

# Migren ve Pupil Disfonksiyonu, Epizodik Anizokori ile Prezante Olan Bir Baş Ağrısı Olgusu

Nilüfer Kale<sup>1</sup>, Mesude Özerden<sup>1</sup>,  
Nazan Karagöz Sakallı<sup>1</sup>,  
Dursun Kırbaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nörolog, <sup>2</sup>Doç. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman  
Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
3. Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

## ÖZET

Migren ve pupil disfonksiyonu, epizodik anizokori ile prezante olan bir baş ağrısı olgusu Anizokori, her iki gözbebeğinin (pupilla) birbirine eşit olmadığı bir durumdur. Patolojik anizokoriye yol açan nedenler, genellikle sempatik veya parasempatik inervasyonu ilgilendiren durumlardır. Unilateral midriyazis nedenleri arasında; parasempatik denervasyon (III. sinir felci), travmatik midriyazis, farmakolojik midriyazis, Adie'nin tonik pupillasi ve akut glokom krizi bulunmaktadır. Unilateral miyozise yol açan durumlar arasında ise; sempatik denervasyon (Horner sendromu), farmakolojik miyozis ve iridosiklit bulunmaktadır. Bazı durumlarda, anizokori prezentasyonunda hangi pupillanın normal, hangisinin patolojik olduğunu anlamak güç olabilir. Anizokori ile başvuran hastalarda altta yatan patolojik süreci değerlendirmek için dikkatli bir nörolojik ve nörooftalmolojik muayene yapmak önemlidir. Biz, bu yazı ile, migren tipi baş ağrısına ek olarak epizodik anizokori şikâyeti ile başvuran bir olguyu sunmak ve altta yatan olası patofizyolojik süreci tartışmak istiyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Baş ağrısı, migren, anizokori, midriyazis, miyozis

## ABSTRACT

Migraine and pupillary dysfunction, the presentation of episodic anisocoria in a patient with migraine headache

Anisocoria is pupil's asymmetrical reaction to light. The etiology behind anisocoria is mostly due to disorders affecting the sympathetic and parasympathetic pathways. Possible etiologies for unilateral midriasis include parasympathetic denervation (CN III palsy), Adie's tonic pupil, traumatic and pharmacological mydriasis and acute glaucoma crises. The most common etiology that leads to unilateral miosis include sympathetic denervation (Horner syndrome), pharmacological miosis and iridocyclitis. It may not always be easy to evaluate anisocoria or the abnormal pupil. A careful neuro-ophthalmological exam and differential diagnosis is warranted in patients who present with anisocoria. In this article, we would like to present a patient with migraine headache and episodic anisocoria and further discuss the possible pathophysiology of this presentation.

**Key words:** Headache, migraine, anisocoria, mydriasis, miosis

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Nörolog Nilüfer Kale, Bakırköy Prof Dr Mazhar  
Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği,  
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-409-1515

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
kalenilufer@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
24 Ocak 2011 / January 24, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
31 Temmuz 2011 / July 31, 2011

## GİRİŞ

Anizokori, her iki gözbebeğinin (pupilla) birbirine eşit olmadığı ve altta yatan nörolojik patolojinin hızla değerlendirilmesini gerektiren bir durumdur. Patolojik anizokoriye yol açan nedenler, genellikle sempatik veya parasempatik inervasyonu ilgilendiren durumlar, tümör, unkal herniasyon ve anevrizmalardır (1). Işık refleksinin veya görme yollarının afferent bozuklukları pupilla büyüklüğünde değişikliğe yol açmazlar. Unilateral midriyazis nedenleri arasında, parasempatik denervasyon (III. sinir felci), travmatik midriyazis, farmakolojik midriyazis, Adie'nin tonik pupillasi, Pourfour de Petit sendromu ve akut glokom krizi bulunmaktadır (2). Unilateral miyozise yol açan durumlar arasında ise, sempatik denervasyon (Horner sendromu), farmakolojik miyozis ve iridosiklit bulunmaktadır. Bazı durumlarda, anizokori

prezentasyonunda hangi pupillanın normal, hangisinin patolojik olduğunu anlamak güç olabilir. Unilateral pupil midriyazisi, özellikle baş ağrısı ile birliktelik gösteriyorsa, bu vakalar, intrakraniyal patolojiler açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Fakat bazı hastalarda epizodik midriyazis, bu durumu açıklayabilecek nörolojik bir patoloji olmadan, migrenle beraber gözlenebilmekte ve benign bir klinik gidiş göstermektedir (3-7). Migren, sık gözlenen kronik multifaktöryel patofizyolojisi olan, tekrarlayan unilateral zonklayıcı baş ağrısı ve otonomik sinir sistemi etkilenimi ile karakterize bir hastalıktır. Migren hastalarında ek olarak, aura spektrumu içinde vizyon bozuklukları, görme alanı defisitleri ve nadiren pupil anormallikleri gözlenebilir (8). Migrenin patofizyolojisinde sempatik disfonksiyonun önemli yeri bulunmaktadır. Bu disfonksiyon sempatik ko-transmitterler arasındaki denge-sizlikten gelişmektedir. Özellikle, migren atağı sırasında

norepinefrin depolarında rölatif azalma, dopamin, prostaglandinler, adenosin trifosfat ve adenosin gibi diğer ko-transmitterlerin salınımında artış disfonksiyon gelişimine neden olmaktadır (9).

Biz, bu yazı ile, baş ağrısına ek olarak epizodik anizokori şikâyeti ile başvuran bir olguyu sunmak ve altta yatan olası patofizyolojik süreci tartışmak istiyoruz.

## OLGU SUNUMU

Dönem dönem sol göz bebeğinde sağla kıyaslandığında büyüme şikâyeti ile başvuran 26 yaşındaki kadın hasta, ileri tetkik ve tedavi amacıyla servisimize yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde; 9 yıldır frontal bölgede zonklayıcı, fotofobi, fonofobi ve bulantının eşlik ettiği, hareketle baş ağrısının kötüleştiği aurasız migren baş ağrısı öyküsü mevcuttu. Hastanın ayrıca, 2004 yılından itibaren 2 dakika süren epizotlar şeklinde tariflediği sol gözde bulanık görme şikâyeti vardı. Hasta, bulanık görme dönemlerinde, sağ gözle kıyaslandığında, sol göz bebeğinde büyüme gözlemlendiğini ifade etti. Hasta, birkaç bulanık görme epizodundan ortalama 6 saat sonra migren atağı geçirdiğini, ama her zaman bu iki şikâyetin beraber ortaya çıkmadığını ifade etti. Hastanın bu şikâyetleri göz hastalıkları bölümü tarafından değerlendirilmiş, ancak oftalmolojik açıdan bir patoloji gözlenmemişti. Bu dönem içinde, nöroloji tarafından değerlendirilen hastaya, profilaksi amaçlı antiepileptik tedavi (lamotrijin) başlanmıştı. Şikâyetleri devam eden hasta, ileri tetkik ve tedavi amacıyla nöroloji servisimize başvurmuştu.

Hastanın ileri tetkik amacıyla yapılan beyin manyetik rezonans görüntüleme (MR), beyin MR angiografi, beyin MR venografi değerlendirmelerinin normal sınırlarda olduğu saptandı. Hastanın rutin ve uyku EEG değerlendirmelerinde, patoloji gözlenmedi. Yağ baskılı kontrastlı orbita MR'ında, optik sinirleri etkileyen herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastanın nörolojik değerlendirmesi normal sınırlardaydı, nöro-oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği tam (20/20 OU), renk değerlendirmesi normal sınırlarda (İshihara 11/11 OU), pupiller izokorik, direkt ve indirekt ışık refleksi bilateral alınıyordu. Pitoz gözlenmedi, ekstra oküler göz hareketleri normaldi. Hastanın fundus değerlendirmesi normal sınırlarda idi. Gözlerin hiçbirinde ödem, atrofi ya da

hemoraji gözlenmedi. Hastanın rutin hematoloji, biyokimya, seroloji ve immünoloji değerlendirmeleri, B12, folat, TSH, T3, T4, karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda saptandı. Hastaya lomber ponksiyon yapılarak, beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlendirildi. BOS basıncı ve biyokimyası normaldi, BOS'ta hücre saptanmadı. Oligoklonal bant ve IgG indeksi normal sınırlar içinde gözlemlendi (Tablo 1). Anizokori epizotları migrenle ilişkili kabul edilerek, baş ağrısı için poliklinik takibi önerisi ile taburcu edildi. Hastaya baş ağrısı günlüğü verilerek, bu epizotların kaydı ve fotoğrafla dokümanite edilmesi istendi.

**Tablo 1: Hastanın Laboratuvar Değerlendirme Sonuçları**

ESR (mm/h): 10
Hemogram: 16
Hematokrit: 40
Folik asit (ng/ml): 2.08
B12 (ng/L): 350
<b>Beyin Omurilik Sıvı Değerlendirmesi</b>
RBC/mm <sup>3</sup> : (-)
WBC/mm <sup>3</sup> : (-)
Glukoz (mg/dl): 55
Protein (mg/dl): 20
Oligoklonal band: (-)
<b>İmmünojenik ve Serolojik Testler</b>
ANA: (-)
c-ANCA (IgG): (-)
p-ANCA (IgG): (-)
RF (iu/ml): 10
CRP (mg/dl): 0
ASO (i u/ml): 50
VDRL: (-)
RPR: (-)
Syphilis TPHA: (-)
Brucella antigen (-)
Fibrinogen (mg/dl): 300
<b>Elektrofizyolojik Değerlendirme</b>
VEP: Normal latens ve amplitüd OU

VEP: Visual Evoked Potential (Görsel Uyandırılmış Potansiyel)

## TARTIŞMA

Bu yazı ile anizokori ile başvuran bir hastaya yaklaşım algoritmasını tartışmayı hedefliyoruz. Anizokori, ayırıcı tanısı geniş bir spektrumu içerir. Özellikle başvuran hastada, bulgu gerilemiş ve kaybolmuşsa tanıya ulaşmak daha zor olabilmektedir. Tek taraflı midriyazis için olası tanılar arasında, Adie tonik pupili, farmakolojik midriyazis ya da sineşi gibi mekanik nedenler

bulunmaktadır. Eğer nöro-oftalmolojik değerlendirmede pupilin yakına bakışta yavaş ve tonik cevabı gözleniyorsa, pupil yavaş bir şekilde tekrar dilate oluyor, uzak yakın disosiasyonu ve dilüe edilmiş pilokarpın damlasına hipersensitivite gösteriyorsa, tanıda Adie pupiline yaklaşılr. Farmakolojik midriyazis (atropin, skopolamin) ayırıcı tanısında ise, göze %1 pilokarpın uygulamasından sonra, etkilenmiş gözde zayıf bir pupil konstriksiyonu gözlenmesi tanıya yönlendiricidir (10). Hastanın değerlendirilmesi sırasında, pupil asimetrisinin dışında, pitoz, oftalmopleji, 3. kraniyal sinir tutulumu, görme kaybı gibi olası diğer nöro-oftalmolojik bulgular sorgulanmalıdır. Ayırıcı tanı için kraniyal ve servikal MR görüntüleme, anjiyografi gibi nöro-görüntüleme metodlarına başvurulmasında fayda vardır. Hastaların eskiden çekilmiş fotoğrafları değerlendirilerek, geçmişte var olan bir anizokori varlığı yakalanmaya çalışılmalıdır. Anizokori muayenesinde pupiller, hem ışıқта hem de karanlıkta değerlendirilmeli, her iki pupildeki reaksiyon farkları kaydedilmelidir. Anizokori ışıқта artıyor, karanlıkta azalıyorsa patoloji büyük ihtimalle konstriktör bir defekt oluşturacak şekilde, iris sfinkter kasının defektif inervasyonuna (parasempatik) bağlıdır. Anizokori karanlıkta artıyor ve ışıқта azalma gösteriyorsa, bu durum iris dilatör kasının inervasyonunda (sempatik) bir patolojiye işaret eder. Sempatik defekt ve miyotik pupilin en sık nedeni Horner sendromudur. Okülosempatik denervasiyona bağlı gelişen pitoz ise, olgularda hafif düzeydedir. Fizyolojik anizokori ise, hem karanlık hem ışıқта gözlenir; ağrı, anksiyete gibi sempatik aktivitenin arttığı durumlarda artış göstererek Horner sendromunu taklit edebilir. Migren atakları sırasında fizyolojik anizokori tablosunda uzama saptanabilir. Ayırıcı tanıda olan bir diğer tablo, psikojen kökenli epizodik midriyazistir (11). Son derece nadir olan bu tabloda, hastaların %50'sinde epizottan önce uykusuzluk, sinirlilik hali, kişilik değişiklikleri ifade edilmiştir. Stres faktörlerinde azalma ile şikâyetlerin gerilemesi tanıya yönlendirici olmuştur. Patofizyolojik temelde, stresle otonomik sinir sistemin regülasyonunda bozukluk olduğu ileri sürülmüştür.

Bizim vakamızın takibi sırasında, nöro-oftalmolojik değerlendirmelerde anizokori saptanmadı, ek nörolojik bulgu gözlenmedi. Hastanın klinik bulguları ve normal nöro-görüntüleme sonuçları ışığı altında, 3. kraniyal sinir

felci, Horner sendromu gibi olası diğer patolojiler elimine edildi. Hastamızın özgeçmişinde var olan migren öyküsü, bizi anizokorinin migrenle ilişkisine yönlenirdi. Yapılan çalışmalarda, son derece nadir rastlanan bir tablo olsa da, epizodik anizokori ile primer baş ağrıının ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Epizodik anizokori, özellikle migrende geçici midriyazis ve küme baş ağrılarında geçici miyozis ile prezante olur. Migrenin kompleks olan patofizyolojisinde otonomik monoamin sistem fonksiyonunda bozulmanın rol alabileceği ileri sürülmüştür (12,13). Fakat bu etkilenimin kronik bir sempatik sinir sistemi problemi mi olduğu, ya da olası parasempatik etkileşimlerin katkısının olup olmadığı hala açıklık kazanmamıştır. Migrende ortaya çıkan otonomik sinir sistemi fonksiyon bozuklukları subklinik bile olsa, pupil anormalliklerine neden olabilmekte ve migren hastalarında gözlenebilmektedir. Migren etiopatolojisinde ileri sürülen bir diğer faktör, kortikal hipereksitabilitedir. Kortikal hipereksitabilite inhibisyon bozukluğuna yol açmaktadır. Kortikal inhibisyonunda azalma, Edinger-Westphal çekirdeğine kortikal projeksiyonların inhibisyonunu etkileyerek, migren hastalarında gözlenebilen pupil cevaplarına yol açabilmektedir. Migrende midriyazis, saatlerce sürebilen, baş ağrısı ile aynı tarafta, nörolojik olarak izole bir bulgu olarak gözlenebilir. Küme baş ağrısında ise pupil asimetrisinin nedeni Horner sendromudur; tekrarlayan ataklarla kalıcı bir duruma dönebilmektedir (14). Ek olarak, migreni olan genç kadın hastaların bir grubunda tekrarlayan izole anizokori epizotları da tanımlanmıştır. Bu epizodlar başağrısı ile beraber gözlenebildiği gibi, izole bir bulgu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Epizot sırasında sıklıkla görme şikâyeti, baş ve göz ağrısı, sıklıkla fotofobi gelişebilir. Bir grup hastada parasempatik sistem tutulumunu yansıtabilecek şekilde, yakın görme keskinliği ve akomodasyonda bozulma, ışıқта belirgin anizokori gözlenebilir. Bu bulguları açıklayan hipotez olarak, siliyer ganglionda gelişen dönüşümlü vazospazm ya da diğer dolaşım bozuklukları ileri sürülmüştür. Bir diğer hipotezde ise, fizyolojik anizokorinin uzaması ileri sürülmüştür. Bu epizotlar, nörolojik olarak izole olduğu sürece benign bir süreçtir.

Anizokori ile başvuran bir hastada gerekli nöro-oftalmolojik araştırma yapıldıktan sonra, olası ayırıcı tanılar arasında baş ağrısı ile ilişkili bir benign durum, hekim tarafından göz önünde tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Evans RW, Jacobson DM. Transient anisocoria in a migraineur. *Headache* 2003; 43:416-418.
2. Balaguer-Santamaria JA, Escofet-Soteras C, Chumbe-Soto G, Escibano-Subias J. Episodic benign unilateral mydriasis. Clinical case in a girl. *Rev Neurol* 2000; 31:743-745.
3. Hallett M, Cogan DG. Episodic unilateral mydriasis in otherwise normal patients. *Arch Ophthalmol* 1970; 84:130-136.
4. Edelson RN, Levy DE. Transient benign unilateral pupillary dilation in young adults. *Arch Neurol* 1974; 31:12-14.
5. Woods D, O'Connor PS, Fleming R. Episodic unilateral mydriasis and migraine. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:229-234.
6. Jacobson DM. Benign episodic unilateral mydriasis. Clinical characteristics. *Ophthalmology* 1995; 102:1623-1627.
7. Chadha V, Tey A, Kearns P. Benign episodic unilateral mydriasis. *Eye (Lond)* 2007; 21:118-119.
8. Deacon E, Harle DE, Evans BJ. The optometric correlates of migraine. *Ophthal Physiol Opt* 2004; 24:369-383.
9. Peroutka S. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache* 2004; 44:53-64.
10. American Academy of Ophthalmology. *Neuro-Ophthalmology*. 2008-2009, 260-269.
11. Roos J. Episodic anisocoria and anxiety. *Ophthalmology* 2008; 115:1262-1263.
12. Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 1993; 43 (Suppl.3):11-15.
13. Avnon Y, Nitzan M, Sprecher E, Rogowski Z, Yarnitsky D. Different patterns of parasympathetic activation in uni- and bilateral migraineurs. *Brain* 2003; 126:1660-1670.
14. Salvesen R, Bogucki A, Wysocka-Bakowska MM, Antonaci F, Fredriksen TA, Sjaastad O. Cluster headache pathogenesis: a pupillometric study. *Cephalalgia* 1987; 7:273-284.