

Olgu Sunumu / Case Report

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2014.01

Akut Distoni ve Kaudat Çekirdek Tutulumu ile Seyreden Otoimmün Ensefalit: Olgu Sunumu

Autoimmune Encephalitis Presenting with Acute Dystonia and Caudate Nucleus Involvement: A Case Report

Ahmet Mithat TAVLI,¹ Nesrin HELVACI YILMAZ,¹ Didem TAŞKIN,¹ Lütfü HANOĞLU,¹ Yahya PAKSOY,² Cem ERDOĞAN,³ Burcu HIZARCI,³ Mehmet Yücel AĞARGÜN⁴

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Son yıllarda nonparaneoplastik otoimmün ensefalitler yüzey spesifik antijenlere karşı gelişen antikörlerin tanımlanmasından sonra üzerinde en çok çalışılan konulardan biri haline gelmiştir. Çoğu hastada medial temporal lob tutulumu ön planda olmasına rağmen, bazal gangliyon nadiren etkilenmektedir. Bu yazıda, kişilik değişikliği, distoni, epileptik nöbetler ve kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye kaudat çekirdek tutulumu ile seyreden, beyin omurilik sıvısında antikor saptayamadığımız ancak immünoterapi ile klinik bulgularında düzelme gözlenen 54 yaşında bir kadın hasta sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Otoimmün ensefalit; bazal gangliyon; immünoterapi.

In recent years, nonparaneoplastic autoimmune encephalitis has become one of the most studied topics after the identification of antibodies against surface specific antigens. In most patients, medial temporal lobe involvement is dominant, whereas basal ganglia are affected rarely. In this article, we report a 54-year-old female patient presenting with personality changes, dystonia, epileptic seizures, and caudate nucleus involvement on cranial magnetic resonance imaging, with no detected antibodies in cerebrospinal fluid; however, whose clinical findings improved with immunotherapy.

Keywords: Autoimmune encephalitis; basal ganglia; immunotherapy.

Ensefalit (beyin parankiminin enflamasyonu) nörolojik aciller içinde sık gördüğümüz klinik tablolardandır. Altta yatan en sık neden enfeksiyöz ajanlar (özellikle herpes simpleks virüs tip 1) olmakla birlikte son yıllarda yeni oto-

antikörlerin tanımlanmasıyla otoimmünitenin etyolojideki rolü tartışılmaktadır.^[1] Otoimmün ensefalitler, paraneoplastik (bilinen veya henüz tanısı konulmamış neoplazmların neden olduğu disimmün yanıt nedeni ile) ve nonparaneoplastik

İletişim adresi: / Correspondence: Dr. Nesrin Helvacı Yılmaz. İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, TEM Avrupa Otoyolu Göztepe Çıkışı No: 1, 34214 Bağcılar, İstanbul, Türkiye.

Tel: +90 532 - 685 13 90 e-posta (e-mail): drnesrin76@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 12 Şubat 2014 Kabul tarihi: / Accepted: 24 Haziran 2014

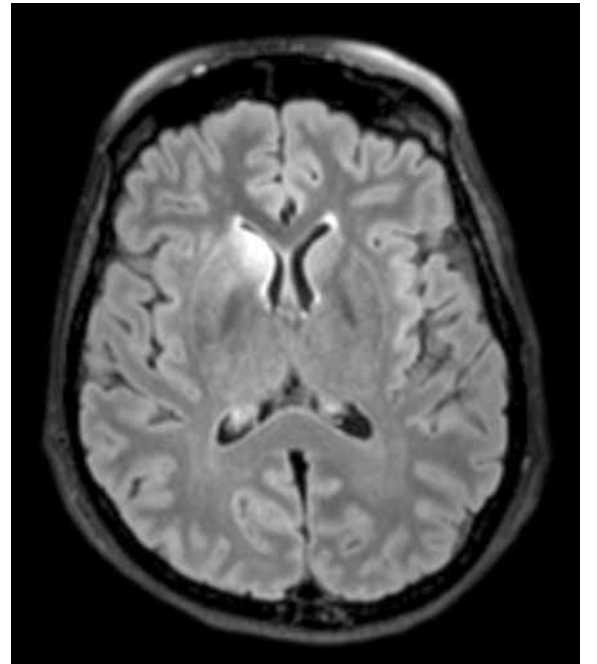
(spesifik nöronal reseptör kanallarına karşı gelişmiş antikörler nedeni ile) olarak iki gruba ayrılmaktadır.^[2] Otoimmün ensefalit klasik olarak hipokampus ve amigdala tutulumu ile kendini göstermekle birlikte temporal korteks, bazal gangliyonlar, hipotalamus, beyin sapı, frontal ve parietal korteks etkilenmesi de nadir değildir.^[3] Hastaların çoğunda bilinç durumunda akut kötüleşme, epileptik nöbet, kognitif bozukluk, ajitasyon, depresyon, psikoz gibi psikiyatrik semptomlar, distoni, parkinsonizm ve kore gibi hareket bozuklukları görülmektedir.^[2,4] Tedavide kanıtlanmış bir algoritma olmamakla birlikte intravenöz metilprednizolon tedavisinden sonra yüksek doz oral prednizolon, intravenöz immüno-globulin (IVIG) veya plazmaferez ilk seçenektir.^[4] Bu tedavi ile hastaların büyük bir kısmında semptomlar tama yakın düzelmektedir.^[1]

Bu yazıda, kişilik değişikliği, distoni, epileptik nöbetler ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kaudat çekirdek tutulumu ile seyreden, beyin omurilik sıvısında (BOS) antikör saptayamadığımız ancak immünoterapi ile klinik ve MRG bulgularında düzelmeye gözlenen bir hastayı sunmayı amaçladık.

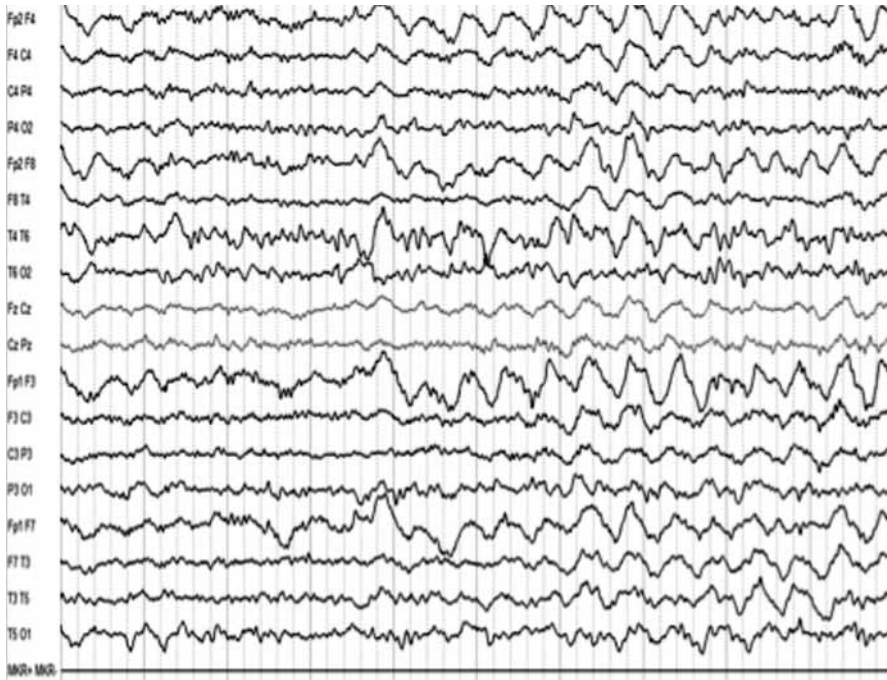
OLGU SUNUMU

Son 15 gündür ara ara çocuksu davranışlar, saçma konuşma, unutkanlık, sol bacakta kasılma ve yürüme güçlüğü yakınmaları olan 54 yaşında kadın hasta psikiyatri polikliniğinden kliniğimize yönlendirildi. Yapılan nörolojik muayenesinde apati hali vardı, yer ve zaman oryantasyonu bozuktu. Sol alt ekstremitesinde distonik postür olduğu gözlemlendi. Kraniyal MRG'sinde, sağ kaudat çekirdekte, lentiform çekirdek önünde ve singulat girusta hiperintens sinyal değişiklikleri izlendi (Şekil 1). Ayırıcı tanı amacı ile yaptığımız incelemede; tam kan sayımı, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, [serbest T₃, serbest T₄, tiroid stimulan hormon (TSH), antitiroid peroksidaz antikör (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-Tg)] sedimantasyon, C reaktif protein (CRP), vitamin B12 ve folik asit düzeyi normaldi. Serum bakır ve amonyak düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Hastanın ilk ölçülen serum sodyum düzeyi 132 mmol/litre idi. İki gün sonra yapılan tekrar ölçümde sodyum

düzeininin 136 mmol/litre olduğu görüldü. Enfeksiyon belirteçleri [herpes simpleks virüs immüno-globulin M (IgM) ve IgG, hepatit B'nin yüzey (Hbs) antijeni, anti-Hbs, anti hepatit C virüsü (anti-HCV), anti insan bağışıklık yetmezlik virüsü (anti-HIV), VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)] normaldi. Anti-gliadin IgM ve IgG düzeyleri normaldi. Elektroensefalografide (EEG) bifrontalde belirgin jeneralize yaygın yavaşlama tespit edildi (5-6 Hz teta dalgaları) (Şekil 2). Beyin omurilik sıvısında glukoz normal, protein hafif yüksekti (91 mg/dl). Hücre saptanmadı. Enfeksiyon belirteçleri (herpes simpleks virüs tip 1 ve 2 IgM ve IgG, Borrelia burgdorferi IgM ve IgG, VDRL, cryptococcus neoformans antijeni, tüberküloz kültürü) negatifti. Ayrıca BOS'de bakılan limbik ensefalit spesifik antikör paneli [anti-TPO, anti-Tg, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör-Ab, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksalepropionik asit reseptör (AMPA) reseptör-Ab, gama aminobütrik asit (GABA) reseptör-Ab, Voltaj kapılı potasyum kanalları (VGKC) ilişkili ab, LGII-Ab (leucine rich glioma inactivated 1), Caspr2-Ab (contactin-associated protein like 2) ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD-Ab)] negatifti.



Şekil 1. Sağ kaudat çekirdekte ve lentiform çekirdek başında FLAIR görüntülerde hiperintensite.

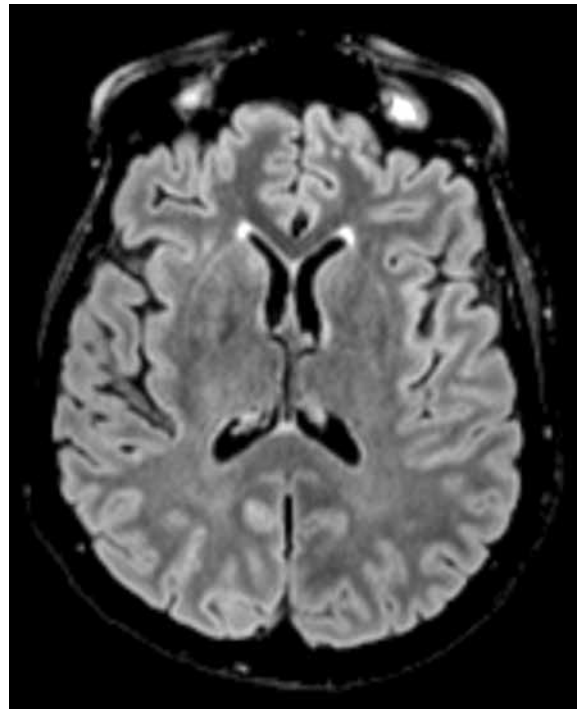


Şekil 2. Bifrontalde belirgin jeneralize yaygın yavaşlama (5-6 Hz teta dalgaları).

Kontrastlı toraks ve batin bilgisayarlı tomografisi (BT) normaldi. Klinik ve laboratuvar bulguları ışığında nonparaneoplastik otoimmün ensefalit tanısı konulan hastaya intravenöz 1000 mg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı. Takiplerinde 48 saat içinde üç kez jeneralize tonik klonik nöbeti olması nedeni ile levitirasetam 1500 mg/gün verildi. Hastada sürekli uyku hali vardı, gözlerini açmakta güçlük çekiyordu ve aşırı yemek yiyordu. Sol alt ekstremitesindeki distonik kasılma için tedaviye klonazepam 4 mg/gün eklendi. Beş gün içerisinde belirgin klinik düzelmeye gözlenen hastanın kontrol kraniyal MRG'sinde bazal gangliyonlarda gözlenen hiperintens lezyonlar %70 oranında küçülmüştü (Şekil 3). Kontrol EEG'sinde jeneralize 7-8 Hz teta dalgalarının hakim olduğu görüldü. Birinci haftanın sonunda distonik kasılmaları azaldı, uyku düzeni normale döndü ve nöbeti olmadı. İki hafta sonra hasta taburcu edilirken, kısa süreli distonik kasılmalar nedeni ile yürüme güçlüğü ve zaman zaman saatler süren anksiyete ve konfüzyon atakları vardı. Bir aylık klinik izlem sonucu hasta tama yakın düzeldi.

TARTIŞMA

Limbik ensefalit (LE) subakut gelişen hafıza kaybı, dezoryantasyon ve ajitasyonla kendini gösteren, epileptik nöbetlerin, halüsinasyonların



Şekil 3. Kontrol manyetik rezonans görüntülemesinde FLAIR görüntülerde daha önce izlenen sinyalin tama yakın şekilde düzeldiği gözlenmektedir.

ve uyku bozukluklarının eşlik ettiği medial temporal lob enflamasyonudur.^[1] Paraneoplastik nedenlere bağlı gelişen LE onkonöral antikorların (tümör tarafından salgılanan intraselüler nükleer veya sitoplazmik antijenlere karşı) varlığı tanı koymada yardımcıdır.^[4-6] Limbik ensefalit hastaları ile yapılmış çalışmalarda onkonöral antikorlardan anti-Hu ve anti-CV2 küçük hücreli akciğer kanserinde, anti-CV2 timomada ve anti-Ma2 testis ve akciğer kanserinde pozitif bulunmuştur.^[7] Bu hastaların immünoterapiye yanıtları ve prognozları kötüdür.^[8]

Limbik ensefalit hastalarının bir kısmında ekstraselüler nöronal yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorlar tanımlanmıştır. Voltaj kapılı potasyum kanallarına ve NMDA reseptörlerine karşı gelişen antikorlar LE hastalarının %64'ünde pozitifdir.^[6] Ayrıca LE tablosu görülen hastalarda LGII, Caspr2, AMPAR ve gama-aminobütrik asit B reseptör (GABABR) antijenlerine karşı gelişen antikorların da pozitif olabileceği gösterilmiştir.^[5] Bu hastaların bazıları nonparaneoplastik LE olmakla birlikte özellikle NMDA reseptör antikor pozitif olanlarda over teratomu saptanma ihtimali yüksektir.^[6,9] Bazı hastalarda ise tüm antikorlar negatif olabilir (seronegatif otoimmün ensefalit).^[10] Bu durumda yüksek antikor titresinin o anda düşmüş olabileceği veya serumun gerçekten negatif olduğu (henüz adı konmamış bir antikor) düşünülebilir.^[10] Son yıllarda seronegatif otoimmün ensefalitlerin hipokampal ve serebellar neuropilde eksprese edilen antijenlere karşı oluşan antikorlardan kaynaklanabileceği bildirilmiştir.^[11] Hastaların hemen hepsinde kraniyal MRG'de medial temporal lobda FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) veya T₂ ağırlıklı sekanslarda hiperintensite saptanmıştır ancak kraniyal MRG normal de olabilir.^[6,12] Yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorların pozitif olduğu hastalar immünoterapiye iyi yanıt vermektedir.^[13]

Otoimmün ensefalitlerde en sık medial temporal lob tutulumu olmakla birlikte son yıllarda bazal gangliyon etkilenmesi de bildirilmiştir.^[2,4,14] Bu klinik tabloda özellikle dopamin 2 (DR2) reseptörüne karşı gelişmiş antikorların pozitifliği vardır.^[4] Yapılan çalışmalarda DR2 pozitifliği sonucu gelişen bazal gangliyon ensefaliti

0.4-15 yaş arası çocuklarda görülmekte olup hareket bozuklukları (distoni, parkinsonizm, kore), psikiyatrik bulgular (ajitasyon, depresyon, psikoz, emosyonel labilite), ensefalopati, uyku bozuklukları ve mutizm ile kendini göstermektedir.^[14] Beyin omurilik sıvısında lenfositik pleositoz varken kraniyal MRG'de T₂ ağırlıklı sekanslarda bazal gangliyonlarda hiperintensite saptanmıştır. Bu hastalarda altta yatan tümör varlığı saptanmazken %25'inde klinik olarak ilk düzelmeden sonra relaps görülmektedir.^[4]

Literatürde yetişkinlerde bazal gangliyon tutulumu ile otoimmün ensefalit tanısı konulan az sayıda olgu bildirimleri vardır. Valenzuela ve ark.^[2] tarafından tedavi ve takip edilmiş olan 61 yaşında kadın hastanın kraniyal MRG'sinde kaudat çekirdek tutulumu bildirilmiştir. Hiponatremisi belirgin olan hastanın VGKC antikor pozitif çıkmıştır. Japonya'dan bildirilen 23 yaşında kadın hastanın iki taraflı bazal gangliyonlarında ve temporalde hiperintens lezyonlarının saptanması üzerine VGKC antikor pozitif bulunmuş ve immünoterapi ile dramatik klinik düzelmeye sağlanmıştır.^[15] Yine Japonya'dan bildirilen başka bir hastada (65 yaşında erkek) ise kraniyal MRG'de önce bazal gangliyonlarda, bir süre sonra gelişen relapsta hipokampus ve talamusta hiperintens lezyonlar görülmüştür.^[16] Hiponatremisi de olduğu belirtilen hastanın VGKC antikor pozitif bulunmuştur.

Otoimmün ensefalopati şüphesi olan tüm hastalara vakit kaybetmeden yoğun immünoterapi planlanmalıdır.^[17,18] Nonneoplastik hastalarda ilk seçenek steroidler ve IVIG/plazmaferez olmakla beraber çoğu zaman ek immünoterapi (rituksimab, mikofenolat ve siklofosfamid) gerekir.^[2,17]

Bizim hastamızda DR2 antikoruna bakılmamış olması bir eksiklik olmasına rağmen klinik seyir, kraniyal MRG bulguları, BOS protein yüksekliği, toraks ve batin BT'sinin normal oluşu, metilprednizolon tedavisi ile dramatik olarak düzelmesi (bakılabilen yüzey spesifik antikorları negatif olsa bile) tanının otoimmün nonparaneoplastik ensefalit olduğunu düşündürmüştür. Bu hastalarda immünoterapiye en kısa sürede başlanmalı, semptomatik

bulguların (nöbet, distoni, parkinsonizm gibi) tedavisi planlanmalı, nökslerin varlığı açısından yakın takip ve ileride kanser gelişimi açısından düzenli kontrolleri yapılmalıdır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wingfield T, McHugh C, Vas A, Richardson A, Wilkins E, Bonington A, et al. Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of the literature. *QJM* 2011;104:921-31.
2. Valenzuela RM, Patel P, Kattah JC. Autoimmune Encephalitis in Rural Central Illinois. In: *Tech Open Science/open minds*. Chapter 9. 2012. doi: 10.5772/48409.
3. Demaerel P, Van Dessel W, Van Paesschen W, Vandenberghe R, Van Laere K, et al. Autoimmune-mediated encephalitis. *Neuroradiology* 2011;53:837-51.
4. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci* 2014;21:722-30.
5. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-12.
6. Graus F, Saiz A, Lai M, Bruna J, López F, Sabater L, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology* 2008;71:930-6.
7. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40.
8. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-8.
9. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11-8.
10. Najjar S, Pearlman D, Devinsky O, Najjar A, Nadkarni S, Butler T, et al. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: case report and literature review. *Cogn Behav Neurol* 2013;26:36-49.
11. Tuzun E. Limbic Encephalitis Associated with Antibodies to Cell Membrane Antigens. *Archives of Neuropsychiatry* 2007;44:101-7.
12. Schmiedeskamp M, Cariga P, Ranta A. Anti-NMDA-receptor autoimmune encephalitis without neoplasm: a rare condition? *N Z Med J* 2010;123:67-71.
13. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord* 2012;27:935-46.
14. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* 2012;135:3453-68.
15. Hiraga A, Kuwabara S, Hayakawa S, Ito S, Arimura K, Kanai K, et al. Voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalitis with basal ganglia lesions. *Neurology* 2006;66:1780-1.
16. Fujimori J, Endo M, Irino S, Shiga Y, Shiraishi H, Motomura M, et al. A recalcitrant case of encephalitis with voltage-gated potassium channel antibodies. *Brain Nerve* 2010;62:1252-7. [Abstract]
17. Irani SR, Vincent A. Autoimmune encephalitis -- new awareness, challenging questions. *Discov Med* 2011;11:449-58.
18. Lino AM. Autoimmune encephalitis: the new hit at neurological parade. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:763-4.