavinin ilk ayında şikayetleri ve miyokimileri, üçüncü

ayında proteinürisi ve 12. ayında kan basıncı yüksekliği düzeldi. Karbamazepin dışında herhangi bir tedavi almayan hastanın tedavi ve izlemi devam etmektedir.

Tartışma

Vakaların bazılarının idiyopatik ve çoğunlukla da sonradan kazanılmış olduğu Isaacs sendromu tam olarak nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Son zamanlarda presinaptik potasyum kanallarına karşı oluşmuş otoantikolar gösterildiğinden otoimmün bir hastalık olduğu ileri sürülmüştür^{2,4,8}. Spontan remisyona girebilmesi, myastenia gravis ve esansiyel trombositopeni gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmesi otoimmün mekanizmayı desteklemiştir⁹⁻¹². Shillito ve arkadaşları⁴ 1995'de altı hastasının üçünde potasyum kanallarına karşı antikor saptamışlardır.

Bu hastalık genellikle kas krampları, yorgunluk, aşırı terleme ve miyokimiler ile gider¹³. Miyokiminin görüldüğü kas gruplarında hipertrofi görülebilir¹⁴. Hastamızda kas krampları, aşırı terleme ve uykuda da devam eden miyokimiler vardı. Ancak kas hipertrofisi bulgusuna rastlanmadı. Ayırıcı tanıda, elektrolit anormallikleri açısından değerlendirilen hastamızın serum elektrolitleri normal sınırlarda idi. Anormal kas hareketleri ile giden entoksikasyonlar (organofosfatlar) açısından öykü ve fizik muayenede anormal bir bulguya rastlanmadı. Yoğun proteinürisi olan hastamızın idrarla atılan proteinin vafını öğrenmek için yapılan idrar protein elektroforezinde başlıca albüminüri saptandı. Kramplar ile giden diğer kas-sinir bileşke (motor unit) hastalıklarından ayırmak ve tanımızı desteklemek için EMG planlandı. Isaacs sendromunda karakteristik olarak görülen EMG'de spontan düzensiz yüksek frekanslı aktivasyonlar ve bu aktivasyonların uyku sırasında da devam etmesi görüldü².

Bu vakaların tedavisinde karbamazepin veya fenitoin gibi antikonvülsan ilaçlar başarı ile kullanılmıştır^{1,10,14}. Vakamızda karbamazepin 10 mg/kg/gün başladıktan iki gün sonra şikayetlerinin (kas krampları, miyokimiler) azaldığı ve bir ayın sonunda tamamen kaybolduğu görüldü. Literatürde antikonvülsanlar dışında da tedaviler verildiği bildirilmiştir. Plasmaferez ile hem klinik bulguların hem de EMG bulgularının kaybolduğu bildirilmiştir^{2,15,16}. Antikonvülsanlara cevap

vermeyen, immünsüpressif tedavileri tolere edemeyen hastalara uygulanan intravenöz immünglobülin sonrası şikayetlerin kaybolduğu gözlenmiştir⁵. Ayrıca azotioprin gibi immünsüpressif ilaçlarında tedavide etkili olabileceği bildirilmiştir^{2,17}.

Isaacs sendromunun timoma, myastenia gravis, Hodgkin lenfoma ve paraneoplastik sendromlar ile birlikte görüldüğü daha önceden bildirilmiştir^{9-11,18-21}. Hastamızda yapılan değerlendirmelerde neoplastik bir oluşuma rastlanmadı. Ancak vakamızda farklı olarak yoğun proteinüri saptandı. Yapılan böbrek biyopsisi ise mezangioproliferatif glomerülonefrit olarak değerlendirildi. Hastamıza 60 mg/m²/gün'den prednizolon başlandı ve izleminde steroide yanıtı olarak değerlendirildi. Yaptığımız literatür taramasında Isaacs sendromu ile birlikte olan önceden bildirilmiş glomerüler bozukluk vakasına rastlanmadı. Mezangioproliferatif glomerülonefrit primer veya sistemik hastalıklara sekonder olarak oluşabilen ve glomerülde immün sistem ile ilişkili enflamasyonun sonucunda meydana gelen akut proliferatif bir hastalıktır. Vakamızda oluşan her iki klinik tablonun bir hastalığın belirtileri olduğunu tam olarak söyleyemiyoruz. Çünkü doku düzeyinde bu immün olayı kanıtlayacak bir depolanma gösteremedik. Ancak her iki klinik tablonun patogenezinde immün mekanizmaların rol oynaması, tetiği çeken olayın aynı olduğu ihtimalini düşündürmektedir.

Sonuç olarak seyrek görülen, neoplastik ve paraneoplastik klinik tablolar ile birlikte karşımıza çıkabilen Isaacs sendromu vakalarının glomerüler patolojik değişiklikler yönünden de değerlendirilmenin uygun olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Ryan SG, Darras BT. Hypertonia, cramps, and muscle stiffness due to hyperexcitability of the motor unit. In: Jones HR, De vivo DC, Darras BT (eds). Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence. Philadelphia: Butterworth/Heinemann; 2003: 1067-1074.
2. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. Brain 1993; 116: 453-469.
3. Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1961; 24: 319-325.
4. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies against K⁺ channels of peripheral nerves. Ann Neurol 1995; 38: 714-722.
5. Benatar M. Neurological potassium channelopathies. Q J Med 2000; 93: 787-797.
6. Alessi G, De Reuck J, De Bleeker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuromyotonia. Clin Neurol Neurosurg 2000; 102: 173-175.
7. Kiernan MC, Hart IK, Bostock H. Excitability properties of motor axons in patients with spontaneous motor unit activity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 56-64.
8. Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. Ann Neurol 1997; 41: 238-246.
9. Garcia-Merino A, Cabello A, Mora JS, et al. Continuous muscle fiber activity, peripheral neuropathy, and thymoma. Ann Neurol 1991; 29: 215-218.
10. Perini M, Ghezzi A, Basso PF, et al. Association of neuromyotonia with peripheral neuropathy, myasthenia gravis and thymoma: a case report. Ital J Neurol Sci 1994; 15: 307-310.
11. Martinelli P, Patuelli A, Minardi C, et al. Neuromyotonia, peripheral neuropathy and myasthenia gravis. Muscle Nerve 1996; 19: 505-510.
12. Benito-Leon J, Martin E, Vincent A, Fernandez-Lorente J, Blas G. Neuromyotonia in association with essential thrombocythemia. Neurol Sci 2000; 173: 78-79.
13. Rowland LP. Cramps, spasm and muscle stiffness. Rev Neurol 1985; 141: 261-273.
14. Vasilescu C, Alexianu M, Dan A. Muscle hypertrophy and a syndrome of continuous motor unit activity in prednisone-responsive Guillain-Barre polyneuropathy. J Neurol 1984; 231: 276-279.
15. Joy JL, Allen RF, Sunwoo I, et al. Isaacs' syndrome associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 1990; 13: 868.
16. Van den Berg JS, Van Engelen BG, Boerman RH, et al. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. J Neurol 1999; 246: 623-625.
17. Sinha S, Newson-Davis J, Mills K, et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Lancet 1991; 338: 75-77.
18. Halbach M, Homburg V, Freund HJ. Neuromuscular, autonomic and central cholinergic hyperactivity associated with thymoma and acetylcholine receptor-binding antibody. J Neurol 1987; 234: 433-436.
19. Walsh JC. Neuromyotonia: an unusual presentation of intrathoracic malignancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976; 39: 1086-1091.
20. Caress JB, Abend WK, Preston DC, et al. A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia. Neurology 1997; 49: 258-259.
21. Toepfer M, Schroeder M, Unger JW, Lochmüller H, Pongratz D, Müller-Feber W. Neuromyotonia, myocloni, sensory neuropathy and cerebellar symptoms in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti Hu-antibodies). J Clin Neurol Neurosurg 1999; 101: 207-209.