



Tam Düzeltme İzlenen Bir Anti-NMDA Reseptör Ensefaliti Olgusu

A Case of Anti-NMDA Receptor Encephalitis with Full Recovery

İrmak Salt, Pelin Doğan Ak, Işıl Kalyoncu Aslan, Çisil İrem Özgenç Biçer, Eren Gözke

ÖZET

Anti-N-metil-D-aspartat reseptör ensefaliti otoimmün ensefalitler arasında en sık karşılaşılan tür olmasına rağmen, diğer nöropsikiyatrik hastalıklarla karşılaştırıldığında nadir görülen bir hastalıktır. Semptomatolojisi depresif belirtilerden dirençli nöbetlere kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsadığından ayırıcı tanı yapılırken mutlaka akla getirilmelidir. Çoğunlukla genç kadınlarda görüldüğü ve malignite, özellikle de over malignitele-riyle ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Katatoni ve psikozla ortaya çıkan bu ensefalit olgusu hem demogra-fik özellikleri açısından atipik olması yönüyle hem de tam iyileşme sağlanmış olması nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Anti-N-metil-D-aspartat reseptör ensefaliti; ensefaliti; katatoni; otoimmün ensefaliti; psikoz.

ABSTRACT

Anti N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis is the most common autoimmune encephalitis. However, when compared to the prevalences of other neuropsychiatric diseases, it is a rare condition. Since it may present with a wide range of symptoms from depression to drug-resistant seizures, it must be considered in a differential diagnosis. It should be kept in mind that anti NMDA encephalitis usually affects young women with malignant tumors, especially over tumors. We want to present this encephalitis case which presented with psychosis and catatonia, both in terms of the patient's demographical aspects and accomplishment of a full recovery.

Keywords: Anti N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis; autoimmune encephalitis; catatonia; encephalitis; psychosis.

Anti-N-metil-D-aspartat reseptör ensefaliti, yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorlar ile ortaya çıkan ensefalitler veya otoimmün ensefalitler arasında en sık karşılaşılan ensefalit türüdür. Buna rağmen toplam prevalansı bir milyonda birdir. Başlangıç semptomları olarak çoğunlukla grip benzeri müphem bulgular, zamanla eklenen davranış değişiklikleri ve epileptik aktivite ile karakterize olmakla birlikte geniş bir semptom yelpazesinde ortaya çıkabilir.^[1] Bu olgu sunumunda katatoni ve psikoz ile ortaya çıkması ve atipik seyretmesine rağmen tam dü-

zelme izlenen bir anti-NMDA reseptör ensefaliti olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Sağ el dominant olan, üniversite mezunu, 39 yaşında erkek hasta anksiyete, dini uğraşlarda artış, paranoid-persekütif hezeyanlar, görsel halüsinasyonlar ve katatoni benzeri ataklar nedeni ile değerlendirildi. Özgeçmişinde özellik saptanmadı. Düzenli ilaç kullanımı, sigara/alkol/madde/bitkisel madde kullanımı öyküsü yoktu. Soy-

T.C. Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Fatih Sultan
Mehmet Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Ana Bilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Salt I,
Doğan Ak P, Kalyoncu Aslan I,
Özgenç Biçer ÇI, Gözke E. Tam
Düzeltme İzlenen Bir An-
ti-NMDA Reseptör Ensefaliti
Olgusu. Bosphorus Med J
2021;8(1):47-9.

Received: 13.08.2020

Accepted: 05.11.2020

Correspondence:

Dr. Irmak Salt. T.C. Sağlık
Bilimleri Üniversitesi Fatih
Sultan Mehmet Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı,
İstanbul, Turkey

Phone:

+90 532 698 23 24

e-mail:

irmak.salt@gmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a
Creative Commons Attribution-
NonCommercial 4.0 International
License.

geçmişinde özellik bulunmadı. Öyküsünden ilk kez 2 ay önce yakınmalarının başladığı ve bu nedenle işinden çıkarıldığı öğrenildi. Hastanın dış merkez psikiyatri polikliniğine ayakta başvurduğu ve olanzapin 10 mg 1x1, ketiapin 125 mg 1x1, duloksetin 60 mg 1x1 ve lüzum halinde alprazolam 0.5 mg tedavisi düzenlendiği, ancak mevcut antipsikotik tedavi ile semptomlar gerilemediğinden dış merkez psikiyatri aciline başvurulduğu öğrenildi. Hastanın başvurusunda akut psikoz tanısıyla hastaneye yatışının yapıldığı öğrenildi. Yattığı psikiyatri kliniğinde haloperidol 10 mg intramüsküler 2 doz uygulanması sonrası gelişen ateş, terleme, rijidite ve ajitasyon nedeniyle nöroleptik malign sendrom düşünülerek hastanemize yönlendirilmesi üzerine hasta acil serviste değerlendirildi. Nörolojik muayenesinde bilinç açıktı, tekli emir alıyordu, oryante idi ancak konuşma akıcılığı yavaşlamıştı. Ense sertliği ve meningeal iritasyon bulgusuna saptanmadı. Pupiller izokorikti ve bilateral direkt ve indirekt ışık refleksi alındı. Kranial sinirlerin muayenesi doğaldı ve kas gücü tüm ekstremitelerde 5/5 idi. Her iki üst ekstremitede bilek ve dirsekte ++ dişi çark belirtisi saptandı, hasta bradimimikti. Taban cildi refleksleri bilateral fleksördü ve derin tendon refleksleri normoaktifti. Ateşi olmayan ve kreatinin kinaz değerinde belirgin artış olmayan hastada nöroleptik malign sendrom ön tanısından uzaklaşıldı. Takibi sırasında hastanın ailesi lomber ponksiyon (LP) yapılmasını kabul etmeyecek tedavi ret ile acilden ayrıldı. Takip olduğu psikiyatri kliniğine dönen hasta iki gün sonra tarafımıza tekrar konsülte edildiğinde LP için onam alındı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde protein 62 mg/dL olarak sonuçlanırken, 68 lökosit/mm³ (%95 lenfosit), 352 eritrosit/mm³ saptandı. Hasta nöroloji kliniğine yatırılarak menenjit /ensefalit ön tanısıyla intravenöz (iv) asiklovir 3x750 mg ve seftriakson 2x2 g başlandı. Kranial MRG'de (manyetik rezonans görüntüleme) özellik saptanmazken, elektroensefalografide (EEG) yaygın organizasyon bozukluğu saptandı. Yatışının 4. gününde antibiyoterapiye yanıt olmaması nedeniyle LP tekrarlandı. Kontrol BOS değerlerinde protein 42.9 mg/dL saptanırken, 72 lökosit/mm³ (%99 lenfosit) görüldü. BOS örneğinden otoimmün ensefalit paneli ve 14.3.3 proteini gönderildi. BOS'da hücre artışı olmasının yanında antiviral ve antibakteriyel tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle otoimmün ensefalit şüphesiyle 0.4 g/kg dozundan intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisine başlandı. IVIG öncesi muayenesinde hastanın gözleri spontan açıktı, kelime çıkışı yoktu, emir almıyordu ve yaygın katatoni tablosu mevcuttu. Üst ekstremitelerde belirgin rijidite saptanan hastanın tedavisine katatoni tablosu için lorezepam 3x1 eklendi. EEG takiplerinde nöbet

aktivitesi veya Herpes Simpleks Virus (HSV) ensefaliti düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmadı. Beş gün total 2 g/kg IVIG'den fayda görmeyen hastaya steroid başlanması düşünüldü. Enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile görüşülerek BOS kültürü ve HSV PCR'ı negatif olan hastanın asiklovir ve seftriakson tedavisi kesildi. Hastaya 1000 mg/gün dozunda metilprednizolon başlandı. Bu tedavinin 3. gününde gelen BOS otoimmün ensefalit panelinde anti-NMDA reseptör antikorları pozitif saptandı. Hasta steroid tedavisinden belirgin yarar gördü. Tedavinin 10. gününde yapılan nörolojik muayenesinde bilinç açıktı, koopere ve oryante idi. Konuşma akıcılığı bozulmuştu ve duraksayarak konuşmaktaydı. Bradimimik olduğu gözlenen hastanın kranial sinirleri intakttı, kas gücü tüm ekstremitelerde tamdı ve nörolojik muayenede rijidite saptanmadı. Tek başına mobilize olabiliyordu. Hastanın PET- BT'sinde malignite bulgusuna rastlanmadı. Hasta 64mg/gün oral metilprednizolon ile yatışının 29. gününde taburcu edildi. Poliklinikten takibine devam edilen ve nörolojik muayenesi normal hastanın takibinin 2. ayında prednizolon kesildi. Sekelsiz olarak iyileşen ve takibinin 2. senesinde olan hastanın 6 ayda bir tekrarlanan malignite taramasında özellik bulunmadı.

Tartışma

Anti-NMDA reseptör ensefaliti, yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorlar ile ortaya çıkan otoimmün ensefalit spektrumunda en sık karşılaşılan ensefalit türü olmakla birlikte toplumda oldukça nadir bir hastalıktır. İlk olarak 2007 yılında over teratomu olan genç kadınlarda tanımlanmıştır.^[1] Hastaların %80'i genç kadın hastalardan oluşmaktadır ve hastalık çoğunlukla malignite ile ilişkilidir.^[2]

Seyri çoğunlukla 4 aşamadan oluşur; prodromal dönem, psikotik dönem, cevapsızlık dönemi ve hiperkinetik/disotonomik dönem.^[3] Klinik tablo grip benzeri müphem semptomlarla başlayıp, progresif davranış değişiklikleri ve psikotik bulgulara doğru ilerler. Katatoni eşlik edebilir. Hiperkinetik ve disotonomik fazda ise epileptik aktivite, hipertermi, kardiyak aritmiler, kan basıncı düzensizlikleri ve hiperventilasyon görülebilir. Bazı vakalarda bu dönem komaya ilerleyip hastaların kaybedilmesine yol açabilir.

Görüntüleme olguların sadece %33'ünde bulgu verir. Prognostik değeri olan tek MR bulgusu ise serebellar atrofidir ve kötü prognozu gösterir. Bazı hastalarda PET-BT'de metabolik değişiklikler görülebilir ve en sık görüleni frontal ve temporal hipermetabolizmaya eşlik eden oksipital ve parietal hipometabolizmadır.^[4] BOS bulguları hastalığa spesifik

olmadığı gibi değerlerin normal olması hastalığı dışlamaz. Hastaların %50'sinde BOS'ta oligoklonal bant gösterilmiştir. Hastaların %90'ında EEG değişiklikleri izlenir ancak hastalığa özgü bulgu izlenme oranı oldukça düşüktür. Hastalığı düşündürülen tek EEG paterni ise jeneralize ritmik delta aktivitesinde süperempoze olmuş hızlı aktivitedir ve buna "extreme delta brush" paterni adı verilir.^[5]

Ayrıncı tanısında akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), nöromiyelitis optika (NMO), santral sinir sistemi vaskülitleri, nöropsikiyatrik lupus, anjiyosentrik lenfoma, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonunun nörolojik prezentasyonları, nörosifiliz, Creutzfeldt - Jakob Hastalığı, Human Herpesvirus - 6 ilişkili ensefalit ve nöroleptik malign sendrom yer almaktadır.

Hastalık için olası ve muhtemel tanı kriterleri tanımlanmış olup, bahsedilen kriterler bu tanının akla getirilmesi için önemlidir. Tanıyı kesin olarak destekleyen Anti-NMDA reseptör antikoru ise kandan veya BOS örneğinden çalışılabilmektedir. Serumdan bakıldığında %15 yanlış negatiflik olabileceği unutulmamalıdır. BOS'da yanlış negatiflik beklenmez ancak yanlış pozitiflik hem BOS hem serum örneklerinde görülebileceğinden önerilen her ikisinden de örnek gönderilmesidir. Anti-NMDA antikorularından IgG'nin pozitifliği ensefalit açısından anlamlıyken, IgM ve IgA pozitifliği ensefalit açısından klinik olarak anlam taşımaz.^[6]

Tedavide kortikosteroidler, IVIG, plazmaferez, rituksimab ve siklofosfamid kullanılabilir. Uygun tedavi ile iyileşme oranları %75'e kadar varırken, tedavisiz kaldığında fatal seyredilmektedir.^[7] Bu nedenle anti-NMDA reseptör ensefalitinin akla getirilmesi tanı ve tedavi aşamasında çok önemlidir.

Anti-NMDA reseptör ensefaliti çoğunlukla kadınlarda psikotik bozukluk olarak prezante olurken, erkeklerde bu durum nadirdir ve çoğunlukla parsiyel nöbet şeklinde kendisini gösterir.^[8] Her iki cinsiyette de çoğunlukla malignite ile ilişkili olduğundan literatürde 6 ayda bir malignite taraması yapılması önerilmektedir.

Sonuç

Bu sunumda akut psikoz ile ortaya çıkan ve erkek hastada malignite ile ilişkilendirilememiş bir otoimmün ensefalit tablosu sunularak, psikiyatrik hastalıklarda organik eti-

yolojinin dışlanması ve nörolojik hastalıklarda atipik prezentasyonlar olabileceğinin önemi vurgulanmak istenmiştir.^[9,10]

Açıklamalar

Bilgilendirilmiş onam: Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkıları: Konsept - I.S., I.K.A., P.D.A.; Dizayn - I.S., Ç.İ.Ö.B., P.D.A., I.K.A.; Denetim - E.G., P.D.A., I.K.A.; Meteryal - None; Veri toplama veya işleme - None; Analiz ve yorumlama - None; Literatür arama - Ç.İ.Ö.B., I.S.; Yazan - I.S.; Kritik revizyon - E.G., I.K.A., P.D.A.

Kaynaklar

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
2. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol* 2018;9:706.
3. Lee KW, Liou LM, Wu MN. Fulminant course in a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with bilateral ovarian teratomas: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0339.
4. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci* 2018;52:54-9.
5. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedrosa JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76:41-9.
6. Sühs KW, Wegner F, Skripuletz T, Trebst C, Tayeb SB, Raab P, et al. Heterogeneity of clinical features and corresponding antibodies in seven patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Exp Ther Med* 2015;10:1283-92.
7. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013;81:1058-63.
8. Viaccoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology* 2014;82:556-63.
9. Palakkuzhiyil N, Uvais NA, Moideen S, Shihabudheen P. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia in a middle aged male. *Asian J Psychiatr* 2018;35:26-7.
10. Gözke E, Akgün N, Aktan Z, Erdoğan Arı D, Taşdemir SS, Karip C, et al. A fatal case of anti-NMDA receptor encephalitis. *Boğaziçi Tıp Dergisi* 2015;2:108-12.