

Wernicke Ensefalopatisi ve Miller-Fisher Sendromunun Olgu Bağlamında Ayırıcı Tanı İncelikleri

Beyza Çitçi Yalçınkaya¹, Geysu Karlıkaya²

¹Acıbadem Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Elektronörofizyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Wernicke ensefalopatisi (WE), 1881 yılından beri bilinen mortalitesi ve morbiditesi yüksek, tedavisi mümkün nörolojik bir hastalıktır. Hastalığın klinik triadı konfüzyon, ataksi, oftalmoparezi olmakla birlikte derin tendon reflekslerinde azalma, arefleksi ve kas güçsüzlüğü de ek klinik bulgular olarak bildirilmiştir. Miller Fisher sendromunun klasik triadı ise ataksi, oftalmoparezi, arefleksidir ve benzer klinik bulguları içeren bu iki klinik tanının karıştırıldığına dair literatür dikkat çekicidir. Bu yazıda, başlangıçta Miller Fisher Sendromu düşünülüp daha sonra Wernicke Ensefalopatisi teşhisi konan olgu eşliğinde klinik yanılama durumu tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Wernicke Ensefalopatisi, Miller-Fisher Sendromu, Eritrosit transketolaz aktivitesi, oftalmoparezi, tiamin

WERNICKE ENCEPHALOPATHY, MILLER FISHER SYNDROME; DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC DETAILS IN THE CONTEXT OF CASE PRESENTATION

ABSTRACT

Wernicke Encephalopathy (WE) is a treatable neurological disorder known since 1881 and has a high mortality and morbidity rate if left untreated. Although the classical triad of symptoms are confusion, ataxia and opthalmoparesis, different findings such as decreased deep tendon reflexes, areflexia or weakness has been reported. Another neurological disorder, Miller Fisher Syndrome (MFS) has a similar triad of ataxia, opthalmoparesis and areflexia and reports of patients who have been mistakenly diagnosed with one of the two conditions are noteworthy in the medical literature. In this report we describe a patient who was initially considered as MFS and later was diagnosed with WE. We discuss the striking similarities and differential diagnosis of WE and MFS.

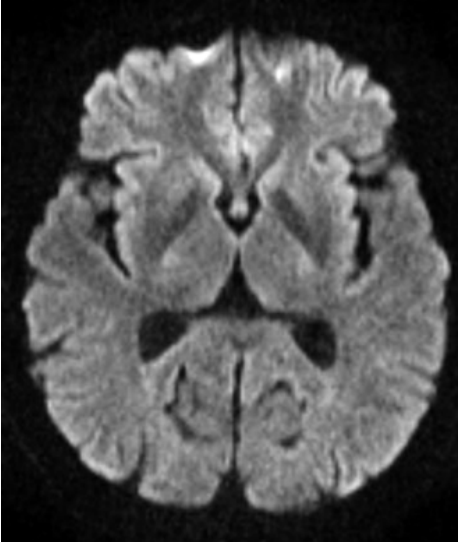
Key words: Wernicke Encephalopathy, Miller Fisher Syndrome, Erythrocyte transketolase activity, opthalmoparesis, thiamine

Wernicke ensefalopatisi alkolik ve non alkolik bireylerde ortaya çıkabilen, otopsi çalışmalarında tanıda yüksek oranlarda gecikme olduğu bildirilen, tedavisi mümkün bir hastalıktır. Klasik triadına ek olarak refleks kaybı kas güçsüzlüğü de klinik bulguları arasında yer almaktadır. Bu durum bir akut polinöropati olup ataksi oftalmopleji ve arefleksi triadı ile bilinen Miller Fisher Sendromu ile tanı karışıklığına yol açabilir. Wernicke ensefalopatisi tanısında serum ve idrarda tiamin düzeyleri azalmış olabilir fakat bu durum doku konsantrasyonunu güvenilir şekilde yansıtmayabilmektedir. Tanıda eritrosit transketolaz aktivitesi tiamin eksikliği için daha doğru bir indekstir (1).

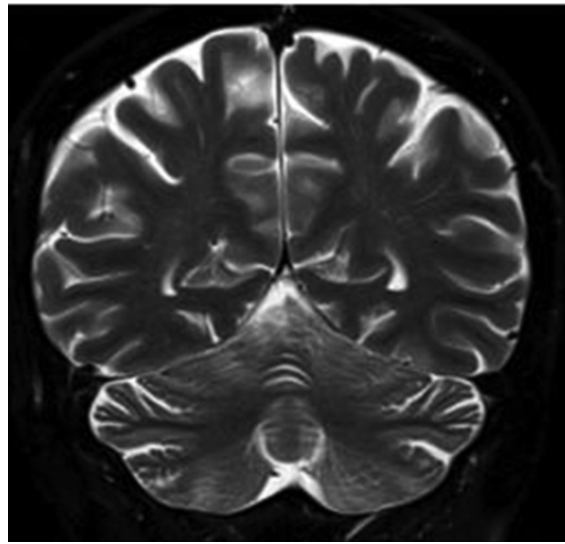
Olgu

41 yaşında erkek hasta dört gün önce başlayan denge bozukluğu, yürüyememe nedeniyle acil servise getirildi. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan hastanın, yaklaşık 5 yıldır, ortalama 35 cc/gün alkol tüketimi olduğu ve son bir kaç haftadır sadece tatlı gıdalar aldığı öğrenildi. İki hafta önce bir kaç gün süren diare öyküsünü takiben şikâyetlerin ortaya çıktığı, hastanın bu durumu önemsemediği ve hastaneyeye getirilmeye zor ikna edildiği bildirildi.

Nörolojik muayenede, sol gözde semipitoz, bilateral dışa bakış kısıtlılığı, horizontal planda diplopi, gövde ataksisi, asimetrik quadriparezi, arefleksi saptandı. Yatak başı



Şekil 1. Kraniyal MRG sol talamus pulvinar çekirdeklerin medial kesiminde, diffüzyon ağırlıklı incelemede minimal sinyal artışı izleniyor.



Şekil 2. Kraniyal MRG serebellar atrofi ve bazal sisternlerde hafif düzeyde genişleme izleniyor.

mental değerlendirilmede oryantasyonu ve dikkat testleri normal olmakla birlikte takip değerlendirmeleri sırasında sık sık aynı soruları sormak şeklinde antegrad amnezi ve desteksiz yürüyememesine rağmen yakınmalarını basit nedenlere indirgemek şeklinde (kayıtsızlık hali) kognitif etkilenme fark edildi. Kraniyal MRG incelemesinde sol talamus pulvinar çekirdeklerin medial kesiminde, T2- FLAIR ve diffüzyon ağırlıklı incelemelerde, silik sınırlı, nonspesifik minimal sinyal artışı, serebellar atrofi, IV.ventrikül ve bazal sisternlerde hafif düzeyde genişleme görüldü (Şekil 1-2).

Laboratuar incelemelerinde, karaciğer enzim düzeylerinde artış, sedimentasyon yüksekliği, hafif derecede anemi, hiponatremi, hipopotasemi ve hipomagnezemi saptandı. BOS incelemesinde protein düzeyinde ılımlı artış mevcuttu. Miller Fisher Sendromu ve Wernicke Ensefalopatisi ön tanılarına yönelik serum B1 vitamini düzeyi, eritrosit transketolaz aktivitesi, GQ1b antikoru, Campylobacter Jejuni IgA tetkikleri istendi. Hastaya intravenöz hidrasyon, sodyum, potasyum, magnezyum ve tiamin replasmanı başlandı.

EMG incelemesinde nöropati saptanmayan hastanın tiamin replasman tedavisinin birinci gününde oftalmoparezisi tam olarak düzeldi. Ataksi ve quadriparezi günler içinde iyileşme gösterdi. Refleksleri hipoaktif olarak alınmaya başlandı. Montreal Bilişsel değerlendirme ölçeği ile takip edilen hastanın gecikmeli hatırlaması kısmen düzelme gösterdi. Tiamin düzeyi 165 ng/ml (Ref: 20-100) iken eritrosit transketolaz aktivitesi ise 30.7 U/L

(Ref: 42-69) düzeyinde düşük bulundu. GQ1b antikoru ve Campylobacter Jejuni IgA düzeyleri normaldi. Replasman tedavisi ile günlük işlevlerini aksatmayacak düzeyde amnezi dışında nörolojik muayene bulguları düzelen hasta psikiyatri ve dahiliye ile birlikte takip edildi ve alkol rehabilitasyon programına alındı.

Tartışma

WE, en sık alkol bağımlılarında görülmekle birlikte, pankreatit, gastrektomi, kemoterapi, hiperemesis gravidarum, siroz, tirotoksikoz, malabsorbsiyon sendromları, hemodiyaliz, HIV, malignansi gibi pek çok klinik durum, tiamin eksikliği ve Wernicke ensefalopatisine yol açabilmektedir (2,3,4). WE, risk altındaki kişilerde intravenöz glukoz verilmesi veya karbonhidrat yüklenmesi sonucu akut olarak gelişebilmektedir. Değişik otopsi çalışmalarından elde edilen bilgiler tahmini WE sıklığını %0,8-2,8 arasında göstermektedir (5). Bu rakam klinik çalışmalarla elde edilen sayılara göre oldukça fazladır. Bir seride otopsi ile tanı konan hastaların sadece %20'sine hayatta iken tanı konabilmiştir (6,7). Tedavi edilebilir bir hastalık olan WE'de tanı gecikmesinin nedeni klasik triadın olguların az bir kısmında gözlenmesi ve sadece alkolizm ile ilişkili bir hastalık olarak düşünülmesidir (8).

1881 yılında tanımlanmış klasik triada ek olarak WE'li hastalarda arefleksi, retrobulber optik nöropati, otonom tutulumla bağlı ortostatik hipotansiyon, hipotermi, impotans gibi pek çok semptom görülebilir. Bazı hastalarda kognitif tutulum ayrıntılı testler yapılmadığında gözden kaçabilir

düzeyde olabilir. Nitekim hastamızın acil serviste yapılan yatak başı değerlendirmesinde oryantasyonu, dikkat testleri normaldi ve asimetric quadriparezi ve ataksi klinik tabloya hakim durumdaydı. Yanı sıra oftalmoparezi, arefleksi ve diare öyküsü olması nedeniyle ön planda Miller Fisher Sendromu düşünüldü. Guillain Barré varyantı olan Miller Fisher sendromu, C.Jejuni enfeksiyonu ile ilişkili GQ1b gangliosidine karşı serumda IgG saptanan oftalmopleji, ataksi ve arefleksiyle karakterizedir. Her iki hastalık birbirlerinin ayırıcı tanısında klasik olarak belirtilmemekle birlikte literatürde bizim olgumuza benzer olgular bağlamında ayırıcı tanı karışıklığına dikkat çekilmektedir (9,10,11).

Olgumuzun tedavi öncesi bakılan serum tiamin düzeyi normal sınırlarda bulunmasına rağmen eritrosit transketolaz aktivitesi düşük bulundu. WE'de serum ve idrarda tiamin düzeyleri azalmış olabilir fakat bu durum doku konsantrasyonunu güvenilir şekilde yansıtmayabilmektedir. Eritrosit transketolaz aktivitesi tiamin eksikliği için daha doğru bir indekstir. Fibroblast derivelere transketolaz kodlayan bölgenin nükleotid diziliminde farklılıklar, post-translational modifikasyonda farklılıklar, X-linked transketolaz like-1(TKTL1) gen dağılımı, yüksek affiniteli tiamin transporter protein (SLC19A2) gibi çeşitli genetik farklılıklar WE geliştirmek için hem bireysel farklılığı hem de tiamin düzeyi normal bulunan hastalardaki WE gelişimini açıklayabilir (7,12,13).

Yüksek kalorili ve yüksek karbonhidratlı diet tiamin ihtiyacını arttırmaktadır. Sağlıklı kişilerde 0.5 mg/1000 kcal tiamin ihtiyacı bulunur. Çocuklarda, gebelerde, kritik hastalıklarda bu ihtiyaç artmaktadır. Hastamızın son günlerde sadece karbonhidrat ağırlıklı beslenmesinin

WE gelişiminde önemli rol oynadığını düşünmekteyiz. Tiamin, krebs siklusu ve pentoz fosfat yolunda rol alan alfa-ketoglutarat dehidrogenaz, piruvat dehidrogenaz, transketolaz enzimlerinin kofaktörüdür ve bu şekilde karbonhidrat metabolizmasında hayati rol oynar. Tiamin eksikliğinde ortaya çıkan tiamin bağımlı alfa ketoglutarat dehidrogenaz enzim kompleksinin aktivitesinin azalması, mitokondrial disfonksiyon ve hücresel enerji yetmezliğine yol açmaktadır (14,15). Ayrıca tiamin eksikliğine bağlı eNOS(endotelyal nitrikoksit sentaz) artışı, nöronal peroksidaz ilişkili oksidatif stres bu hasara katkıda bulunmaktadır.

Medial talamusun erken ve seçici etkilenmesi eNOS ile ilişkilidir. Artmış eNOS ürünleri öncelikle medial talamusta gösterilmektedir. Hastamızın kranial MRG incelemesinde sol talamus pulvinar çekirdek, medial kesiminde, T2-FLAIR, diffüzyon ağırlıklı incelemelerde, silik sınırlı, nonspesifik minimal sinyal artışı, serebellar atrofi, IV.ventrikül ve bazal sisternlerde hafif düzeyde genişleme izlendi. WE'de MRG'nin sensitivitesi %53, spesifitesi %93 olarak bildirilmiştir (16). Olgumuzda oldukça silik olan MRG bulguları da hastalığın ilk dönemlerinde Miller Fisher sendromunu ön plana almamıza yol açmıştır. Tipik MRG tutulumunun WE'li hastaların sadece %58 inde görülebildiğini akılda tutmak bu açıdan önem kazanmaktadır.

Mortalitesi %17 olan ve tedavi edilebilen WE için erken tanı oldukça önemlidir. Klasik triadın tüm hastalarda gözlenmemesi, farklı klinik bulguların eşlik etmesi ve MRG bulgularının neredeyse olguların yarısında atipik olması nedeniyle ataksi, oftalmoparezi kliniğinde WE mutlaka ayırıcı tanı içine alınmalıdır. Miller Fisher sendromu ve Wernicke Ensefalopatisi arasındaki nozolojik benzerlik akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

- Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010; 17:1408-18.
- Francini-Pesenti F, Brocadello F, Manara R, Santelli L, Laroni A, Caregaro L. Wernicke's syndrome during parental feeding: not an unusual complication. *Nutrition* 2009; 25:142-146
- Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000; 35:2-7.
- Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:255-268
- Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6:442-55.
- So YT and Simon RP(2004) Deficiency diseases of the nervous system. In *Neurology in Clinical Practice*, edn 2, 1701-1704. Philadelphia:Elsevier Inc.
- C G Harper, M Giles, and R Finlay-Jones. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 341-345.
- de la Cruz-Cosme C, Padilla-Parrado F, García-Casares N, Heras-Pérez JA, Sempere-Fernández J, Serrano-Castro V, Romero-Acebal M. Miller Fisher syndrome as the presenting symptom of Wernicke's encephalopathy. *Rev Neurol* 2008; 46:472-475.
- Becker U, Gahn G, Reichmann H, Herting B. Miller Fisher syndrome: case report and review with discussion of differential diagnosis and nosology. *Nervenarzt* 2006; 77:716-21.
- Truedsson M, Ohlsson B, Sjöberg K. Wernicke's encephalopathy presenting with severe dysphagia: a case report. *Alcohol Alcohol* 2002; 37:295-6.

11. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's Encephalopathy and Korsakoff's Psychosis. *Alcohol* 2006;41:151-8.
12. Guerrini I, Thomson AD, Cook CC, McQuillin A, Sharma V, Kopelman M, Reynolds G, Jauhar P, Harper C, Gurling HM. Direct genomic PCR sequencing of the high affinity thiamine transporter (SLC19A2) gene identifies three genetic variants in Wernicke Korsakoff syndrome (WKS). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;137B:17-9.
13. Coy JF, Dübel S, Kioschis P, Thomas K, Micklem G, Delius H, Poustka A. Molecular cloning of tissue-specific transcripts of a transketolase-related gene: implications for the evolution of new vertebrate genes. *Genomics* 1996; 15;32:309-16.
14. Gibson GE, Ksiezak-Reding H, Sheu KFR, Mykytyn V, Blass JP. Correlation of enzymatic, metabolic and behavioral deficits in thiamine deficiency and its reversal. *Neurochem Res* 1984; 9:803-814.
15. Butterworth RF. Pathophysiologic mechanisms responsible for the reversible (thiamine-responsive) and irreversible (thiamine non-responsive) neurological symptoms of Wernicke's encephalopathy. *Drug Alcohol Rev* 1993;12:315-22.
16. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol* 2009; 44:155-65.