Olgu Sunumu/*Case Report*

DOI: 10.5578/ced.68310 • *J Pediatr Inf 2019;13(3):161-163*

Akut Psikoz Bulguları ile Başvuran Anti-NMDA Reseptör Ensefalitli Bir Olgu Sunumu

Anti-NMDA Receptor Encephalitis Presenting with Acute Psychosis

Tamer Çelik[1], Ulaş Özdemir[1], Orkun Tolunay[1], Can Celiloğlu[1], Asena Sucu[1]

[1] *Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye*

Makale atıfı: Çelik T, Özdemir U, Tolunay O, Celiloğlu C, Sucu A. Akut psikoz bulguları ile başvuran anti-NMDA reseptör ensefalitli bir olgu sunumu. J Pediatr Inf 2019;13(3):161-163.

Öz

Günümüzde tetkik imkanlarının çoğalması ve klinisyenlerin konuya dair farkındalığının artması ile otoimmün ensefalit hastaları daha sık tanı alabilmektedir. Anti-N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti, çocukluk çağında en sık görülen otoimmün ensefalit tipidir. Hastalığa erken dönemde tanı konulması, prognoza önemli oranda katkı sağlamaktadır. Beyin omurilik sıvısında ve serumda saptanan anti-NMDA reseptörlerine karşı gelişen antikorların saptanması ile tanı konulmakta, santral sinir sistemi görüntülemeleri ve elektroensefalografi (EEG) bulguları hastalığa özgün olmayıp, tanıda destekleyici özellik arz edebilmektedir. Ateş, psikotik semptomlar, bilinç kaybı ile başvuran ve anti-NMDA reseptör ensefaliti tanısı alan 15 yaşındaki kız olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anti-NMDA reseptör ensefaliti, çocuk, otoimmün hastalık

Abstract

Autoimmune encephalitis cases are diagnosed more frequently with the increase in the number of investigative facilities and the raising awareness of clinicians. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is the most common type of autoimmune encephalitis in childhood. Early diagnosis of the disease contributes significantly to prognosis. Diagnosis is made by detecting antibodies against anti-NMDA receptors in the cerebrospinal fluid (CSF) and serum. Central nervous system imaging and electroencephalography (EEG) findings are not specific to the disease and may have supportive role in diagnosis. Herein, we report a 15 year-old-girl who presented with fever, psychotic symptoms and unconsciousness and was diagnosed with anti-NMDA receptor encephalitis.

Keywords: Anti-NMDA receptor encephalitis, child, autoimmune disease

Giriş

Otoimmün ensefalit nöronal antijenlere karşı immün yanıt sonucu oluşan, bilişsel, davranışsal bozukluklar ve epileptik atakların görülebildiği bir hastalıktır. Çocuklarda ensefalit etiyolojisinde önemli bir alt gruptur. Anti-NMDA reseptör ensefaliti, otoimmün ensefalitlerden en sık tanı konulanıdır. Literatürde, hastalığın farklı klinik başvuru şekillerinin ortaya konulması ve çeşitlenen tetkik imkanları ile gerek otoimmün ensefalitlerin diğer tipleri, gerekse de anti-NMDA reseptör ensefalitlerinin artan oranlarda tanı alabildiği görülmektedir. Bu yazıda, psikiyatrik semptomlar ve toksin maruziyeti düşündüren başvuru tablosu sonrası anti-NMDA reseptör ensefaliti tanısı konulan adolesan kız olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan 15 yaşındaki kız çocuğunun iki hafta önce aniden vücutta kasılmaları, uyuşmaları ve anlamsız konuşmaları başlamış. Sinir krizi geçirdiği düşü-

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Can Celiloğlu

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adana-Türkiye

E-mail: canceliloglu@yahoo.com

Geliş Tarihi: 09.02.2019 **Kabul Tarihi:** 28.05.2019

©Telif Hakkı 2019 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

nülerek başvurulan psikiyatri bölümünde ilaç tedavileri başlanmış. Sonrasında kasılmaları daha da artan hasta başvurdukları devlet hastanesine yatırılmış, bu dönemde ateşleri de görülen olguda organik etiyoloji araştırılması amacıyla hastanemize sevk edilmiş. Başvuru esnasında, genel durumunun kötü, bilinci kapalı olması dolayısı ile hasta meningoensefalit ön tanısı ile çocuk yoğun bakıma yatırıldı. Hastanın ilk muayenesinde vücut sıcaklığı: 37°C, nabız: 90 atım/dk, solunum sayısı: 26/dk, oda havası solurken cilt altı oksijen satürasyonu: %92 idi. Fizik incelemesinde şuur kapalı, spontan solunumu olan, ağrılı uyaran ile göz açma yanıtı olmayan, ağrılı uyarana anlamsız seslerle yanıtı olan ve yalanma tarzında hareketleri mevcut olan hasta ağır ensefalopati tablosunda olarak değerlendirildi. Hastanın beyin tomografi, difüzyon manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde patoloji tespit edilmedi. Hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde glukoz: 73 mg/dL, protein: 14 mg/dL, idi. BOS mikroskopisinde hücre görülmedi. BOS kültüründe üreme saptanmadı. BOS'ta Herpes Simplex virüs (HSV) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tetkikleri ve serumda brusella aglütinasyonu, HSV immünglobülin M (IgM), Mycoplasma IgM, Epstein-Barr Virüs antikorları, Cytomegalovirus (CMV) IgM, Toxoplazma IgM, Rubella IgM tetkikleri istenerek hastaya intravenöz asiklovir, seftriakson ve klaritromisin tedavileri başlandı. BOS HSV PCR tetkiki negatif, serum brusella aglutinasyonu, HSV IgM, Mycoplasma IgM, EBV VCA-IgM, CMV IgM, Toxoplasma IgM, Rubella IgM tetkikleri negatif saptandı. EEG'de saptanan yaşa göre yavaşlama ensefalit ile uyumlu olarak değerlendirildi. Takibinde generalize tonik klonik konvülziyonları olan hastaya antikonvülzan olarak levetirasetam başlandı. Koreatetiform hareketleri olan hastanın tedavisine haloperidol eklendi.

Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde; şikayetlerin başlamasından hemen önce yanında ailesi yokken şehir dışında bir arkadaşına seyahat ettiği, seyahat dönüşü akşamları baş ağrısı ve kusma şikayetleri ve anlamsız konuşmaları olduğu öğrenildi. Anamnezinde öğrenilen özel sebepler ile evi terk ettiği düşünülen olan hastada toksikolojik incelemeler yapıldı, herhangi bir patolojik maddeye rastlanmadı. Takibinde çekilen beyin MR görüntülemesinde patolojiye rastlanmadı. BOS ve serumda yapılan mikrobiyolojik incelemelerinde patoloji saptanmayan ve ampirik anbitiyotik tedavisi ile kliniğinde belirgin düzelme görülmeyen olguda etiyolojiye yönelik olarak; amonyak, tiroit otoantikorları, otoimmüniteye yönelik serum antinükleer antikor, anti-deoksiribonükleik asit antikor, çölyak hastalığı serolojisi, kompleman 3 ve 4 değerleri alındı ve anılan bu tetkiklerde patoloji saptanmadı. Olgudan alınan BOS NMDA reseptör antikoru pozitif saptandı. Hastada, olası paraneoplastik sendrom açısından serum alfa-feto protein, kanser antijeni (CA) 15-3, CA 19-9, karsinoembriyonik antijen, batın ve pelvik ultrasonografi, toraks tomografisini içeren malignite taramaları yapıldı. Onkolojik belirteçler ve radyolojik incelemeleri ile maligniteden uzaklaşılan hastaya intravenöz immünglobulin (İVİG), tedaviye beklenen cevap alınamayınca ardından pulse steroid tedavisi verildi. Takiplerinde nörolojik muayenesinde belirgin düzelme görülmeyen olguya plazmaferez uygulandı. Olgunun yoğun bakım izlemi esnasında hipoventilasyon nedeniyle 2 hafta süresince mekanik ventilatör gereksinimi oldu. Plazmaferez sonrası İVİG ve pulse steroid tedavileri tekrarlanan hastanın bilinci 2. ay sonunda açılmaya başladı. Bu noktadan sonra iyileşme süreci hızlanan hasta, yatışının 3. ayında nörolojik muayenesi normalken, ayaktan takipleri planlanarak taburcu edildi.

Tartışma

Ensefalit etiyolojisinde otoimmünitenin rolü son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır (1). Yeni gelişen dirençli status epileptikus olgularının etiyolojisinde kriptojenik (%52) gruptan sonra en sık olarak otoimmün ensefalit (%19) saptanmıştır (2). Çocuklukta otoimmün ensefalitler arasında Anti-NMDA reseptör ensefaliti en sık tanı konulanıdır (3,4). Amerika'da yapılan 761 ensefalit olgusunun etiyolojik incelemesini içeren çalışmada anti-NMDA pozitifliği, tek tek diğer tüm mikrobiyolojik etmenlerden (enterovirüsler, herpes virüs vb.) daha yüksek oranda saptanmıştır (5).

Anti-NMDA reseptör ensefalitinde patoloji temel olarak beyinde bulunan NMDA reseptörüne bağlanan patolojik otoantikor mevcudiyetidir (6). İlk kez 2007 yılında over teratomu ile ilişkili bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (7). Konuya dair çalışmalar arttıkça altta yatan herhangi bir malignite olmaksızın da anti-NMDA reseptör ensefaliti gelişebildiği ayrıca herpes virüs ensefaliti geçiren kimi olgularda NMDA reseptör pozitifliği saptanabileceği bildirilmiştir (8,9). Hastamızın öyküsünde geçirilmiş herpes ensefaliti öyküsü yoktu. Otoimmün ensefalit şüpheli olgular değerlendirilirken bu hususlar akılda tutulmalıdır.

Anti-NMDA reseptör ensefaliti olgularının %40'ının çocuk yaş grubunda saptandığı bildirilmiştir (5). Anti-NMDA reseptör ensefaliti tablosunda; baş ağrısı, ateş, grip benzeri tablo ile başlayan sürece günler içerisinde anksiyete, ajitasyon, halüsinasyon içeren psikiyatrik semptomlar, uyku bozukluğu, hafıza kaybı, nöbet, bilinç seviyesinde gerileme, stupor, diskineziler, otonom sinir sistemi bulguları (hipertermi, taşikardi, bradikardi) hipoventilasyon eşlik edebilmektedir (10). Anti-NMDA reseptör ensefalitinde erişkin çağa yakın adolesanlarda ve erişkinlerde psikiyatrik semptomların, çocuklarda ise havale ve diskinezi gibi nörolojik tablonun ön planda olabileceği bildirilmiştir (11).

Hastada beyin MR görüntülemesinde patoloji izlenmemesi, EEG'nin HSV ensefaliti ile uyumlu olmaması, BOS HSV PCR tetkikin negatif olması HSV ensefalitinden uzaklaşmamızı sağladı. Olgunun tiroit otoantikoları, çölyak serolojisi ve sistemik lupus eritomatozusa yönelik serolojik tetkiklerinde patoloji saptanmaması sistemik otoimmün hastalıklardan uzaklaşmamızı sağladı. Anamnezde kilo kaybı, gece terlemesi olmaması, sistemik muayenesinde lenfadenomegali, hepatomegali saptanmaması,

görüntülemelerinde yer kaplayıcı lezyon saptanmaması ve serum malignite belirteçlerinin negatifliği malignite ve paraneoplasik sendromları dışlamamızı sağladı. Anti-NMDA reseptör ensefalitinde tanısal kriterler; serum ve BOS'ta NMDA'ya karşı gelişen immünglobulin G sınıfı antikorların saptanması ve olası diğer etkenlerin dışlanmasını içermektedir (4). Olası diğer tanılar dışlanan olgumuzdan alınan BOS NMDA reseptör antikoru pozitif saptanınca teşhisimiz doğrulandı.

Anti-NMDA reseptör ensefaliti olgularının çoğunlukla (eşlik eden maliginite olmayan olgularda %69, malignite varlığında %85 oranında) yoğun bakım gereksinimi gösterdiği bildirilmiştir (12). Olgumuzda da yoğun bakım takibinde, mekanik ventilasyon ihtiyacı görülmüştü. Etiyolojide çocuklarda tümörler nadir olup yaş büyüdükçe sıklığı artar (13). Olgumuzda maligniteye yönelik incelemelerinde patoloji saptanmamıştır. EEG'de sıklıkla anormal hareketler ile ilişkilendirilemeyen yavaşlama ve düzensizlik görülmekle beraber daha az sıklıkla epileptik deşarjlar izlenebileceği bildirilmiştir (13). Hastamızda EEG'de belirgin zemin ritminde yavaşlama izlenmiştir.

İlk basamak tedaviler olarak intravenöz metilprednizolon, İVİG, plazmaferez ve varsa tümör cerrahisi uygulanmakta ve düzelmeyen olgularda ikinci basamak tedavilere (rituximab ve siklofosfamid) geçilmektedir (14). Çocuklardaki anti-NMDA reseptör ensefalitlerinde tedavi sürecine dair bir kohort çalışmada olgulara %40 oranında 12 aydan uzun süre immünsüpresif tedavi verildiği bildirilmiştir (6). Hastamızda ilk basamak tedavilere cevap alınmış ve hipoventilasyon düzelmiş, konvülziyon tekrar görülmemiştir. Literatürde 501 anti-NMDA ensefalitinin çoklu-değişkenli analizinde; prognoza anlamlı katkı sağlayan faktörler olarak tedaviye erken başlama ve yoğun bakım ihtiyacı görülmemesi bildirilmiştir (12). Hastamızda evden kaçış şüpheli öykü olması ve evden uzakta olduğu dönemde keyif verici madde alımı şüphesi nedenleri ile toksikolojik analizler yapılmış ve bu yönden patoloji izlenmeyince erken dönemde otoimmün ensefalit tetkikleri istenmiş ve ilk basamak immünmodülatör tedavi başlanmıştı ancak gelişen yoğun bakım ihtiyacı yatış süresini önemli ölçüde uzatmıştı.

Her ne kadar anti-NMDA reseptör ensefaliti ve diğer otoimmün ensefalitlerin EEG ve MR tetkiklerinde fark edilebilecek çeşitli karakteristik bulguları olsa da çoğunlukla enfeksiyöz ensefalitlere benzer bir başvuru ve klinik seyir izleyebilmektedirler. Öyküsü şüpheli, kliniği beklenenden ağır seyirli, tedaviye yanıtı yetersiz ensefalit olgularında otoimmün ensefalitler akla getirilmeli, NMDA reseptör antikorları ve diğer otoantikor testleri istenmeli ve uygun tedavi erken dönemde başlatılmalıdır.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - TÇ, OT; Tasarım - CC, OT, UÖ; Denetleme - TÇ; Kaynaklar - TÇ, OT, CC; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - CC, UÖ, OT, AS; Analiz ve/veya Yorum - TÇ, OT; Literatür Taraması - AS, CC; Yazıyı Yazan - CC, OT; Eleştirel İnceleme - TÇ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. *Sakpichaisakul K, Patibat L, Wechapinan T, Sri-Udomkajrorn S, Apiwattanakul M, et al. Heterogenous treatment for anti-NMDAR encephalitis in children leads to different outcomes 6-12 months after diagnosis. J Neuroimmunol 2018;324:119-25*
2. *Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. Neurology 2015;85:1604-13.*
3. *Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population based prospective study. Lancet Infect Dis 2010;10:835-44.*
4. *Sai Y, Zhang X, Feng M, Tang J, Liao H, Tan L. Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. Exp Ther Med 2018;16:1442-8.*
5. *Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-Daspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. Clin Infect Dis 2012;54:899-904.*
6. *Brenton JN, Kim J, Schwartz RH. Approach to the management of pediatric-onset anti-N-methyl-d-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis: a case series. J Child Neurol 2016;31:1150-5.*
7. *Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007;61:25-36.*
8. *Salehi N, Yuan AK, Stevens G, Koshy R, Klein WF. A case of severe anti-N-methyl D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis with refractory autonomic instability and elevated intracranial pressure. Am J Case Rep 2018;19:1216-21.*
9. *Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. 2018. https://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-and-autoimmune-encephalitis. (son erişim tarihi: 08.02.2019)*
10. *Maccaferri GE, Rossetti AO, Dalmau J, Berney A. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a new challenging entity for consultation-liaison psychiatrist. Brain Disord Ther 2016;5:1000215.*
11. *Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue 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;12:157-65.*
12. *Florance-Ryan N, Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. Curr Opin Pediatr 2010;22:739-44.*
13. *Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. Ann Neurol 2014;75:317-23.*
14. *Kong SS, Chen YJ, Su IC, Lin JJ, Chou IJ, Chou ML, et al. Immunotherapy for anti-NMDA receptor encephalitis: experience from a single center in Taiwan. Pediatrics and Neonatology 2019; 60: 417-22.*