

Psikotik Davranışlar ve İnsomninin Nadir Bir Sebebi: Anti-NMDA Reseptör Ensefaliti

Uncommon Cause of Psychotic Behavior and Insomnia: Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Case Report

Hande GAZETECİ TEKİN,^{a,b}
Sanem KESKİN YILMAZ,^{a,b}
Duygu GÜNER,^a
Gül SERDAROĞLU,^{a,b}
Hasan TEKGÜL,^{a,b}
Sarenur GÖKBEN^{a,b}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Nörolojisi BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 07.03.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 16.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hande GAZETECİ TEKİN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
gazetecihande@yahoo.com.tr

ÖZET Pediatrik literatürlerde Anti-N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefalitine karşı ilgi gittikçe artmakta ve buna bağlı olarak da klinik özellikleri zamanla daha iyi tanımlanmaktadır. Anti-NMDA reseptör ensefaliti, akut veya subakut başlangıçlı ekstrapiramidal, psikiyatrik ve epileptik semptomlar ile seyredebilmektedir. Çocukluk çağı ve adolesan yaş grubunda otoimmün ensefalitler içinde en sık görülen ensefalittir. Doğru ve zamanında tanı konulması tedavi seçiminde ve hastanın prognozunda kritik bir öneme sahiptir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda ve serumda saptanan anti-NMDA reseptörlerine karşı gelişen antikörlerin saptanması ile tanı konulur. Kranial görüntülemeler ve elektroensefalografi bulguları tanı için spesifik özellikler taşımamakta, ancak tanıyı desteklemektedir. Çalışmamızda, beş yaşında istemsiz hareketler, insomni, psikotik semptomlar ve nöbetler ile başvuran paraneoplastik olmayan anti-NMDA reseptör ensefaliti tanılı olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anti-N-metil-D-aspartat reseptör ensefaliti; diskineziler; uyku başlatma ve sürdürme bozuklukları

ABSTRACT Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis has been raising increasing interest in pediatric literature, and its clinical features have been progressively better defined. Anti-NMDA receptor encephalitis is characterized by acute or sub-acute onset encephalopathy with extrapyramidal, psychiatric, and epileptic manifestations. The encephalitis has become a leading cause of autoimmune encephalitis in children and adolescents. Accurate and timely diagnosis is critical to selection of treatments, and optimal patient outcomes. Diagnosis is confirmed by positive antibodies to NMDA receptor in cerebrospinal fluid and serum. Brain imaging and electroencephalographic findings are not specific, they only support the suspected diagnosis. Herein we report on a 5-year-old boy with non-paraneoplastic anti-NMDA receptor (NMDAR) encephalitis, who presented with psychotic symptoms, insomnia and involuntary movement following a seizure.

Key Words: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; dyskinesias; sleep initiation and maintenance disorders

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2014;23(2):100-4

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü, sırasıyla glisin ve glutamata bağlanan NR1 ve NR2 adlı iki alt birime sahiptir.¹ Her iki nörotransmitter de eksitator özellik taşır. Reseptörlerin aşırı aktivasyonunda epilepsi, demans, inme benzeri semptomlar gözlenirken, bu reseptörlerin az çalışmasında ise şizofrenide ortaya çıkan semptomlar görülür.¹⁻³

NMDA reseptörüne karşı oluşan antikör ile meydana gelen ensefalit günümüzde iyi tanımlanmış olmasına rağmen, çocuklarda hâlen en fazla

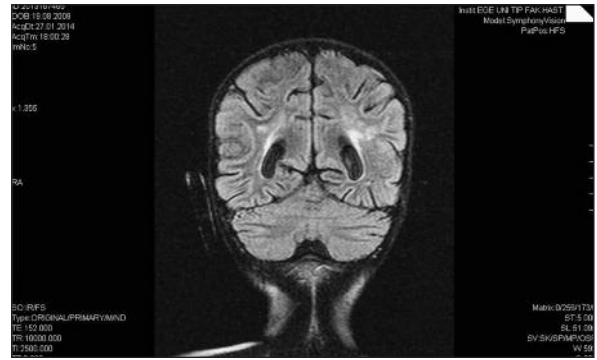
gözden kaçırılan ensefalit sebebidir. Anti-NMDAR ensefalitlerinin %35-40'ını çocuk hastalar oluşturmaktadır.² Sebebi bilinmeyen ensefalitlerde %50'ye varan sıklıkta bildirilmektedir.³ Klinik bulgular nöropsikiyatrik semptomlar, hareket bozuklukları, nöbetler, otonomik disfonksiyon, insomni, konuşma bozuklukları gibi çok değişkendir. Tedaviye erken başlanılmasına olumlu yanıt ile hastalığın tanınması daha da önem kazanmaktadır.¹⁻⁵ Hastaların $\frac{3}{4}$ 'ü erken dönemde tanınmamakta ve psikiyatri bölümlerine yönlendirilmektedir.⁶

Çalışmamızda, anti-NMDA reseptör ensefaliti tanımlı beş yaşında bir olgu izlem ve bulgularıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Mental-motor gelişimi normal beş yaşında erkek hasta subfebril ateş ve jeneralize tonik-klonik nöbet ile dış merkeze başvurmuş. Bu birim tarafından izlenirken nöbetinin tekrarlaması üzerine komplike febril konvülsiyon olarak değerlendirilip hastaneye yatırılmış. Üç gün izlem sonrası taburcu edilen hastanın, taburcu olduğu gecedan başlayarak yaklaşık 56 saatlik insomni nedeniyle psikiyatri bölümüne yönlendirildiği, hidrokizin başladığı, ancak ilaca rağmen hâlen uykusuzluğun devamı, anlamsız kelimelerle konuşma, halüsinasyonlar ve özellikle orolinguafasyal olmak üzere jeneralize diskinezisinin başlaması üzerine ensefalit ön tanısı ile tekrar hastaneye yatışının olduğu öğrenildi. Yatışının ikinci gününde jeneralize diskinezisinin artması, nöbetlerin sıklaşması ve genel durumun bozulması üzerine hastanemiz yoğun bakım ünitesine sevk edilen hastanın; fizik muayenesinde modifiye Gloskow koma skoru 9, modifiye Ashworth skalasına göre üst ekstiremitede 2, alt ekstiremitede +1 olan spatistite skorları ve jeneralize diskinezisi olduğu görüldü. Öz ve soygeçmişinde özellik yoktu.

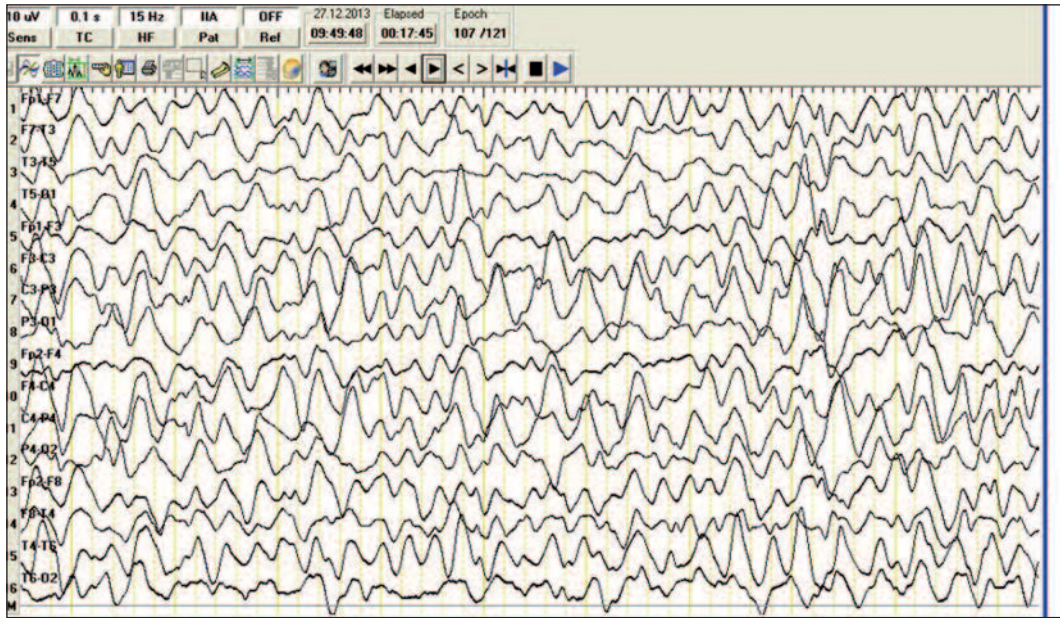
Tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve diğer biyokimyasal değerleri normaldi. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde T2 koronal kesitlerde beyaz cevherde görülen hiperintens alanlar mevcuttu (Şekil 1). Elektroensefalogram (EEG)'inde ise difüz yavaş dalgalardan



ŞEKİL 1: Periventriküler bölgede dağınık hiperintensite.

oluşan ensefalopati ile uyumlu görünüm kayıt edildi (Şekil 2). Sevk edilmeden önceki serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasal, ve mikrobiyolojik incelemeleri normal saptandığı öğrenildi. BOS serolojik incelemesinde ise herpes simpleks virüs (HSV), enterovirüs, *Mycoplasma pneumoniae* araştırılmış, ancak negatif bulunmuş. BOS ve plazma incelemesinde antinöronal antikörlerden Anti-NMDAR antikorunun pozitif saptanması üzerine hasta Anti-NMDAR ensefaliti olarak değerlendirilip, beş gün boyunca 1 g/gün metilprednizolon ve iki gün boyunca 1 g/kg/gün intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavileri aldı. Kortikosteroid tedavisi 1 mg/kg/gün ve üç haftada bir 1 g/kg/gün IVIG olacak şekilde idame tedavisi devam edildi. Levetiresetam ile nöbetleri kontrol altına alındı. Spastik tetraparazisi için fizik tedavi programına alınan hastaya baklofen tedavisi de başlandı ve spatistite skorlarında üst ekstiremitede 2'den +1'e, alt ekstiremitede ise +1'den 1'e gerilediği görüldü.

Hareket bozukluğu esnasında çekilen video-EEG kaydında bu hareketlere eşlik eden epileptik bir bozukluk saptanmadı. Hasta, izleminin 20. gününde göz teması kurmaya ve ses çıkarmaya başladı. İlerleyen günlerde hiçbir kazanımı olmaması üzerine tedavinin altıncı haftasında ikinci basamak tedavi olan siklofosamid ve rituksimab tedavileri verilmek istenildi, ancak aile muhtemel yan etkiler dolayısı ile tedaviyi kabul etmedi. Kliniğimizde hâlen izlenmekte olan hastanın ara ara orofasyalingual ve tüm ekstiremitelerde belirgin jeneralize diskinetik hareketleri devam etmektedir. Tedavi



ŞEKİL 2: EEG'de yaygın yavaş dalga hakimiyeti.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/pediatric-dergisi/1300-0381/>)

başlangıcının yaklaşık iki ay sonrasında kraniyal MRG'sinde ılımlı kortikal atrofi geliştiği görüldü (Şekil 3).

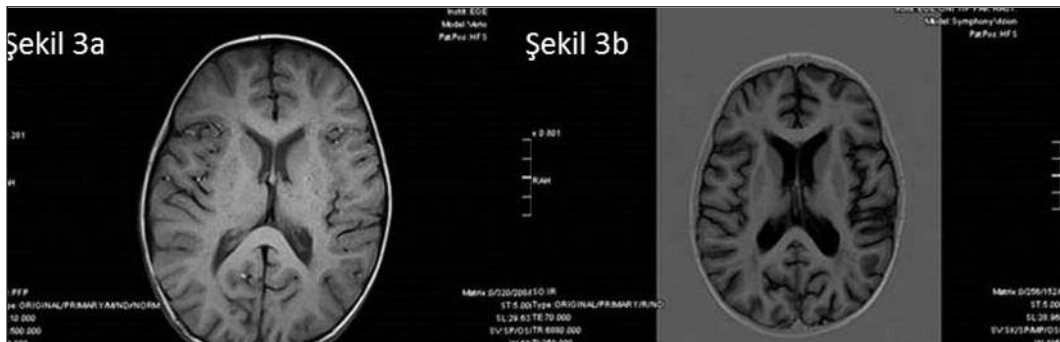
TARTIŞMA

İlk kez 2000'li yıllarda olgu sunumları şeklinde yayımlanmaya başlayan Anti-NMDAR ensefaliti yayınları günümüzde geniş hasta serilerinden oluşan özgün araştırmalar şeklinde sunulmaktadır.^{1,3,7,8} Kısa zamanda konuyla ilgili bu kadar çok araştırma olması, sebebi saptanamayan ensefalitlerin yarısının anti-NMDAR ensefaliti olabileceğinin gösterilmiş olmasındandır.⁹ HSV, varisella zoster ve Batı

Nil virüsleri ile karşılaştırıldığında sıklığın dört kat fazla olduğu saptanmıştır.¹⁰

Hastaların %80'i kadın ve en sık 18-30 yaş arası etkilenme gösterilmiştir. Çocuk yaş grubunda kız cinsiyet baskınlığı mevcut olup, yaş ilerledikçe tümör görülme olasılığı %50'lere kadar artmaktadır.³ Erkeklerde ise tümör birlikteliği %5 civarında olup, testis teratomu şeklindedir.^{3,6} Bizim hastamız beş yaşında erkek idi. Ultrasonografik incelemelerinde testis teratomu bulunmadı.

Patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, otoimmünite suçlanmaktadır. Anti-NMDAR'nin iki alt-birimi, NR1 ve NR2 reseptörleridir.⁴ Bu reseptörler



ŞEKİL 3: a. Aralık 2013 tarihine ait Kraniyal MRG. b. Şubat 2014 tarihine ait kraniyal MRG.

beyin dışında da birçok organda yaygın şekilde bulunur. Bu organların otoimmün etkilenmelerinde reseptörlerin tetiklenmesine bağlı ensefalite yol açabileceği düşünülmektedir.⁵ HSV sonrası %30 hastada anti-NMDAR ensefaliti geliştiğini bildiren literatür kaynakları da bulunmaktadır.¹¹

Hastalık olguların %70'inde grip benzeri prodromal semptomlarla başlar, yaklaşık bir hafta içinde insomni, şizofreni benzeri semptomlar, kognitif azalma, emosyonel labilitenin eşlik ettiği psikotik faza girerler. Sonrasında ise cevapsızlık fazı olan katotonik durum, distonik postür ve izleyen süreçte hiperkinetik faz olarak tanımlanan; nöbetler, otonomik düzensizlik, özellikle orolingüofasyal diskinezinin belirgin olduğu faz gözlenir. Bu dönemde jeneralize diskinetik hareketler, bilinç bozukluğu ve santral apneler de izlenir.¹⁻⁶ Hastamızda da öncesinde subfebril ateş yüksekliği ve viral enfeksiyon benzeri prodromal bulgular vardı. İzleyen dönemde ise psikiyatrik bulgular ve hareket bozuklukları gelişti. Çocukluk çağında anti-NMDAR ensefalitinde en sık görülenler arasında, davranış ve hareket bozuklukları (%90-100), nöbet (%70-80), konuşma bozuklukları (%70-80) izlenmektedir. Diğer bulgular arasında hafıza kayıpları ve bilinç kaybı (%60), otonomik instabilite (%30-40), santral hipoventilasyon, hemiparezi, ataksi (%10) bulunmaktadır.¹⁻³

Laboratuvar bulgularında BOS ya da serumda anti-NMDAR antikorunun gösterilmesi tanı koydurucudur. BOS'ta ılımlı pleositoz, hastaların çoğunda görülürken, protein artışı da görülebilir.^{2,4} Bizim hastamızda pleositoz ve protein artışı yoktu. EEG bulgularının normale dönmesi genelde beş-altı ayı bulmaktadır.¹² Hastamızın EEG'lerinde difüz yavaş dalgaların hakim olduğu, ancak sonrasında yerini frontal bölgeden yer alan keskin dalga deşarjlarının olduğu normal zemin ritminin görüldüğü bir EEG'ye bırakmıştır. Çocuklarda tanı anında kraniyal MRG olguların %55'inde anormal olmasına karşın, spesifik bir tutulum yeri göstermemektedir.¹ Ancak genellikle T2 kesitlerde hipokampal ve mesial temporal bölgelerde sinyal artışı

şeklinde. İlk görüntülemelerde anormallik olmasa da ilerleyen dönemde genellikle temporal bölgede daha belirgin olan difüz atrofi görülür. Hastamızda da beyin görüntülemesinde beyaz cevherde T2 kesitlerde sinyal artışı ve ileriki dönemlerde belirgin kortikal atrofi saptanmıştır.

Tedavi hâlen tartışmalıdır ve algoritim oluşturulamamıştır. Çok sayıda hasta içeren literatürlere bakıldığında, tedavide birinci basamak olarak tanımlanan steroid ve/veya IVIG yine bunlara ek olarak plazmaferez uygulanabilir. Birinci basamak tedavi, çeşitli çalışmalarda %45-70 arası başarı göstermiştir. Tedavi başarısızlığında ise ikinci basamak tedavide siklofosfamid ve rituksimab kullanılmaktadır; bu basamak ise %10-15 oranında ek başarı getirmektedir. İkinci basamak tedavi uygulanan hastalarda, bir yıl boyunca azatiopirin, steroid ya da siklofosfamid ile idame önerilmektedir.^{1,3,6}

Relapslar en erken üç ay içinde olmak üzere %10-15 sıklıkta görülmektedir. Ölüm oranı %4 olarak bildirilmiştir ve hastaların hepsinde öğrenme güçlüğü, yakın hafıza sorunları olurken %30'unda epilepsi ve %25'inde motor kayıplar gözlenmektedir. İlk başvuru anında hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmaması ve erken tedaviye başlanması iyi prognostik faktörlerdir. Hastamızda hareket bozuklukları, motor defisit ve nöbetler hâlen devam etmektedir ancak önerilen ikinci basamak tedavinin reddedilmesi üzerine hastaya steroid ve IVIG tedavilerinin idamesi ile devam edilmektedir.¹⁻⁶ Hastalar olası tümör birlikteliği açısından altı ay-bir yıl aralarla tetkik edilmeli, tümör saptanan olguda total çıkarım denenmelidir. Hastamız bu yönden Doppler ultrasonografi ile testis ve batin tetkikleri ek olarak toraks görüntülemesi ile tetkik edilmiş, tümöre rastlanılmamıştır.

Anti-NMDAR ensefaliti, erken tedavi ile iyi cevap alınabilen, sanıldığından sık görülen bir hastalıktır. Özellikle çocukluk yaş grubunda ani gelişen hareket bozuklukları, psikiyatrik belirtileri olan hastalarda akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. 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(12):1091-8.
2. 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(1):11-8.
3. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Aramangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(2):157-65.
4. Iizuka T, Sakai F. [Anti-nMDA receptor encephalitis--clinical manifestations and pathophysiology]. *Brain Nerve* 2008;60(9):1047-60.
5. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133(Pt 6):1655-67.
6. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10(1):63-74.
7. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58(4):594-604.
8. Rosenbaum T, Gärtner J, Körholz D, Janssen G, Schneider D, Engelbrecht V, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis in two teenage girls. *Neuropediatrics* 1998;29(3):159-62.
9. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis sur-
passes that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):899-904.
10. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(12):1421-9.
11. Prüss H, Finke C, Hölzle M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2012;72(6):902-11.
12. Nosadini M, Boniver C, Zuliani L, de Palma L, Cainelli E, Battistella PA, et al. Longitudinal electroencephalographic (EEG) findings in pediatric anti-N-Methyl-d-Aspartate (Anti-NMDA) receptor encephalitis: The Padua experience. *J Child Neurol* 2014. Doi 10.1177/0883073813515947