

Diabetik Kranyal Nöropatiler

Diabetic Cranial Neuropathies



DOÇ. DR. ZEHRA AKPINAR

Dr. Akpınar, Konya'da doğmuş olup, İlk ve orta öğrenimini Konyada tamamladı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdikten sonra İzmir-Kemalpaşada mecburi hizmetini tamamladı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda ihtisasını yaptı. Sağlık Bakanlığı Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi'nde yaptığı uzmanlık sonrası mecburi hizmet bitiminden sonra 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde Yardımcı Doçent kadrosuna atandı. Dr. Akpınar halen Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde çalışmaktadır.

ÖZ

Diabetik kranyal nöropatiler, diabetik hastalarda çok seyrek görülen fakat tanı ve tedavide ciddi problemler yaratan bir nöropati tipidir. Genellikle III, IV ve VII kranyal sinirler akut olarak tek taraflı ve izole tutulurlar. Bilateral ve çoklu tutulum olan hastalarda bildirilmiştir. Diabet tanısı olanlar yanında bazen yeni tanı alanlarda ve glukoz intoleransı olanlarda da görülebilir. Kranyal sinir felci etyolojisinden diabetteki mikrovasküler patoloji sorumludur. Diabetik hastalarda çok nadir ortaya çıkan bu kranyal felçler yaşlılarda görülür ve uzamış hastalık süresi ile ilişkilidir. Bu hastalıkta prognoz çok selimdir ve çoğu olguda 3 ayda spontan iyileşme görülür.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, kranyal sinirler, nöropati.

ABSTRACT

Diabetic cranial neuropathy is one of the not so common forms of neuropathy, which often appears to be a serious problem a diagnostic and therapeutic point of view. It usually involves cranial nerves III, IV and VI causing acut onset of opthalmoplegia. Usually unilateral and isolated revealed. Patients with bilateral and multiple involvement have been reported. Cranial diabetic neuropathies can occur simultaneously diabetic population and sometimes it may be preseting sign of newly diagnosed diabetes or glucose intolerance. Microvasculer ischemia from diabetes is the most common etiology of cranial nevre palsy. Cranial nerve palsy is diabetic patients are extremely rare and occur in older individuals with a long duration of diabetes. In the diabetic cranial neuropathy, the prognosis is relatively benign and spontaneous recovery is excepted within three months in most case.

Key Words: Diabetes mellitus, cranial nerve, neuropathy.

Correspondence: M.D. Associate Professor, Zehra AKPINAR
Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of
Clinical Neurophysiology, Konya / TURKEY

Phone: +90 532 695 78 10

E-mail: akpınarzehra@gmail.com

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) multisistem tutulumla karakterize, kompleks- metabolik bir hastalıktır. Kalp, böbrek, gastrointestinal sistem, santral-periferik sinir sistemi ve göz tutulumu yapan bu hastalığın en yaygın komplikasyonlarından birisi de nöropatilerdir (NP).¹

Tanı alan DM'lu olguların yaklaşık %8'de NP saptanır. İlk tanıda NP'si olmayan olguların yaklaşık %10'da ilk 10 yıl içinde, %50'sinde 25 yıl içinde NP geliştiği bildirilmektedir.² Hesaplanan ömür boyu prevalans %60 dır. Diabetik nöropatinin patogenezi açık değildir, nedenleri üstünde çok fazla tartışma ve anlaşmazlık vardır. Metabolik ve iskemik faktörler, sinir onarım mekanizmaları ile etkileşerek diyabetik nöropatiye sebep olmaktadır.¹⁻⁵

Metabolik faktörler:

1. İleri glikozilasyon ürünlerinin artması,
2. Polioll yolu ve sorbitol birikmesi,
3. Hekzosamin yolunun aktivasyonu,
4. Protein kinaz C yolunun aktivasyonu,
5. Poli (ADP-riboz) polimeraz yolunun aktivasyonu,
6. Oksidatif stres olarak sınıflandırılabilir.

İskemik faktörler arasında endotelial disfonksiyon önemlidir. Endotelde nitrik oksit üretimini azalması, prostosiklin eksikliği ve endotelin-1 üretimini artması ile vazokonstriksiyon ve sinir iskemisi gelişir.³⁻⁵ Bu iki ana neden dışında bazı biokimyasal değişiklikler de NP gelişimine yol açar.^{1,5}

1. Sinir büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nörotrofin 3, insülin benzeri büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü bu hastalarda azalmıştır. Bu azalmalar ise endotel disfonksiyonu ve hipoksiye yol açmaktadır.
2. Diabetik sinirlerde gamalinoleik asit ve karnitin eksiktir. Gamalinoleik asit eksikliğinde sinirlerde kan akımı azalırken, karnitin eksikliğinde ATP üretimi azalmaktadır.

DM'ta kılcal damar bazal membranında kalınlaşma ve reduplikasyon, endotel hücrelerinde hipertrofi ve perisit dejenerasyonu oluşur. Bu durum sinir içi oksijen basıncı ve kan akımını azaltır. Periferik sinir ve çevre dokuların biyopsilerinde sinir çevrelerindeki küçük damar tıkanmaları gösterilmiştir¹. Ayrıca var olan eritrosit ve trombosit bozuklukları da kan akımını azalmasına katkıda bulunmaktadır.

DIABETİK KRANYAL NÖROPATİLER

DM'un oldukça nadir görülen fakat tanı ve tedavide doktorları zorlayan bir komplikasyonu kranyal nöropatilerdir (KNP). Birinci kranyal sinirden (KS) itibaren tüm üst KS'leri etkileyebilir. Çok daha nadir olarak alt KS tutulumları ile ilgili olgu sunumları vardır. Rölatif olarak en çok etkilenenler III, IV, V, VI ve VII. KS'lerdir.⁶ Hem tip 1, hem de tip 2 DM'de görülebilir⁷. İlk kez 1866'da Ogle tarafından tanımlanan diabetik kranyal nöropatiler (DKN) fokal-asimetrik nöropatiler grubunda sınıflandırılır. Diabetik hastalarda KNP normal popülasyondan 10 kat daha fazla görülür. İnsidansı diabetik popülasyonda %0.97'dir.⁷⁻¹⁰

Greco ve ark.,⁸ serisinde KNP %0.75 olarak bulunmuştur, %1 olarak bildiren çalışmalarda vardır, normal popülasyonda ise KN insidansı %0.1'dir.¹¹ Bu olguların %24'ünde periferik nöropati de saptanmıştır.¹¹ Olgu sayısı az olduğu için patolojik çalışmalar sınırlıdır. DM'ta görülen kranial mononöropati vasküler orijinlidir.

Histopatolojik olay iskemidir, iskemiden sinirle ilgili besleyici damarların tıkanması sorumludur. Damar patolojisi arteryol ve kapillerlerin duvarlarının hiyalinizasyonu, kalınlaşması ve lumenin daralmasıyla oluşur. İskeminin ilk morfolojik etkisi minimal aksonal değişikliklerle birlikte demiyelinizasyondur. Sonuçta santral kromatolizis gelişir. İyileşme remiyelinizasyon ile olur.^{1,12-14}

Üç önemli patolojik çalışma vardır:¹²

1. Dreyfus ve ark., Bulguları: Okülomotor sinir çapı 2 kat artmıştır, makrofaj infiltrasyonu, interstisyel ödem ve inkomplet nekroz vardır.

2. Asbury ve ark., Çalışması: Diabetik III. Kranyal sinir felci olan olgularda yaptıkları otopside intrakavernöz bölgede proksimalde keskin sınırlı, distalde sınırlar belirsiz noninflamatuar demiyelinizasyon tesbit etmişlerdir.

3. Weber ve ark.,: Miyelin etkilenimi yanında aksonal hasar bildirmişlerdir.

DKN'ler bilinen eski hastalar dışında yeni tanı almış diabetiklerde ve glukoz intoleransı olanlarda da görülebilir. Hung ve ark.,¹¹ çalışmasında olguların %20'de, Alacalı ve ark.,¹⁵ serisinde ise %13.3'de DM tanısı oftalmopareziden sonra konmuştur. Genellikle tek taraflıdır, tek bir siniri etkiler. Bilateral tutulum nadir görülür.

Eş zamanlı bilateral tutulum olduğunda tüberküloz, mukor-mikozis, Graves oftalmopatisi, myasteni, multipl skleroz, bo-tulizm, kronik progresif eksternal oftalmoparezi, myozitler dışlanmalıdır.¹³ Tek bir kranyal sinir değilde çoklu tutulum varsa mononöropati multipleks olarak isimlendirilir.

Keane ve ark.,⁸ 979 olguluk serisinde çoklu tutulum %2 olarak verilmektedir. Sağ/ sol ayırımı yoktur. İleri ve orta yaş-larda görülür, ortalama yaş 50.2-68 arasında değişmektedir.

III. Kranyal Sinir Felci: Tutulan gözde median rektus, su-perior rektus, inferior rektus ve inferior oblik paralizisi geli-şir. Ayrıca ekzotropia, hipotropia, insiklotropia mevcuttur.¹⁰ Sıklıkla kavernöz sinüs veya subaraknoid bölgede etkilenir.¹⁶ DM'a bağlı okulomotor paralizisi olan hastalarda tutulan göz ve çevresinde, frontal bölgede akut ağrı vardır. Mikrovaskü-ler DKNP'lerde ağrı iyi bilinmekle birlikte natürü ve özellikleri tartışmalıdır. Ağrının nedeni kavernöz sinüste komşu V. Kran-yal sinirin I ve II. dalının etkilenimi ile açıklanmaktadır.¹⁶ Diğer görüşlere göre ise aksonal hasar ve demiyelinizasyon mikrovasküler ateroskleroza neden olarak epinöral iskemi

yapmakta, iskemi de 3. Kranyal sinir kılıfının ağrıya duyarlı terminallerini etkilemektedir.¹⁷ Ağrı başlangıcı genellikle diplopi ile eş zamanlı olmakla birlikte bazı olgularda baş ağrı-sı oftalmoplejiden önce başlamaktadır. Wilker ve ark.,¹⁷ çalış-masında olguların 1/3'ünde ağrı ortalama 5.8 gün önce başlamış-tır. Ağrı süresi birkaç gün ile birkaç ay arasında değişir. Ağrı ve DM şiddeti arasında ilişki yoktur fakat parezinin şiddeti ile uyumlu olarak ağrı artmaktadır.¹² Bazen o kadar şiddetli olur ki anevrizma kanaması zannedilebilir, ense sertliği ve diğer bulguların olmaması ile ayırt edilebilir. DKNP'ye bağ-lı III sinir lezyonlarında pupil genellikle korunmuştur. Pupil tutulumunun olmayışı veya hafif ve reaktif oluşu III. kranyal sinir anatomisi ile açıklanabilir. III. Kranyal sinirin ana kökü vasa nervosumdan beslenir, pupiller lifler ise superior median parçada beyin ve kavernöz sinüs arasında yüzeysel yerleşmiş-tir, burada pial kan damarlarından ve sirkumferensiyel arter kollateral dolaşımından beslenirler. Diabette mikroangiopati sadece vasa nervosumu tutacak ve pupili tutmayan bir III. Kranyal sinir paralizisi görülecektir.^{18,19}

Tablo: DM etkilenen kranyal sinirler ve klinik özellikleri.

Etkilenen kranyal sinir	Belirtiler	Yaklaşım
III. Kranyal Sinir	1. Tam veya parsiyel pitoz	1. Nörolojik muayene
	2. Adduksiyon kısıtlılığı	2. Oftalmolojik muayene
	3. Diplopi	3. Endokrin konsültasyonu
	4. Pupil korunması	4. Diğer nedenleri dışlamak için muayene
	5. Supraorbital ağrı	5. Tetkik: Biokimyasal, mikrobiyolojik ve radyolojik
IV. Kranyal Sinir	6. Hasta bilgilendirme/Tedavi	6. Hasta bilgilendirme/Tedavi
	7. Takip	7. Takip
	1. Vertikal diplopi	
	2. Baş etkilenen tarafa hareket ettirildiğinde veya aşağı bakışta vertikal deviasyonda artma	
VI. Kranyal sinir	3. Etkilenen göz abduksiyona getirildiğinde vertikal deviasyonda azalma	
	4. Aşağı bakışta ekzotropyada artış	
	1. Lateral veya horizontal diplopi	
	2. Etkilenen gözde ekzotropyada artış	
	3. Adduksiyon kısıtlılığı	
	4. Baş etkilenen göze doğru dönebilir	

Bir diğer açıklama ise DNP'lerin demiyelinizan patolojisi ildir. Parasempatik lifler ya tamamen miyelinsiz veya çok az miyelindir. Miyelin olmayışı etkilenim olmayacağını göstermektedir.¹² Pupil tutulumu veya korunması etyolojik neden hakkında bilgi verebilir. Bir anevrizma sinire bası yaptığında total III. Kranyal sinir paralizisi görülecektir ve bu durumda pupil de tutulacaktır. Bundan dolayı III. sinir paralizisinde pupilla tutulduğunda etyolojide cerrahi gerektiren nedenler, tutulmadığında ise gerektirmeyen nedenler akla gelmelidir. Bununla çelişen bildirimlerde mevcuttur.

Dhume ve ark.,¹⁸ çalışmasında olguların %25.7'de pupil tutulumu bildirilmektedir, Jacopson ve ark.,¹⁹ benzer şekilde pupil tutulumunu %22.5 olarak vermiştir. Tutulumu olanların hepsinde pupiller reaktiftir ve anizokori 2 mm.'nin üzerinde değildir. Bu durumun tam tersi olarak Kissell ve ark.,²⁰ 51 olguluk posterior kominikan ve internal karotid arter anevrizmalı olgu serisinde inkomplet oftalmoplejili olguların %14'ünde reaktif pupil mevcuttur.

Bu bilgiler korunmuş pupilin DKNP'yi yer kaplayıcı lezyonlardan ayırt etmede çok faydalı olmadığını göstermektedir. Eğer varsa anizokori 2-8 haftada düzelirken parezinin düzelmesi biraz daha uzundur, aylar sürebilir. Nadiren rekürrens görülebilir.¹²

IV. Kranyal Sinir Felci: En az tutulan kranyal sinirdir, 1400 hastanın incelendiği IV. kranyal sinir felci olan bir çalışmada %11 nin nedeni DM olarak saptanmıştır. Etkilenim sıklıkla kavernoöz sinüs bölümündedir. Etkilenim mekanizması ve patolojisi III. kranyal sinir gibidir¹⁷. En önemli bulgu vertikal diplopidir ve göz adduksiyonda iken aşağı bakışta en fazladır. Hastalar merdiven inerken ve okurken daha fazla şikayetçidirler.^{10,14,21} Ağrı eşlik edebilir.

VI. Kranyal Sinir Felci: İkinci sıklıkla tutulan kranyal sinirdir.²² Moster ve ark.,²³ tüm abduzens felçli hastaların üçte birinin diabete bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Tutulan gözde lateral rektus paralizisi vardır. Buna bağlı olarak abduksiyon kısıtlıdır, gözde içe kayma mevcuttur.²⁴ Sıklıkla ağrı eşlik etmektedir ve ağrının mekanizması III. Kranyal sinir ile aynıdır¹⁷. VI. Kranyal sinir tutulumu olanlarda retinopati ve kardiovasküler risk faktörleri daha yüksek orandadır.²⁵ Tablo'da III, IV ve VI. kranyal sinir felçlerinde klinik ve yapılması gerekenler görülmektedir.

KRANYAL DİABETİK NÖROPATİLERİ OLUMSUZ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yetersiz glisemik kontrol, ileri yaş, diyabetin süresi, hipertansiyon, hiperlipidemi, vasküler bozukluklar, sigara, aşırı alkol kullanımı, genetik yatkınlık:HLA-DR 3/4 fenotipi ve otoimmün nedenlerdir.²⁶ Kan şekeri düzeyi ile DKN'lerin ortaya çıkışı arasında bağlantı olmadığını bildiren çalışmalar²⁷ yanında tersini gösterenlerde vardır.

Alacalı ve ark.,¹⁵ tüm olgularında DKN'nin kan şekerinin yüksek olduğu bir dönemde ortaya çıktığını bildirmektedirler. Artan yaş diyabet süresi ve glisemik kontrolden bağımsız olarak ortaya çıkan bir risk faktörüdür. Yaşlanma süreci ve diyabetin süresi glikolizasyon son ürünlerinin artmasına, poliyol yolda hata ve oksidatif strese neden olabilir.²⁸

Tanı: Öncelikle kranyal sinir nöropatisi yapabilecek tüm nedenler dışlanmalıdır. Anamnez , klinik bulgular, laboratuvar incelemeler: Rutin biokimya, tiroid fonksiyon testleri, vaskülit belirteçleri, sedim, MRI, MR anjiyografi ile konur.

Ayrııcı Tanı: Miyopatik hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, iskemik nedenler, intrakavernöz lezyonlar: Tümörler, granümatöz veya nongranümatöz lezyonlar, vasküler lezyonlar gözden geçirilmelidir.

Tedavi: Spesifik bir tedavi yoktur, kan şekeri regülasyonu dışında aşağıdaki tıbbi tedaviler uygulanabilir:

1. Hastanın günlük aktivitesini etkileyecek ağırlıkta ise diplopinin ortadan kaldırılması için bir göz yama veya opak lens ile kapatılabilir, prizmalar denenebilir.
2. Diplopiyi engellemek için antagonist kasa botulinum-toksini A enjeksiyonu yapılabilir.²⁹
3. Ağrı kesiciler verilir.
4. Alfa lipoik asitle (10 gün süre ile parenteral 600 mg/gün) yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır.¹
5. Antiplatelet tedavi.²⁹
6. Son yıllarda sistemik demiyelinizan NP tedavisinde İntravenöz immunglobülin ile yapılmış çalışmalar vardır. Sonuçların başarılı olduğu bildirilmektedir. Olgularında KNP'de de intravenöz immunglobülinin kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir.³⁰

Cerrahi Tedavi: Remiyelinizasyonla birlikte düzelme olabileceği için en az 6 ay beklenmelidir, bu süre sonunda düzelme olmadığında cerrahi müdahale edilmelidir.

Önlemek için asetilsalisilik asit kullanımı üzerinde çalışılmıştır, fakat sonuç farklı çıkmamıştır.³¹ Sonuç olarak DKN'ler seelim ve kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte ayrıncı tanıda dikkatli olunması gereken bir tablodur.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathy. *Diabetes Care* 2004;27:1458-86.
- Deli G, Bosnyak E, Pusch G, et al. Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology* 2014;22:267-80.
- Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, et al. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2013;719:180-6.
- Premkumar LS, Pabbidi RM. Diabetic peripheral neuropathy: role of reactive oxygen and nitrogen species. *Cell Biochem Biophys* 2013;67:373-83.
- Şener U. Diyabetik Nöropatiler. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2013;6:38-46.
- Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y, et al. Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;10:19-27.
- Said G. Focal and multifocal diabetic neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65:1272-8.
- Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol* 2005;62:1714-7.
- Greco D, Gambina F, Maggio F. Ophthalmoplegia in diabetes mellitus: a retrospective study. *Acta Diabetol* 2009;46:23-26.
- Demirci S, Karagöz Y, Duman S. Diabetic oküler sinir paralizileri. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1993;2:390-2.
- Hung CH, Chang KH, Chu CC, et al. Painful ophthalmoplegia with normal cranial imaging. *BMC Neurol* 2014;9:14:7.
- Tu MC, Chang YY, Lin TK. Recurrent multiple cranial neuropathies in a diabetic patient. *Acta Neurol Taiwan* 2010;19:208-12.
- Chauhan S, Sachdev A, Bali J, et al. Simultaneous bilateral oculomotor nerve paralysis: an unusual manifestation of diabetes mellitus. *Singapore Med J* 2006;47:1006-7.
- Greco D, Gambina F, Pisciotto M, et al. Clinical characteristics and associated comorbidities in diabetic patients with cranial nerve palsies. *J Endocrinol Invest* 2012;35:146-9.
- Alacalı N, Sağlam E. Diabetik oftalmopleji. *T Oft Gaz* 2001;31:343-46.
- Bortolami R, D'Alessandro R, Manni E. The origin of pain in 'ischemic-diabetic' third-nerve palsy. *Arch Neurol* 1993;50:795.
- Wilker SC, Rucker JC, Newman NJ, et al. Pain in ischaemic ocular motor cranial nerve palsies. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1657-9.
- Dhume UK, Paul KE. Incidence of pupillary involvement, course of anisocoria and ophthalmoplegia in diabetic oculomotor nerve palsy. *Int J Ophthalmol* 2013;61:13-7.
- Jacobson DM. Pupil involvement in patients with diabetes associated oculomotor nerve palsy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:723-7.
- Kissel JT, Burde RM, Klingele TG, et al. Pupil-sparing oculomotor palsies with internal carotid-posterior communicating artery aneurysms. *Ann Neurol* 1983;13:149-54.
- İllhan D, Aydın S, Gulcan E. Binocular vertical double vision in a diabetic patient. *Neth J Med* 2008;66:309-10.
- Moster ML, Savino PJ, Sergott RC, et al. Isolated sixth-nerve palsies in younger adults. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1328-30.
- Gupta PK, Bhatti MT, Rucker JC. A sweet case of bilateral sixth nerve palsies. *Surv Ophthalmol* 2009;54:305-10.
- Acaroglu , Akinci A, Zilelioglu O. Retinopathy in patients with diabetic ophthalmoplegia. *Ophthalmologica* 2008;222:225-8.
- Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2013; 25;80:21-35.
- Oštrić M , Vrca A , Kolak I , et al. Cranial nerve lesion in diabetic patients. *Coll Antropol* 2011; 35:131-6.
- Raman R, Gupta A, Krishna S, et al. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27). *J Diabetes Complications* 2012;26:123-8.
- Broniarczyk-Loba A, Czupryniak L, Nowakowska O, et al. Botulinum toxin A in the early treatment of sixth nerve palsy-induced diplopia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:846-7.
- Pfeiffer KJ, Ropers SK, Short MW. Diplopia and ptosis. Diagnosis: Diabetic third nerve palsy. *Am Fam Physician* 2010;82:187-8.
- Uluduz D, Bozulolcay M, Ince B, et al. Simultaneous multiple cranial nerve neuropathies and intravenous immunoglobulin treatment in diabetes mellitus. *Neurol India* 2006;54:308-9.
- Johnson LN, Stetson SW, Krohel GB, et al. Aspirin use and the prevention of acute ischemic cranial nerve palsy. *Am J Ophthalmol* 2000;129:367-71.