

# Periferik Sinirlerin Yaygın ve Çok Odaklı Hastalıklarında Tanı

Emre ÖGE

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Periferik sinirleri yaygın şekilde tutan hastalıkların en büyük bölümünü polinöropatiler oluşturur. Bunlar, periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan klinik tablolardır. Polinöropatileri oluşturan hastalık süreçleri ön planda hücre gövdesini etkiliyorsa *nöronopati*, başlıca akson hasarına neden oluyorsa *aksonopati* ve sinir liflerinin miyelin kılıfı primer olarak hasara uğruyorsa *miyelinopati* söz konusudur. En iyi nöronopati örneklerini spinal ön boynuz hücrelerini etkileyen ve sadece motor belirti ve bulgularla seyreden *motor nöron hastalığı* ile spinal arka kök gangliyonlarını haraplayarak başlıca duyuşal belirtilere neden olan *inflamatuvar duyuşal poligangliyonopatiler* (arka kök gangliyoniti) oluşturur. Birer polinöropati tablosu olmamakla birlikte, ilgili virüsün primer olarak etkilediği yerler -sırası ile- spinal ön boynuz ve arka kök gangliyonu olan poliomyelit ve varisella-zoster virüs infeksiyonları da nöronopati kavramı içinde ele alınabilir. Miyelin kılıfının ön planda hasara uğradığı başlıca polinöropatiler akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler, herediter motor ve duyuşal nöropatilerin bazı formları ve difteriye bağlı polinöropatidir. Primer aksonal hasarla seyreden polinöropatiler geniş bir liste oluşturur. Toksik, metabolik ya da beslenme yetersizliğine bağlı polinöropatiler genellikle bu grupta yer alırlar.

*Mononöropati multiplekste* ise aynı hastalık süreci periferik sinirleri genellikle birbirinden ayrı zamanlarda yerleşen multipl odaklar halinde etkiler. Hastanın öyküsünden klinik tablonun zaman içinde farklı sinirlerin tutulmasıyla geliştiği anlaşılabilir, muayenede asimmetrik multifokal periferik sinir harabiyetine ait bulgular saptanabilir. Buna karşılık, bazen multifokal lezyon odakları çok hızlı bir yayılma gösterir veya klinik belirti ve bulgular birbirleri ile birleşerek (konflüans) polinöropatiden ayrılamaz hale gelir. Mononöropati multipleks için en tipik örnekleri *poliarteritis nodosa* ve *Churg-Strauss alerjik granulomatozisi* gibi *nekrotizan vaskülitlere* bağlı periferik nöropatiler oluşturur.

Polinöropatilerde klinik tanı, bir hastada polinöropati tablosunun varlığının gösterilmesi ve daha sonra bunun hangi nedene bağlı olduğunun ortaya konmasından ibarettir. Polinöropatiler çok değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bir hastada temel olarak amaçlanan, tedavisi olanaklı bir polinöropatinin belirlenmesidir. Bu nedenle hastada polinöropati varlığı saptandıktan sonra klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak nedenin araştırılmasına yönelik bir analiz yapılması gerekir. *Buradaki yöntem, klinik bulgular ve basit laboratuvar bulgularının ortaya koyduğu ipuçlarının yardımı ile geniş ayırıcı tanı listelerini daraltmak, sonra da bu daraltılmış ayırıcı tanı olasılıkları üzerinde daha derinlemesine laboratuvar araştırmaları yapmak şeklindedir.* Nedeni bilinmeyen periferik nöropati ön tanısı ile özelleşmiş tıp merkezlerine gönderilen hastaların (farklı kliniklerin verilerine göre) %76-87'sinde nedeni ortaya koyan bir tanıya varılabilmektedir. En sık rastlanan tanı grupları herediter, inflamatuvar demiyelinizan ve diğer hastalıklara (diyabet ve diğer metabolik hastalıklar, nutrisyonel yetersizlik, toksinler ve kanser) bağlı polinöropatilerdir.

## Klinik Belirti ve Bulgular

Polinöropatilerde genellikle simetrik klinik bulgular ortaya çıkar. Polinöropatiyi ortaya çıkaran patolojik süreç yaygın aksonal dejenerasyon şeklinde de olsa, Guillain-Barré sendromunda (GBS) olduğu gibi multifokal segmental demiyelinizasyonla da seyretse polinöropatinin motor ve/veya duyuşal belirti ve bulguları sıklıkla *simetrik* olarak yerleşir. Bir çok polinöropati tablosunun altında yatan aksonal dejenerasyon süreci, periferik sinir aksonlarının distalden başlayarak proksimale doğru ilerleyen hasarı ile seyrederek (*"dying-back" nöropati* veya *distal aksonopati*). Bunun nedeni hücre gövdesinin akson distali için gerekli proteinleri ya da enzimleri üretememesi veya aksonal transport sistemindeki bozukluk olabilir. Bu durumda periferik nöropati bulguları en uzun aksonların ulaştığı ekstremitelerde distallerinden başlayarak ilerler. Polinöropatilerin bu tipik klinik görünümünde, duyuşal

belirtiler alt ekstremitelerde distallerinden başlayan parestezi ve ağrılardan oluşur. Hastalık ilerledikçe yakınmalar alt ekstremitelerde proksimale doğru yayılırken üst ekstremitelerde distallerinde ortaya çıkar ve zaman içinde burada da proksimale yayılır. Nörolojik muayenede ekstremitelerde distallerinde *eldiven ve çorap* tarzında duyu kusuru saptanır. Kas kuvvetsizliği varsa öncelikle alt, daha sonra üst ekstremitelerde distallerdedir. Özellikle ayak ekstensor kaslarındaki zaaf, yürürken ayağın yere takılması ya da topuklar üzerinde yürüme güçlüğü şeklinde ortaya çıkar. Tendon reflekslerinin azalması veya kaybolması da ekstremitelerde distallerinden başlar. Aşıl reflekslerinin kaybını zaman içinde diğer tendon reflekslerinin azalması izler. Klinik muayenede duyu, motor ve refleks bozukluklarının birlikte, distal ve simetrik dağılımda olduğu bu tipik klinik görünüme birçok duyu-motor polinöropati tablosunda rastlanır (diyabetik distal simetrik polinöropatide olduğu gibi). Bununla birlikte, *hastanın öyküsü ve muayene bulgularında saptanan bazı ayrıntılar ya da kural dışılıklar nedene yönelik tanıda yardımcı olacak ipuçları sağlayabilir:*

**Tablo 1:** Ön planda motor belirtilerle seyreden nöronopati ve nöropatiler (RJ Barohn, EP Bosch ve BE Smith, değiştirilerek)

Motor nöron hastalığı\*  
Multifokal motor nöropati\*  
Guillain-Barré Sendromu\*\*  
Akut motor aksonal nöropati\*  
Porfiriye bağlı nöropati\*  
Monomelik amiyotrofi (Hirayama sendromu)\*  
Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)\*\*  
Osteosklerotik miyeloma\*\*  
Diyabetik lumbosakral radikülopleksopati\*\*  
Kurşun intoksikasyonu\*\*  
Hereditör motor-duyu nöropati (Charcot-Marie-Tooth hastalığı)\*\*

\* Duyusal sinir iletimlerinin de normal ya da normale yakın olduğu saf motor sendromlar

\*\*Muayenede genellikle duyu bulgular da saptanır.

**Tablo 2:** Otonom sinir sistemi tutulması ile seyreden polinöropatiler (BE Smith, değiştirilerek)

#### Akut

Akut pandizotonomik nöropati (idyopatik, otoimmün, paraneoplastik)  
Guillain-Barré sendromu  
Porfiri  
Toksik: vinkristin, vacor

#### Kronik

Diyabetes mellitus  
Amiloid nöropatisi (ailesel ve primer)  
Paraneoplastik duyu nöronopati (malin inflamatuvar duyu poligangliyonopati)  
HIV'le ilişkili otonom nöropati  
Hereditör duyu-otonom nöropati

Motor, duyu ve otonom sinir liflerinin tutulması: Bazı nöropatilerde motor, duyu veya otonom fonksiyonlardan biri yalnız başına ya da diğerlerine oranla çok baskın şekilde bozulmuş olabilir. Sadece motor belirti ve bulgularla (kas kuvvetsizliği, atrofi, fasikülasyonlar) seyreden, duyu bulguları olmayan bir periferik sinir sistemi hastalığı tablosunda *motor nöron hastalığı* ya da daha nadiren *multifokal motor nöropati* en kuvvetli tanı olasılıklarıdır. Bazı periferik nöropatilerde ise motor belirti ve bulgular baskın olmakla birlikte muayenede genellikle daha hafif düzeyde olan duyu bulgular da saptanır (Tablo 1).

Bazı polinöropatilerde otonom sinir sistemi tutulmasına ilişkin bulgular belirgindir (Tablo II). Ortostatik baş dönmesi ve baygınlık, azalmış veya artmış terleme, sıcak intoleransı, mesane, barsak ve seks fonksiyonu bozuklukları hasta öyküsünde dikkatle araştırılmalı, gereğinde ortostatik hipotansiyon başta olmak üzere yatak başı otonom sinir sistemi muayenesi yöntemleri klinik muayeneye eklenmelidir. Diyabeti olmayan bir hastada otonom polinöropati belirti ve bulgularının olması ilk olarak amiloid nöropatisini akla getirmelidir.

Birçok duyu veya duyu-motor polinöropatide uyusukluk, parestezi ve ağrı gibi yakınmalar ve muayenede ekstremitelerde belirgin duyu kusuru bulunur. Bunlar arasında diyabet, kanser, Sjögren sendromu, disproteinemiler, AIDS, B12 vitamini yetersizliği, sisplatin ve pridoksin intoksikasyonuna bağlı polinöropatiler ile herediter ve idyopatik duyu polinöropatiler sayılabilir. Bu derecede yaygın rastlanır olmaları, duyu belirti ve bulgulardan ayırıcı tanıda yararlanmamızı güçleştirmektedir. Bununla birlikte, bazı duyu özellikleri ayırıcı tanı listesini daraltmakta işe yarayabilir. Bunlardan ilki polinöropatinin ağrılı olmasıdır. Ağrı, polinöropatili bir hastanın başlıca yakınmasını oluşturuyorsa Tablo III'te görülen hastalıkları ön planda göz önünde bulundurmak gerekir.

Kriptojenik duyu polinöropati ve diyabete bağlı distal simetrik polinöropati, ağrılı nöropatiler arasında en sık rastlananlardır. Hastalarda alt ekstremitelerde distallerinde (tabanlar ve ayak parmakları) baskın, istirahat ve geceleri belirginleşen ağrılar vardır. Diyabette görülen bir diğer ağrılı nöropati şekli *diyabetik lumbosakral radikülopleksopati*dir (diyabetik amiyotrofi, proksimal asimetrik nöropati). Vaskülitte bağlı nöropatilerde en ağır şekilde tutulan ekstremitelerde belirgin olan distal ve asimetrik bir ağrı vardır. Guillain-Barré sendromunda ekstremitelerdeki simetrik uyuşma ve parestezilere ek olarak şiddetli sırt ve bel ağrısı olabilir.

**Tablo 3:** Ağrılı polinöropatiler (RJ Barohn)

Kriptojenik duyu veya duyu-motor polinöropati  
Diyabetes mellitus  
Vaskülitler  
Guillain-Barré sendromu  
Amiloidoz  
Toksik (arsenik, talyum)  
HIV'le ilişkili distal simetrik polinöropati  
Fabry hastalığı

Ayrıncı tanı listesini daraltabilecek diğer bir duyuşsal bozukluk, şiddetli *propriozeptif duyu kaybı*dır. Bu durumda hastanın anamnezinde ağır denge bozukluğu (özellikle karanlıkta belirginleşen) ve ekstremitelerde inkoordinasyon, nörolojik muayenede ise belirgin vibrasyon ve pozisyon duyuşu kaybı (ve bazen buna bağılı olarak ellerde *psödoatetoz*) vardır. Diğer duyuş modalitelerinde daha geri planda bir azalma olabilir. Bu klinik tablo ön planda arka kök gangliyonlarını etkileyen bir duyuşsal nöronopatiji düşündürmelidir (Tablo IV). Derin duyuş bozukluğu, subakut kombine dejenerasyonda olduğu gibi, medulla spinalis arka kordonlarının tutulmasını da gösteren bir bulgudur. Ancak, arka kordon tutulmasındaki derin duyuş bozuklukları genellikle duyuşsal gangliyonopatilerde görülenlere oranla daha az belirgindir. Duyuşsal nöronopatilerde klinik bulgular asimetrik olma eğiliminde iken arka kordon tutulmasında daha simetrik. Arka kordon lezyonlarında sık olarak piramidal traktus tutulmasına bağılı bulgular da görülürken, duyuşsal nöronopatilerde bu bulgulara genellikle rastlanmaz.

Daha genel bir yaklaşımla, belirli duyuş modalitelerinin ön planda tutulmasına dayanarak polinöropatileri *kalın lif ve ince lif nöropatileri* şeklinde ayırıp tanı listesini daraltmaya çalışabiliriz. Periferik sinirlerde vibrasyon, pozisyon duyuşu gibi derin duyuşlar ve tendon refleksi yayının aferent bölümü kalın miyelinli liflerle, buna karşılık ağrı ve ısı duyuşu miyelinsiz ve ince miyelinli liflerle taşınır. İnce dokunma duyuşu ise kalın ve ince miyelinli liflerce merkez sinir sistemine götürülür. Kalın miyelinli liflerin seçici olarak tutulduğu klinik tablolarda yaygın arefleksi, duyuşsal ataksi, psödoatetoz, vibrasyon ve pozisyon duyuşu kaybı olur. Bu hastalarda duyuşsal ataksinin en

göze çarpan klinik gösterisi *Romberg belirtisi*dir. Hemen dikkati çekeceği gibi, sayılan klinik özellikler duyuşsal ataksik nöropatileri işaret etmekte ve duyuşsal gangliyonopatiler ön planda olmak üzere Tablo IV'te gösterilen hastalıkların düşünülmesini gerektirmektedir.

İnce sinir liflerinin ön planda tutulduğu nöropatilerde ise (Tablo V) altta belirgin olmak üzere ekstremitelerde ağrı ve ısı duyuşu kaybı, ağrılı pareteziler ve otonom disfonksiyon görülür. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde diğer duyuş modaliteleri, motor fonksiyonlar ve denge korunmuştur; tendon refleksleri de korunmuş olabilir. Periferik nöropatilerin gösterilmesi ve ayrıncı tanısında yaygın olarak kullanılan sinir iletim incelemeleri, ön planda kalın miyelinli sinirlerin işlevine dayandığından ince lif nöropatilerinde sıklıkla normal bulunur. Bu nedenle, ince sinir liflerinin seçici olarak tutulduğu nöropatilerde objektif verilerin elde edilmesi güçtür. Gereğinde kantitatif duyuş test, otonom sinir sistemine yönelik yatak başı testleri ve elektrofizyolojik incelemelerden, sinir ve deri biyopsilerinden yararlanılabilir.

İnce sinir liflerinin seçici olarak tutulduğu polinöropatilerin başlıcaları amiloid nöropatisi, herediter duyuşsal-otonom nöropatiler, kriptojenik duyuşsal polinöropati ve *Fabry hastalığı*dır. Bazı erken dönem diyabetik distal simetrik nöropati olgularında benzer özelliklere rastlanabilir. Polinöropatileri kalın ve ince lif nöropatisi tarzında ayırmak bir ölçüde yapaylık taşır. Birçok polinöropatide, özellikle hastalık progresyon gösterdikçe ilk tutulan duyuş modalitesine diğerlerinin katıldığı görülür. Örneğin diyabetik distal simetrik polinöropatisi olan bir hastada dikkatli bir klinik muayene ile ağrı ve ısı duyuşu kaybına dokunma ve derin duyuş bozukluğunun eklendiği ortaya konabilir.

Belirti ve bulguların dağılımı: Periferik nöropatilerde ortaya çıkan belirti ve bulguların vücut üzerindeki dağılım şekli ayrıncı tanıya yardımcı olabilir. Polinöropatilerde motor ve duyuşsal belirtiler genellikle ekstremitelerde belirgin olan simetrik bir yerleşim göstermekle birlikte, bu kuralın dışında kalan ve bu özellikleri ile tanıya yardımcı olan durumlar vardır. Kas kuvvetsizliği ekstremitelerde proksimal kaslarda hakimse ya da distal kaslara ek olarak bu kas gruplarını da tutuyorsa ön planda inflamatuvar demiyelinizan polinöropatileri (Guillain-Barré sendromu ve CIDP) düşünmek gerekir.

**Tablo 4: Duyuşsal-ataksik nöropatiler ve nöronopatiler (BE Smith)**

**Duyuşsal nöronopatiler (poligangliyonopatiler)**

Paraneoplastik duyuşsal nöronopati (malin inflamatuvar duyuşsal poligangliyonopati)  
Sjögren sendromu  
İdyopatik

**Toksik polinöropatiler**

Sisplatin ve analogları  
Taksol ve diğer taksanlar  
Bortezomib  
Vitamin B6 megadozu

**İnflamatuvar demiyelinizan**

Guillain-Barré sendromu (Miller Fisher varyantı)  
İmmunoglobulin M monoklonal gamopatiji  
GALOP sendromu

**İnfeksiyon**

Tabes dorsalis

**Herediter**

Friedreich ataksisi  
Biemond ataksisi  
Skolyozla birlikte duyuşsal nöropati (Robinson)  
Spinocerebellar ataksi (SCA 4)  
Herediter duyuşsal ataksi (SNAX1)

**Tablo 5: İnce lif nöropatileri (BE Smith, değiştirilerek)**

İdyopatik  
Amiloid nöropatisi (ailesel ve primer)  
Bozulmuş glikoz toleransı nöropatisi  
Diyabetes mellitus (nadir)  
Lepra  
Herediter duyuşsal-otonom nöropatiler  
Fabry hastalığı  
Tangier hastalığı  
Ciguatera intoksikasyonu  
Soğukta terleme sendromu  
Artropatili Navajo nöropatisi

Distal simetrik polinöropatilerin uzunluğa bağımlı özelliği nedeniyle, belirti ve bulgular alt ekstremitelerde distallerinde daha önce başlar ve daha baskındır. Bu kuralın dışına çıkarak üst ekstremitelerden başlayan nöropatiler arasında kurşun nöropatisi ('düşük el' tablosu ile başlangıç), multifokal motor nöropati, Guillain-Barré sendromunun bazı varyantları, familial amiloid nöropati tip 2, Charcot-Marie-Tooth hastalığının Hänel varyantı, nadir olarak porfiri ve erişkin başlangıçlı Tangier hastalığı sayılabilir.

Belirti ve bulguların asimetrik veya fokal dağılımı da ayırıcı tanı listesini daraltmada yardımcı olur. Kas kuvvetsizliği ve atrofinin duyuşal belirtiler olmaksızın bir ekstremitede baskın bir asimetriyle ortaya çıkması *motor nöron hastalığı* ya da *multifokal motor nöropati*yi akla getirir. Buna karşılık, duyuşal ve motor belirtilerin multifokal ve asimetrik şekilde yerleştiği bir klinik tablo, vaskülitler başta olmak üzere *mononöropati multipleks* nedenlerinin araştırılmasını gerektirir. Tablo VI'da fokal ve asimetrik nörolojik bulgulara neden olan nöropatiler görülmektedir. Genel ayırıcı tanı yaklaşımını göstermek amacıyla bu tabloya asimetrik nörolojik tutulumu neden olan tüm periferik sinir hastalıkları (polinöropati, mononöropati multipleks ve mononöropatiler) alınmıştır.

Üst motor nöron tutulması bulguları: Duyuşal belirti ve bulguları olmayan bir hastada zaaf, atrofi ve fasikülasyon gibi alt motor nöron tutulması bulgularına üst motor nöron bulgularının eklenmesi kuvvetle motor nöron

hastalığını düşündürür. Üst ekstremitelerde (genellikle asimetrik) alt motor nöron tutulması bulguları ile birlikte alt ekstremitelerde belirgin piramidal bulgular, spondilolitik miyelopati başta olmak üzere servikal spinal lezyonlarda da görülür. Bu hastalarda genellikle servikal radikülopatileri işaret eden duyuşal yakınma ve bulgular vardır. Ancak bazı hastalarda klinik verilerle motor nöron hastalığı ve servikal spondilolitik miyelopatiyi ayırt etmek mümkün olmaz. Böyle olgularda servikal spinal görüntüleme (tercihen MR) ve elektromiyografi bulguları birlikte değerlendirilerek ayırıcı tanı yapılmaya çalışılır.

Üst motor nöron tutulması bulguları duyuşal belirtileri ön planda olan bir distal simetrik polinöropatiye ekleniyorsa, polinöropati ile birlikte olan bir kombine sistem hastalığını düşünmek gerekir. Bunun en önde gelen nedeni B12 vitamini yetersizliğidir. Gereğinde aynı klinik tabloya neden olan HIV enfeksiyonu, karaciğer hastalığı, adrenomiyele nöropati gibi diğer nadir nedenler de araştırılır.

Klinik tablonun yerleşim şekli: Belirti ve bulguların başlangıç şekli, gelişme hızı ve seyri ile ilgili özellikler ayırıcı tanı listesini daraltmakta çok yardımcı olur. Nörolojik tablonun akut (4 haftadan az), subakut (4-8 hafta) ya da kronik şekildeki (2 aydan uzun) yerleşimi; monofazik, progresif veya tekrarlayıcı seyri hakkında bilgi edinilmeye çalışılmalıdır. Guillain-Barré sendromu, porfiriye bağlı nöropati, vaskülitler, bazı toksik polinöropatiler, diyabetik lumbosakral radikülopleksopatiler akut-subakut seyir gösterirler. Tekrarlayıcı klinik seyir CIDP, akut porfiri, Refsum hastalığı, herediter basınca duyarlılık nöropatisi, ailesel brakial pleksus nöropatisi ve bazı toksinlere aralıklı maruz kalma hallerinde görülür. Yavaş kronik progresyonla seyir, herediter nöropatilerde ve bir çok metabolik, toksik ya da nutrisyonel yetersizliğe bağlı polinöropatide görülebilir.

Herediter nöropatiyi düşündüren veriler: Herediter nöropatiler, polinöropatiler içinde en sık rastlanan gruplardan birini oluşturur. Yıllar içinde çok yavaş bir seyirle ilerlemeleri, batma, iğnelenme, karıncalanma gibi pozitif duyuşal yakınmaların çoğu kez bulunmaması nedeni ile hastalar ve özellikle onların hafif belirtili akrabaları tarafından uzun süre fark edilmezler. Bu nedenle hastaların aile fertleri ve akrabalarında benzer bir hastalığın bulunmadığına ilişkin ifadeleri yanıltıcı olabilir. Hastanın yanı sıra ulaşılabilen akrabalarının nörolojik muayenesi, bu kişilerde çukur ayak, çekiç parmak deformitelerinin araştırılması ve sinir iletim incelemelerinin yapılması bir herediter nöropatinin tanınmasını sağlayabilir. Tekrarlayan kompresyon mononöropatileri olan hastalarda herediter basınca duyarlılık nöropatisi akla getirilmelidir.

Öykü ve muayeneye ilişkin diğer özellikler: Bir çok polinöropati sistemik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkar. Hastanın öyküsündeki halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi özellikler böyle bir hastalığa dikkati çekebilir. Hastanın özgeçmişinde diyabet, hipotiroidizm, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, intestinal malabsorbsiyon, habis hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, HIV seropozitifliği, ilaç kullanımı, alkol ve beslenme alışkanlıkları, toksik maddelere maruz kalma, geçirilmiş enfeksiyonlar gibi özellikler üzerinde özellikle durulmalıdır.

**Tablo 6: Fokal/asimetrik bulgulara yol açan nöropatiler (RJ Barohn, değiştirilerek)**

#### Motor nöron hastalığı

Amiyotrofik lateral skleroz

#### Radikülopati- servikal veya lumbosakral

Radiks kompresyonu-disk fıtıklanması veya osteoartropatiye bağlı

Herpes zoster enfeksiyonu (zona)

Meningeal karsinomatoz ve lenfomatoz

#### Pleksopati - brakial veya lumbosakral

İmmun/idyopatik (Başlıca brakial pleksus)

Neoplastik infiltrasyon

Diyabetik radikülopleksopati (Başlıca lumbosakral)

Ailesel brakial pleksopati

Herediter basınca duyarlılık nöropatisi

#### Mononöropati multipleks

Vaskülit

Multifokal motor nöropati (MMN)

Multifokal edinsel demiyelinizan duyuşal ve motor nöropati (MADSAM)

Multifokal edinsel motor aksonopati (MAMA)

Lyme hastalığı

Sarkoidoz

Lepa

HIV enfeksiyonu

Herediter basınca duyarlılık nöropatisi

Kriyoglobulinemi

Lenfomatozoid granülomatoz

#### Kompresyon/Tuzak nöropatileri

Nörolojik muayenenin yanı sıra yapılacak dikkatli bir sistemik muayene ile polinöropatiye yol açan hastalık hakkında ipuçları elde edilebilir. Sinirlerin palpe edilmesi bazen tanıya yararlı veriler sağlayabilir. Tek bir sinirin hipertrofisi neoplastik bir oluşumu (nörofibrom, malin sinir kılıfı tümörü vb) veya lokalize hipertrofik nöropatiyi düşündürür. Genel veya multifokal sinir hipertrofisi lepra, Tıp I ve III nörofibromatoz, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, akromegali, Refsum hastalığı ve nadiren CIDP'de görülür. Polinöropatili bir hastada bulunabilecek bazı deri belirtileri tanı koydurucu olabilir. Talyum zehirlenmesinde ortaya çıkan alopesi, arsenik ve talyum zehirlenmesinde görülen transvers turnak çizgileri (*Mees çizgileri*), Fabry hastalığında abdomen ve kalçalarda görülen telanjiektaziler, kriyoglobulinemilerdeki purpurik deri döküntüleri, POEMS sendromundaki deri hiperpigmentasyonu ve hipertrikoz bunlara örnektir.

Yukarıda söz edilen klinik özelliklere dayanılarak periferik nöropatilerin başlıca klinik prezantasyon şekilleri Tablo VII'de özetlenmiştir. Çok ve farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığını bildiğimiz nöropatilerde klinik gösterilerin bir kaç maddede ele alınması aşırı bir basitleştirme gibi görünse de, böyle bir tablo ayırıcı tanıya yaklaşım için yararlı olacaktır.

## Polinöropatilerde Laboratuvar İncelemeleri

### Elektrofizyolojik testler

Sinir iletim incelemeleri ve iğne elektromiyografisi, polinöropatilerin tanısında çoğu kere vazgeçilemeyecek bir yere sahiptir. Günümüzde sağlık kuruluşlarında yaygın olarak bulunan cihazlarla yapılan bu testler, hafif bir polinöropatinin objektif olarak ortaya konmasını ya da

**Tablo 7:** Nöropatilerde 10 tutulma şekli (RJ Barohn)

**Şekil 1: Duyu kaybı ile birlikte simetrik proksimal ve distal kuvvetsizlik**

*Düşünülmesi gereken:* İnflamatuvar demiyelinizan polinöropati (GBS ve CIDP)

**Şekil 2: Kuvvetsizliğin bulunduğu veya bulunmadığı simetrik distal duyu kaybı**

*Düşünülmesi gereken:* Kriptojenik duysal polinöropati, metabolik hastalıklar, droglar, toksinler, herediter (Charcot-Marie-Tooth, amiloidoz vb.)

**Şekil 3: Duyu kaybı ile birlikte asimetrik distal kuvvetsizlik**

*Mühtipl sinir, düşünülmesi gereken:* Vaskülit, herediter basınca duyarlılık nöropatisi (HNPP), multifokal edinsel demiyelinizan duysal ve motor nöropati (MADSAM), infeksiyöz (lepra, Lyme, sarkoidoz, HIV)

*Tek sinir veya tek bölge, düşünülmesi gereken:* sinir kompresyonuna bağlı mononöropati veya radikülopati

**Şekil 4: Duyu kaybı ile birlikte asimetrik proksimal ve distal kuvvetsizlik**

*Düşünülmesi gereken:* Karsinomatozis veya lenfomatozise bağlı, idyopatik veya herediter (HNPP, familial) poliradikülopati veya pleksopati.

**Şekil 5: Duyu kaybı olmadan asimetrik distal kuvvetsizlik.**

*Düşünülmesi gereken:* Üst motor nöron bulguları varsa: motor nöron hastalığı

Üst motor nöron bulguları yoksa:

1. İlerleyici müsküler atrofi (PMA)
  - a. Brakial amiyotrofik dipleji
  - b. Bacak amiyotrofik diplejisi
2. Multifokal motor nöropati (MMN)
3. Multifokal edinsel motor aksonopati (MAMA)
4. Juvenil motor amiyotrofi

**Şekil 6: Üst motor nöron tutulması bulguları ile birlikte simetrik distal duyu kaybı ve arefleksi**

*Düşünülmesi gereken:* B12 yetersizliği ve diğer kombine sistem dejenerasyonu nedenleri. Herediter hastalıklar (ALS, MLD, Friedreich)

**Şekil 7: Duyu kaybı olmaksızın simetrik kuvvetsizlik**

*Düşünülmesi gereken:* A. Proksimal ve distal kuvvetsizlik: Spinal müsküler atrofi  
B. Distal kuvvetsizlik: Herediter motor nöropati

**Şekil 8. Orta hatta fokal proksimal simetrik kuvvetsizlik**

*Düşünülmesi gereken:* Boyun ekstensor kaslarında kuvvetsizlik: ALS, PLS  
Bulber zaaf: ALS

**Şekil 9: Kuvvetsizlik olmaksızın asimetrik porprioseptif duyu kaybı**

*Düşünülmesi gereken:* Duyusal nöronopati (ganglionopati), kronik immün duysal poliradikülopati.

**Şekil 10: Otonom belirti ve bulgular**

*Düşünülmesi gereken:* Otonom fonksiyon bozukluğu ile birlikte olan nöropatiler

bir hastada ortaya çıkan kas zafının, polinöropatilerin de aralarında bulunduğu hangi nöromusküler hastalık grubuna bağlı olduğunun belirlenmesini sağlarlar. Bu testler yardımı ile aksonal ve demiyelinizan nöropatiler arasında ayırım yapmak ve böylece ayrıntı tanı listesini önemli ölçüde daraltmak mümkün olur.

Aksonal polinöropatilerde sinir iletim hızları normal veya hafif yavaş, duyu ve bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdüleri düşüktür. Demiyelinizan polinöropatilerde ise (Tablo VIII) sinir iletim hızları belirgin derecede yavaşlamıştır (normal alt sınırının %70'inden daha yavaş). Sinir iletim incelemeleri herediter ve edinsel demiyelinizan polinöropatilerin birbirinden ayrılmasında da yardımcı olur. Herediter polinöropatilerde sinir iletimlerinde homojen bir yavaşlama izlenirken, edinsel demiyelinizan polinöropatilerde (GBS, CIDP gibi) sinir iletim hızları aynı ekstremitelerde segmentindeki farklı sinirler, aynı sinirin farklı segmentleri ve karşılıklı iki ekstremitenin aynı isimli sinirleri arasında belirgin değişiklik gösterir. Edinsel demiyelinizan nöropatilerde sinirler üzerinde iletim blokları gösterilebilir ya da GBS'nun erken döneminde olduğu gibi F yanıtının kaybolması, latanslarının uzayıp persistanslarının azalması başlıca elektrofizyolojik bulguyu oluşturabilir. İyi planlanarak yapılan elektrofizyolojik testler, klinik muayene ile saptanamayan asimetrik ve fokal sinir lezyonlarının ortaya konmasına da yardımcı olabilir.

## Sinir biyopsisi

Periferik sinir biyopsileri oldukça az sayıdaki nöropati nedeninin tanısı için gereklidir. Sinir biyopsisinden bilgi verici sonuçlar alınabilmesi için gönderilen materyalin bu konuda uzmanlaşmış, standard parafin ve dondurulmuş kesitlerin yanında ışık ve elektron mikroskopisi için plastik gömme preparatlar hazırlayabilen ve sinir lifi ayırma ("teasing") yöntemini kullanabilen laboratuvarlarda incelenmesi gerekir. Bu nedenle, bazen komp-

**Tablo 8: Başlıca demiyelinizan polinöropatiler (CH Chalk ve RAC Hughes, değiştirilerek)**

### İmmün Kökenli

Guillain-Barré sendromu (GBS) ve varyantları  
Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (CIDP)  
Multifokal motor nöropati  
Paraproteinemik demiyelinizan polinöropatiler  
Nedeni belirsiz monoklonal gamopati ile birlikte  
Soliter miyelomla birlikte  
İnfeksiyon  
Difteri  
Toksik  
Perheksilen toksisitesi

### Herediter

Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Tip 1 ve diğer demiyelinizan formlar  
Herediter basınca duyarlılık nöropatisi  
Diğer genetik nedenler (Refsum hastalığı, metakromatik lökodistrofi gibi)

likasyonlara (yara kapanma güçlükleri, biyopsi yerinde infeksiyon, sinir güdüğü nöromaları, biyopsi yapılan sinirin innervasyon alanında huzursuz edici duyu bozukluklar gibi) yol açabilen sinir biyopsilerinin polinöropati düşünülen her hastaya yapılmaması gerekir. Sinir biyopsisinin tanısal değer taşıdığı durumların başında vaskülitte bağlı nöropatiler ve amiloid nöropatileri gelir. Biyopsi ile yararlı bilgiler elde edilebilecek diğer periferik nöropatiler Tablo IX'da özetlenmiştir. Bunların birçoğunda da tanı için sinir biyopsisi kesin bir gereklilik taşımaz. Örneğin Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 1-A, herediter basınca duyarlılık nöropatisi, ailesel amiloidoz gibi durumlarda moleküler genetik tanı testleri biyopsiyi gereksiz kılabilir. Leprada aside dirençli mikroorganizmayı deri biyopsisinde göstermek sinir biyopsisi yapma oranla daha pratik olabilir.

Periferik sinir biyopsilerinde distal sural sinir, alışılmış ve sık kullanılan bir örnekleme yeridir. Alternatif olarak süperfisiyel peroneal sinirin kullanılması, aynı insizyon ile peroneus brevis kasına ulaşılarak kas biyopsisi yapılmasına olanak sağlar. Bazı durumlarda radyal sinirin el sırtındaki yüzeysel deri dalı da biyopsi için kullanılabilir. Periferik sinirle birlikte alınan kas örneği özellikle vaskülitlerin ortaya konmasında yararlı olur.

**Tablo 9: Sinir biyopsisi endikasyonları (EP Bosch ve BE Smith)**

### Sinir biyopsisinde tanı koydurucu bulgu görülenler:

Vaskülit\*  
Amiloidoz\*  
Sarkoidoz\*  
Lepra  
Herediter basınca duyarlılık nöropatisi (tomaküler nöropati)  
Paraproteinemik nöropati (Anti-MAG antikoruyla birlikte IgM monoklonal gamopati)  
Metakromatik lökodistrofi  
Fabry hastalığı  
Krabbe hastalığı  
Dev aksonal nöropati  
Poliglukoza cisimciği hastalığı  
Sinirde tümör infiltrasyonu

### Sinir biyopsisinde tanıyı düşündürücü bulgu görülenler:

Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip I ve III  
Refsum hastalığı  
Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati  
Amiodaron toksisitesi  
Klorokin toksisitesi  
Perheksilen toksisitesi  
İnce lif nöropatileri

\*: Kombine sinir ve kas biyopsisi yapılması yararlı olur.  
MAG: miyelinle birlikte olan (myelin-associated) glikoprotein.

## Deri biyopsisi

İntraepidermal sinir liflerini incelemek amacıyla uygulanan bir tanı yöntemidir. Bu yöntemde alınan yaklaşık 3 mm çapındaki punch biyopsiler basit ve ağrısız olduğundan kolaylıkla tekrarlanabilir. Biyopsi materyalinde epidermis içindeki miyelinsiz aksonlar PGP 9.5 gibi nöropeptidlerle boyanarak konfokal mikroskop yardımıyla incelenir ve sayılır. Henüz yaygınlaşmamış olan bu yöntem, elektrofizyolojik incelemelerin genellikle normal kaldığı, ince sinir liflerini tutan ağrılı distal polinöropatilerin incelenmesi ve takibi için kullanılmaktadır.

**Kantitatif Duyusal Test (QST):** Bir cihaz yardımı ile hastaya sunulan vibrasyon, sıcak ve soğuk uyarılarına ilişkin duyum eşiklerinin çeşitli bilgisayar algoritmaları

**Tablo 10:** Polinöropati tanısında ilk ve ikinci aşamada başvurulabilecek testler (RAC Hughes'den değiştirilerek)

### 1. Aşama

İdrar: Glikoz, protein

Hematoloji: Tam kan sayımı, sedimentasyon, B12, folat

Biyokimya: Açlık kan glikozu, A1C, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, TSH

### 2. Aşama

Nörofizyolojik testler (Sinir iletim incelemeleri ve EMG)

Biyokimya: Protein elektroforezi, İmmunfiksasyon  
Diğer: Akciğer grafisi

kullanılarak belirlenmesi ve sayısallaştırılmasını amaçlayan bir yöntemdir. Kalın miyelinli liflerin fonksiyonları vibrasyon tanıma eşiği ile incelenirken, ince sinir lifleri soğuk, sıcak, soğuk ağrısı ve sıcak ağrısı tanıma eşikleri ile araştırılır. Özellikle objektif klinik ve elektrofizyolojik bulguları olmayan ağrılı ince lif nöropatisi olgularında C ve Ad liflerinin fonksiyon bozukluklarının ortaya konmasında önem taşır. Tanıda olduğu kadar tedavinin etkilerini takipte de yararlı olabilir. Bu yöntemle ilgili sorunlar, özel cihaz gerektirmesi, zaman alıcı oluşu ve tek tek hastaların incelenmesinde anormal sonuç verme yönünde bir eğilimi olmasıdır. Şimdilik klinik tanı amacı ile kullanımı yaygın hale gelmemiş olan bu yöntem epidemiyoloji ve tedavi çalışmalarında kullanılacak düzeye erişmiştir.

## Diğer laboratuvar incelemeleri

Ayrıntılı bir klinik muayene ve elektrofizyolojik testler, incelemede kullanılacak diğer laboratuvar testlerinin seçiminde yardımcı olur. Polinöropatili bir hastanın incelenmesinde yararlı olacak tarama amaçlı laboratuvar testlerinin başlıcaları şunlardır: Tam kan sayımı ve lökosit formülü, eritrosit sedimentasyon hızı, genel kan biyokimyası parametreleri (özellikle açlık kan şekeri ve glikozile hemoglobin, kreatinin), T4 ve TSH, romatoid faktör, anti-nükleer antikor (ANA), vitamin B12 düzeyi, serum protein elektroforezi, serum (ve mümkünse idrar) immunoelktroforezi (immunofiksasyon ile). Nedeni bilinmeyen kronik seyirli polinöropatisi olan, özellikle 60 yaşın üzerindeki hastalarda monoklonal proteinlerin

**Tablo 11:** Polinöropatinin klinik şekline göre ileri tanı testleri (DS Saperstein)

Klinik özellik	Muhtemel etyoloji	Yararlı olabilecek testler
Proksimal kuvvetsizlik	CIDP	BOS, sinir biyopsisi
Akut veya subakut başlangıç	CIDP Paraneoplastik B12 yetersizliği	BOS, sinir biyopsisi Anti-Hu ve anti-CV2; BT, PET Vitamin B12, MMA, Homosistein
Asimetri	Vaskülit HNPP CIDP Paraneoplastik Diyabetik amiotrofi	ANA, RF, Sedimentasyon, ANCA, sinir biyopsisi Genetik test BOS, sinir biyopsisi Anti-Hu ve anti-CV2; BT, PET Oral glikoz tolerans testi (OGTT)
Duyusal ataksi	Paraneoplastik Sjögren sendromu DADS CISP Tabes dorsalis	Anti-Hu ve anti-CV2; BT, PET ANA, Sedimentasyon, SSA, SSB, dudak biyopsisi Serum protein elektroforezi, IFE, anti MAG BOS, MR, SEP, sinir kökü biyopsisi Sifiliz serolojisi
Ellerden veya aynı zamanda el ve ayaklardan başlangıç	B12 yetersizliği CIDP	Vitamin B12, MMA, Homosistein BOS, sinir biyopsisi
İnce lif baskın, otonom nöropati, kalp/böbrek hastalığı	Diyabet Amiloidoz	OGTT Serum protein elektroforezi, IFE, genetik test, sinir biyopsisi
Miyelopati ve nöropati	B12 yetersizliği Bakır yetersizliği	Vitamin B12, MMA, Homosistein Bakır ve Çinko

MMA: metilmalonik asit, HNPP: herediter basınca duyarlılık nöropatisi, DADS: distal edinsel demiyelinizan, simetrik nöropati, CISP: kronik immün duyuşal poliradikülopati, SEP: Somatosensoryel uyandırılmış potansiyeller.

araştırılması -bu hastaların %10 kadarında monoklonal gamopati bulunduğundan- önemlidir.

Laboratuvar incelemelerinden kolay ve ucuz olanlar ile başlayıp, bunlarla polinöropati nedeninin açıklanması halinde daha güç ve pahalı yöntemlere doğru ilerlenmesi bir genel siyaset olarak belirlenmelidir. Bir örnek oluşturması amacıyla, polinöropati varlığı düşünülen hastada kullanılacak daha genel amaçlı tanı-tarama testleri Tablo X'da, hastalık paternine göre seçilebilecek daha ileri aşama testleri ise Tablo XI'de verilmiştir.

### Lomber ponksiyon

İnflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropatiler (GBS ve CIDP) ve sinir köklerinde tutulmanın olduğu diğer bazı periferik nöropatilerde BOS proteini artar. Meningeal karsinomatozis ve lenfomatozise bağlı poliradikülopati ile seyreden olgularda BOS'ta habis hücrelere rastlanabilir.

### Kaynaklar

1. Aminoff MJ (Ed) . Neurology and General Medicine. 4. Baskı. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier, 2008.
2. Barohn RJ. Evaluation of patients with peripheral neuropathy and neuronopathy: a pattern recognition approach. American Academy of Neurology. Syllabi-on-CD- ROM. AAN, 2006.
3. Bosch EP, Smith BE. Disorders of peripheral nerves. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (Eds). Neurology in Clinical Practice. 4th edition. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004: 2299-2402.
4. Bromberg MB, Smith G (Eds). Handbook of Peripheral Neuropathy. Boca Raton: Taylor and Francis, 2005.
5. Camdessanche J, Jousserand G, Ferraud K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. Brain 2009; 132: 1723-1733.
6. Dyck PJ, Dyck JB, Grant IA, Fealey R. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. Neurology 1996;47:10-14.
7. Dyck PJ, Thomas PK (Eds). Peripheral Neuropathy. Cilt I ve II. 4. Baskı. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
8. Hughes RAC. Peripheral neuropathy. Brit Med J 2002;324:466-469.
9. Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE (Eds). Neuromuscular Disorders in Clinical Practice. Boston: Butterworth Heinemann, 2002.
10. Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR (Eds). Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders. Oxford: Oxford University Press, 2001.
11. Öge AE, Parman Y. Periferik sinirlerin yaygın ve çok odaklı hastalıkları. <http://www.itfnoroloji.org/pnp/pnp.htm>.
12. Pestronk A (2008). Polyneuropathy differential diagnosis. <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/naltbrain.html>.
13. Smith BE. Approach to the patient with peripheral neuropathy. American Academy of Neurology. Syllabi-on-CD- ROM. 2FC 003. Peripheral neuropathy. AAN, 2008.
14. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol 2008; 7: 939-950.