

Otoimmün Ensefalit ve Paraneoplastik Nörolojik Sendromlarda Sık Karşılaşılan EEG Özellikleri

Common EEG Patterns in Autoimmune Encephalitis and Paraneoplastic Neurological Syndromes

Leyla BAYSAL KIRAÇ,¹ Ebru ALTINDAĞ²



Dr. Leyla BAYSAL KIRAÇ

¹Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Otoimmün ensefalitler subakut başlangıçlı bellek bozukluğu, konfüzyon ve sık nöbetlerle karakterize paraneoplastik ya da immünolojik etyolojili bir grup sendromdur. Otoimmün limbik ensefalit tanılı hastaların neredeyse yarısında nöbetler, özellikle tedaviye dirençli nonkonvülfiz nöbetler ve nonkonvülfiz status epileptikus tabloları izlenmektedir. Otoimmün ensefalit düşünülen bir hastanın tanısı ve takibinde EEG önemli bir tanı aracıdır. Bu derlemenin amacı ilgili literatür ışığında otoimmün ensefalit ve paraneoplastik nörolojik sendromlarda sık karşılaşılan EEG özelliklerini gözden geçirmektir.

Anahtar sözcükler: EEG; otoimmün ensefalit; paraneoplastik sendrom.

Summary

Autoimmune encephalitis is a group of syndromes with subacute onset of amnesia, confusion and prominent seizures which may have paraneoplastic or immune-mediated etiology. Nearly half of the patients diagnosed with autoimmune limbic encephalitis have experienced seizures, prominently refractory nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus. EEG is an important diagnostic tool in diagnosis and follow-up of the patients with autoimmune encephalitis. Here, we aim to review the EEG findings which were detected in the different autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes.

Keywords: EEG; autoimmune encephalitis; paraneoplastic syndrome.

Giriş

Otoimmün ensefalitler subakut başlangıçlı bellek bozukluğu, konfüzyon ve sık nöbetlerle karakterize paraneoplastik ya da immünolojik etyolojili bir grup sendromdur.^[1] Otoimmün limbik ensefalit tanılı hastaların neredeyse yarısında nöbetler, özellikle tedaviye dirençli nonkonvülfiz nöbetler ve nonkonvülfiz status epileptikus (NKSE) tabloları izlenmektedir.

Subakut başlangıçlı nörolojik bulgular (davranış değişiklikleri ve somnolans ile karakterize ensefalopatiler, hareket bozuklukları, sık nöbetler, psikoz, otonom bozukluk), beyin

omurilik sıvısında, beyin görüntülemesinde ya da biyopside santral sinir sistemi (SSS) inflamasyonu bulgusunun saptanması, neoplazi öyküsü veya diğer antikör bağımlı hastalıkların varlığı, nörolojik tablonun öncesinde viral enfeksiyon benzeri bir prodromal dönemin olması ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) nonspesifik ak madde değişikliklerinden bir veya daha fazlasının olması durumunda otoimmün etiyolojilerin araştırılması önerilmektedir.^[1-4]

Otoimmün ensefalitlerin tanısında MRG yanında EEG bulgularının da önemi vardır. EEG ensefalopatinin NKSE ile ayırıcı tanısının yapılmasında, ensefalopatinin ağırlığı-



nın ve lokalizasyonunun değerlendirilmesinde, interiktal ya da iktal epileptiform aktivitenin monitorizasyonunda yararlıdır.^[5] Baysal-Kirac ve ark. antinöronal antikor saptanan otoimmün ensefalit ve epilepsi tanılı bir grup hastanın EEG bulgularını seronegatif, benzer klinik özellikleri olan epilepsi ve ensefalopati nedeniyle izlenen hastalarla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada EEG bulgularının seropozitif gruba spesifik bulgular olmayıp, otoimmün etiyojili ensefalit/ensefalopati tablolarını diğer ensefalopatilerden ayırt etmeye yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak seropozitif grupta EEG'de devamlı teta ve delta ritimleri ve frontal intermitan ritmik delta aktivitesi (FIR-DA) daha sık olarak izlenmiştir ve bu grupta NKSE ve fokal motor status ile izlenen hastaların olması dikkati çekmiştir (Şekil 1a-d).^[6]

Aşağıda farklı antikor spesifik otoimmün ensefalit ve paraneoplastik nörolojik sendromlarda sık karşılaşılan EEG özellikleri tartışılacaktır.

Voltaj Bağımlı Potasyum Kanal Kompleks (VGKC) Antikorlarına Eşlik Eden Ensefalitler

VGKC-kompleks antikorları ilk olarak periferik sinir hiperekzitabilitesi ile karakterize edinsel nöromiyotoni ve kramp-fasikülasyon sendromu tanılı hastaların serumlarında saptanmış, daha sonra Morvan sendromu, limbik ensefalit ve az sayıda otoimmün disotonomi olgusunda tanımlanmıştır.^[7-10]

Anti-VGKC antikorunun eşlik ettiği otoimmün ensefalit tablolarında sıklıkla jeneralize temel aktivite yavaşlaması ve üzerine eklenen unilateral ya da bilateral temporal yavaş dalga ve diken aktivitesinden oluşan nonspesifik EEG aktivitesi eşlik eder.^[7,8,11-16] Geschwind ve ark. hızlı progresif demans, miyoklonus, ekstrapiramidal disfonksiyon, görsel halüsinasyonlar, nöbetler ve psikiyatrik bulgularla prezente olan ve Creutzfeldt Jakob hastalığı tanı kriterlerini karşılayan 15 hasta bildirmişlerdir. Daha sonraki incelemelerde VGKC otoantikorlarının eşlik ettiği ensefalopati tanısı alan bu has-



Şekil 1. (a) NMDAR (+) ensefalitli hastanın EEG incelemesinde delta brush paternini düşündüren frontal bölgelerde ritmik delta aktivitesi üzerine eklenen hızlı ritimler; (b) GLYR (+) ensefalitli hastanın EEG incelemesinde saptanan frontal bölgelerde aralıklı ritmik delta aktivitesi; (c) Nonkonvülfiz status epileptikus tablosu ile karakterize anti-GAD ve anti-recoverin antikor (+) hastanın EEG incelemesinde sol fronto-temporal bölgede nonkonvülfiz nöbet aktivitesi; (d) Nonkonvülfiz status epileptikus tablosu ile karakterize NMDAR (+) hastanın EEG incelemesinde her iki hemisfer üzerinde yaygın organizasyon bozukluğu zemininde devamlı, hemisfer ön yarılıarı üzerinde belirgin olmak üzere her iki hemisfer üzerinde jeneralize, düzensiz, 1.5-2 Hz sivri-yavaş dalga kompleksi. GAD: Glutamik asid dekarboksilaz; GLYR: Glisin reseptör; NMDAR: N-Metil-D-Aspartat-Resepör.

aların EEG'lerinde yaygın yavaşlama, fokal epileptojen aktivite ve FIRDA izlenirken hiçbir hastada Creutzfeldt Jakob hastalığına spesifik periyodik keskin dalga komplekslerinin olmaması tanısız açıdan dikkat çekicidir.^[14]

Yüksek düzeyde VGKC-kompleks antikorlarının eşlik ettiği erişkin hastalarda çok sayıda kısa süreli (<3 sn) yüz buruşturma "grimace" ve eş zamanlı ipsilateral kol distonisi atakları tanımlanmıştır. Bu ataklara 'epileptik nöbet' denilmesi tartışmalı olsa da bu klinik tablo fasyobrakial distonik nöbetler (FBDS) olarak adlandırılmıştır. Bu hastaların çoğunda takiplerinde amnezi, tipik mezial temporal lob nöbetleri ve bazen jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetlerin eşlik ettiği limbik ensefalit tablosu gelişir. Spesifik hedef olguların %90'ında leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI-1)'dir.^[10,17] EEG incelemelerinde olguların yaklaşık ¼'ünde frontotemporal, temporal ya da frontal bölgelerde fokal iktal epileptiform anormallikler izlenmiştir. Ancak hastaların 1/3'ünde hiçbir EEG anormalliği saptanmamıştır.^[10] Andrade ve ark. anti-LGI-1 limbik ensefaliti tanıdı 3 hastada uzun süreli anormal myokloni benzeri ya da spazm benzeri yüz, kol, omuz ve ekstremiteler hareketleri sırasında tonik nöbetler için tipik bir EEG paterni olan jeneralize elektrokremental aktivite izlemişlerdir.^[18] Bu hareketlerin ekstrapiramidal bir hareket bozukluğunu işaret etmediğini ve uygun anti-epileptik tedaviye yanıt verebileceğini bildirmişlerdir.

Vliet ve ark. jeneralize nöbetler, bellek bozukluğu, depresyon ve insomni yakınmalarıyla başvuran beyin görüntüleme ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları normal bulunan, daha sonraki taktiklerinde VGKC otoantikoru pozitif saptanan bir hasta bildirmişlerdir.^[19] Bu hastanın EEG'sinde yaygın zemin ritmi yavaşlaması ve bilateral frontal ve temporal intermitan ritmik delta aktivitesi (TIRDA) izlenmiş, 24 saatlik kayıta uyku aktivitesi ve uyku elemanları görülmemiştir.^[19] VGKC otoantikorunun eşlik ettiği Morvan sendromlu hastaların uyku sırasında çekilen EEG kayıtlarında da derin uyku elemanları izlenmemiş ve bu hastalarda atoninin olmadığı anormal REM uykusu bildirilmiştir.^[20]

Limbik ensefalit tanıları hastalarda limbik status epileptikusun (LSE) çoğu zaman gözden kaçtığı EEG'de izlenen ritmik delta aktivitesinin (RDA) nonspesifik olsa da limbik nöbetleri ya da NKSE'yi işaret edebileceği öne sürülmüştür.^[21] Derinlik elektrodları yerleştirilen mezial temporal epilepsi olgularında hipokampusta ve diğer mezial temporal yapılarda ortaya çıkan uzun epileptik deşarjlar sırasında skalp EEG'de

RDA kaydedilebilmektedir.^[22] Bu nedenle fokal ya da lateralize RDA benzodiazepinlere hızlıca yanıt veren olgularda NKSE'yi gösterebileceği akıldan tutulmalıdır.^[21]

N-Metil-D-Aspartat-Resepör (NMDAR) Antikorlarına Eşlik Eden Ensefalitler

NMDAR antikorları ilk olarak genç kadınlarda altta yatan teratomun NMDAR ekspresyonuna eşlik eden paraneoplastik bir ensefalopati ile ilişkili olarak tanımlanmıştır.^[23] Daha sonra bu antikorların paraneoplastik olmayan hastalıklara da eşlik ettiği ve erişkin erkeklerin ve çocukların da sık olarak etkilenebildiği ortaya konmuştur.^[24] Tipik tablo nöbetler ve akut nöropsikiyatrik bulguları (deliryum, agresyon ve iritabilite gibi) izleyen hareket bozukluğu (orofasiyal ve lingual diskinezi, diğer hiperkinetik hareket bozuklukları, distoni) ile disotonomi ve bilinç değişikliğinden oluşur.^[1] Nöbetler hastaların yaklaşık %80'inde görülür ve sıklıkla ekstrapiramidal bölge başlangıçlıdır.^[25] EEG hastaların %90'ından fazlasında anormaldir.

Dalmau ve ark. anti-NMDAR ensefaliti olguları tanımladıkları çalışmada hastaların %77'sinin EEG'sinde epileptik deşarjlar olmaksızın jeneralize ya da frontotemporal düzensiz, delta ve teta frekansında yavaş dalga aktivitesi izlendiği belirtilmiştir.^[26] Bir başka seride hastaların %91'inde zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama, %39'unda ağır düzeyde yaygın yavaşlama, %47'sinde ise jeneralize RDA bildirilmiştir.^[27] Hastaların %30'unun EEG'lerinde prematür yenidoğan EEG'lerindeki dalga paternine benzeyen ve 'extreme delta brush' olarak adlandırılan bir EEG paterni izlenmiş ve bu bulgunun uzamış hastalık süresiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^[27,28] Bu paternde simetrik ve senkron olarak uyku-uyanıklık sikluslarından bağımsız ortaya çıkan 1-3 Hz frekanslı RDA ve her delta dalgasının üzerinde 20-30 Hz frekanslı beta dalgalarının olduğu dikkati çekmiştir.^[27] Bay-sal-Kıraç ve ark.'nın çalışmasında da NMDAR antikoru pozitif saptanan 2 olguda delta brush aktivitesini düşündüren RDA üzerine eklenen hızlı aktivite görülmüştür (Şekil 1a).^[6]

Deiva ve ark. 4 yaşında fokal motor nöbetlerin ardından izole konuşma güçlüğü ve Broca afazisi ortaya çıkan bir olguda BOS'ta NMDAR antikorları saptamışlardır. Bu hastanın uyanıklık EEG'sinde unilateral sol hemisferik yavaşlama izlenirken, uyku EEG'sinde posterio-temporal bölgeden başlayan ardından sol hemisfere yayılan repetitif fokal teta ritimleri dikkat çekmiştir.^[29] Gitiaux ve ark. anti-NMDAR ensefaliti tanıdı 9 çocukta hastalığın başlangıcından itibaren uyku ve

uyanıklıktaki EEG özelliklerini incelemişlerdir.^[30] Bu hastalarda en az bir hemisferde normal fizyolojik zemin aktivitesinin korunduğu unilateral ya da fokal anormallikler orta şiddette unilateral hareket bozuklukları iyi prognozla ilişkili bulunurken, fizyolojik zemin aktivitesinin olmadığı yaygın anormallikler ağır nörolojik bozukluk ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.^[30] EEG’de uyanıklıkta ağır nörolojik ve kognitif bozukluğa eşlik eden yüksek amplitüdümlü yavaş dalgaların izlenmesi NMDAR’ın glutamerjik intrakortikal bağlantılarla desteklediği aktif kortikal durumu sağlamasındaki rolüyle ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda NREM uykusunda fizyolojik yavaş dalga bileşenlerinin azaldığı, fokal ya da yaygın teta-alfa bandında ritmlerinin ortaya çıktığı izlenmiş bu durum ise NMDAR’ın uykuda kortikal yavaş dalga osilasyonunun ortaya çıkması ve talamik yavaş dalgaların kortikal yavaş osilasyonu indüklemesi ve senkronizasyonu ile ilgili rolüyle ilişkili bulunmuştur. Hastaların 8’inde subklinik ya da distonik ve miyoklonik hareketlerin artışına eşlik eden ritmik, fokal ya da hemisferik yavaş dalga ya da diken dalga deşarjları izlenmiştir. Bu deşarjların patofizyolojisi çok iyi bilinmemekle beraber sıklıkla epileptik kabul edilip bu şekilde tedavi edilirler.^[31,32] Ritmik yavaş dalga aktivitesi ise ağır, katatonik hastalarda sık olarak izlenmekte, anormal hareketlere eşlik etmemekte ve anti-epileptik tedaviye yanıt vermemektedir.^[33]

NMDAR antikorumları ile ilişkili NKSE ya da refrakter temporal lob epilepsisi (TLE) görülebilir.^[6,24,31,34] Kirkpatrick ve ark. ilaca dirençli nonkonvülviz nöbetleri olan ve anti-NMDAR antikorumları ve mediastinal teratom saptanan bir hastada EEG’de morfoloji ve frekans değiştiren RDA izlemişlerdir.^[31] Medias-ten yerleşimli teratomu nedeniyle opere olan ve uzun süreli anti-epileptik ve immunsupresif tedavi sonrası bilinci açılan ve EEG paterni tekrarlamayan bu hastada delta aktivitesinin iktal olduğu öne sürülmüştür.^[31] Probasco ve ark. ise tekrarlayıcı limbik ensefalit atakları olan BOS bakımında anti-NMDAR antikorumları saptanan bir hastada yüzeysel EEG’de afazi ve sağ kol güçsüzlüğü ile korele sol temporal bölgede, epileptiform deşarjların eklenmediği aralıklı delta aktivitesi izlemişlerdir.^[35] Antiepileptik ve immunsupresif tedaviye dirençli bu EEG aktivitesi sol amigdala ve hipokampus yerleşimli derinlik elektrodları ile değerlendirildiğinde yüzeysel EEG aktivitesi ile korele neredeyse devamlı semi-ritmik ya da ritmik delta aktivitesi izlenmiştir. Bu aktivitenin anti-NMDAR ensefalitinde NKSE’ye işaret edebileceği belirtilmiştir.^[35] Sakakibara ve ark. status epileptikus sonrası 14 aydan uzun süren sağ hemisferik periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLED) ve

eşlik eden hafif sol hemiparezi ve sol hemispasyal ihmali olan bir hastada BOS’ta NMDAR antikorumları saptamışlardır.^[36] Steroid tedavisi sonrası sol hemispasyal ihmal düzelmiş ve PLED aktivitesi kaybolmuş, periyodik delta aktivitesine dönüşmüştür.^[36] Holzer ve ark.’da çok merkezli bir çalışmada 8 olguda NMDAR ensefalitine bağlı status epileptikus bildirilmiştir.^[37] Bu hastaların interiktal EEG’lerinde genellikle devamlı reaktif olmayan irregüler teta ve yavaş dalgaları dikkat çekmiştir, bir hastada belirgin yavaşlamanın yanı sıra jeneralize epileptik aktivite izlenmiştir.^[37] Bu hastaların 4’ünde NKSE olduğu bildirilmiştir. Iktal EEG’lerde ritmik monomorf diffüz delta aktivitesi, değişkenlik gösteren ritmik anterior delta aktivitesi, birbirinden bağımsız, bilateral, multifokal ya da hemisferik nöbet aktivitesi ve bifrontal ve jeneralize epileptik aktivite izlenmiştir.^[37]

Glutamik Asit Dekarboksilaz’a (GAD) Karşı Antikorumlar ve Epilepsi

GAD ana inhibitör nörotransmitter olan gamma-aminobütirik asitin (GABA) sentezi için hız kısıtlayıcı bir enzimdir ve otoantikorumlar otoimmün bir hastalık olan tip 1 diyabetes mellitus (DM) tanılı hastaların %80’inde ve poliendokrin otoimmün sendromda düşük düzeylerde bulunur. Yüksek düzeyde GAD antikorumları (tip 1 DM’de tipik olarak bulunanın 100 katından fazlası >1000 ünite/ml) “stiff person” tanılı hastaların yaklaşık %80’inde, bazı izole serebellar ataksi tanılı hastalarda (genelde tip 1 DM ya da poliendokrin otoimmün sendroma eşlik eder) ve aşağı vuran nistagmus, palatal tremor, beyin sapı disfonksiyonu gibi diğer nörolojik bozukluklarda saptanabilir.^[17] Yüksek düzeyde GAD antikorumlarına akut ve/veya subakut başlangıçlı epilepsi ve MRG’de meziotemporal ensefalit bulgularının izlendiği paraneoplastik olmayan limbik ensefalit tablosunda da rastlanabilir.^[38]

Açıklanmayan erişkin başlangıçlı epilepsi tanılı hastaların yaklaşık %12’sinin serumlarında GAD antikorumları saptanmıştır. Bazıları temporal tipte fokal ve jeneralize nöbetleri olan bu hastaların interiktal EEG’lerinde temporal bölgelerde keskin ve yavaş dalga deşarjları, iktal EEG’de ise temporal ve frontosantral bölgelerde ritmik teta ya da delta frekansında yavaş dalga deşarjları dikkat çekmiştir.^[39] Başka bir çalışmada epilepsi tanılı hastalarda hastaların %2.5’inde GAD antikorumları saptanmıştır. Bu hastaların 4’ü nedeni bilinmeyen TLE tanılıdır ve EEG’lerinde temporal odak izlenmiştir.^[40] Mcknight ve ark. epilepsi ve nöbetle ilişkili hastalıkları olan hastaların %2.1’inin serumlarında yüksek düzeyde GAD antikorumları saptanmıştır. Bu hastalar kronik uzun süreli ilaca

dirençli epilepsi tanılıdır ve EEG'lerinde frontal ya da temporal fokal aktivite izlenmiştir.^[41] Cıkrıkçılı ve ark. somnolans ve psikiyatrik bulguları ile başvuran, kranyal MRG bulguları normal olan daha sonra serumunda yüksek düzeyde GAD antikoru saptanan bir hastada EEG'de bilinçte bozulmaya eşlik eden NKSE ile uyumlu her iki hemisferin arka yarısında belirgin jeneralize neredeyse devamlı 1.5-2 Hz frekanslı diken ve yavaş dalgaları izlemişlerdir.^[42] Hastanın klinik ve EEG bulguları immünsupresif tedavi sonrası düzelmiştir. Baysal-Kırac ve ark. somnolans ve konfüzyon kliniğiyle başvuran MRG'de bilateral temporal ve kortikal bölgelerde yüksek T2 ve FLAIR sinyal değişiklikleri izlenen bir hastada EEG'de NKSE ile uyumlu olarak devamlı ritmik teta ve delta yavaş dalgaları, FIRDA aktivitesi ve bilateral birbirinden bağımsız subklinik nöbet aktivitesi bildirmişlerdir.^[6] (Şekil 1b) Bu hasta da immunmodulatuvar tedavi sonrası tama yakın düzelmiştir.

Nadir Görülen Sinaptik Proteinlere Karşı Otoimmünite Tabloları

GABA A reseptör ensefaliti hızlı progresif ensefalopati, dirençli nöbetler, refrakter status epileptikus ya da epilepsia parsialis continua (EPC) klinik tablosuyla başvuran çocuk ve erişkinlerde tanımlanmıştır. BOS'ta lenfositik pleositoz, artmış protein konsantrasyonu ve daha nadiren oligoklonal bantlar izlenir. MRG'de limbik sistemi tutan diğer otoimmün ensefalitlerden farklı olarak FLAIR ve T2'de multifokal ya da yaygın anormallikler vardır. Nadiren tümör eşlik eder, eşlik eden tümör varsa bu genelde timomadır. Bu hastaların EEG'lerinde jeneralize yavaşlama, jeneralize periyodik deşarjlar, temporal, parietal, frontal, oksipital ya da multifokal iktal aktivite dikkat çekmiştir.^[43]

Alpha-amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazole propriyonik asid reseptör (AMPA) antikorumu hücre yüzey antijenlerini hedefleyen bir otoantikor olup sıklıkla akciğer, meme ya da timüs tümörü olan ve limbik ensefalit ya da psikoz kliniğiyle başvuran hastalarda bildirilmiştir. Antikorlar reseptörün Glu R1 ya da Glu R2 subünitelerine karşı oluşur ve reseptör fonksiyonunu inhibe eder. Sıklıkla tedaviye yanıt veren ancak relapsların da izlendiği bu hastaların EEG'lerinde difüz teta aktivitesine eşlik eden temporal epileptik aktivite, frontotemporal delta ve yavaş alfa aktivitesi, posterior temporal teta ve bilateral temporal keskin aktivite dikkat çekmiştir.^[44]

Tümörle ilişkili antikorumlar ve limbik ensefalitte EEG bulguları Tip 1 antinöronal nükleer antikor (ANNA-1 ya da Anti-Hu se-

ropozitif) nörolojik otoimmünitenin IgG biyobelirtecidir ve tipik olarak küçük hücreli akciğer kanserine eşlik eder.^[45,46] Bu hastalarda bellek kaybı, yeni başlangıçlı nöbetler, psikiyatrik ve davranışsal değişikliklerle seyreden santral sinir sistemi tutulumu sık olarak izlenir.^[45,46] Anti-Hu seropozitif hastaların %9'unda fokal nöbetler %3'ünde ise fokal NKSE bildirilmiştir.^[45] Nöbet semiyolojisi ve EEG bulguları temporal lob nöbetleri ile uyumlu hastalar olduğu gibi, bu hastalarda ekstratemporal EEG anormallikleri de sık olarak izlenmektedir.^[47] Tümörler ilgili diğer antikorumlara da ensefalopati tablosu ve nöbetler eşlik edebilir. Ancak EEG bulguları ve nöbetlerle ilgili detayları bildiren az sayıda olgu vardır.

Hashimoto Ensefalopatisi ve EEG Bulguları

Hashimoto ensefalopatisi tiroperoksidaz antikorumlarına eşlik eden steroid yanıtı ensefalopati (SREAT) olarak da isimlendirilir, hastaların %80'i kadındır. Klinik bulgular konfüzyon, psikoz, bellek problemleri, yürüyüş bozuklukları, psikiyatrik bulgular ve kognitif gerileme ile seyreden subakut ya da kronik ensefalopati ile karakterizedir. Hastaların yarısından fazlasında fokal, jeneralize ya da miyoklonik nöbetler ya da SE izlenebilir.^[48-50] Aydın-Ozemir ve ark. tedaviye dirençli multifokal motor SE, kuadriparezi ve ataksi ile prezente olmuş, Hashimoto ensefalopatisi kadın hastanın steroid tedavisi sonrası düzeldiğini bildirmişlerdir.^[51] Schäuble ve ark. otoimmün tirodit ile ilişkili steroide yanıtı ensefalopatisi olan subakut ya da kronik başlangıçlı kognitif bozukluk, multifokal miyoklonus, ataksi, halüsinasyonlar, fokal ya da jeneralize nöbetler ile başvuran 17 hastanın EEG'lerinde çoğunlukla orta ya da ağır düzeyde teta ve delta yavaşlaması, bazı hastalarda ise FIRDA, multifokal PLED, trifazik dalgalar ve fotoparoksizmal yanıt izlediklerini bildirmişlerdir. İmmünsupresif tedavi ile bu hastaların büyük kısmında klinik ve EEG bulguları gerilemiştir.^[52]

Sonuç

Epilepsi, status epileptikus ve özellikle tedaviye dirençli NKSE tablolarına eşlik eden diğer nörolojik bulguları olan hastalarda olası immün mekanizmaların aydınlatılması bu hastaların immünmodulatuvar tedavilerden yararlanabilmesi açısından önemlidir. Bu hastalarda tanınan açıdan klinik özellikler ve görüntüleme bulguları, paraneoplastik ve non-paraneoplastik antikor panelleri önem taşımaktadır. EEG bulguları tanı koydurucu olmamakla beraber ritmik delta aktivitesi, delta brush paterni, devamlı teta/delta yavaşlaması ve NKSE olası otoimmün etiyojoloji ile ilişkili olabilir.

Kaynaklar

- Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2011;24(2):146–53. [CrossRef](#)
- Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(6):638–45. [CrossRef](#)
- Ramanathan S, Bleasel A, Parratt J, Orr C, Dale RC, Vincent A, et al. Characterisation of a syndrome of autoimmune adult onset focal epilepsy and encephalitis. *J Clin Neurosci* 2014;21(7):1169–75. [CrossRef](#)
- Ekizoglu E, Tuzun E, Woodhall M, Lang B, Jacobson L, Icoz S, et al. Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2014;55(3):414–22. [CrossRef](#)
- Sutter R, Fuhr P, Grize L, Marsch S, Rüegg S. Continuous video-EEG monitoring increases detection rate of nonconvulsive status epilepticus in the ICU. *Epilepsia* 2011;52(3):453–7. [CrossRef](#)
- Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altindag E, Ekizoglu E, Kinay D, Bilgic B, et al. Are There Any Specific EEG Findings in Autoimmune Epilepsies? *Clin EEG Neurosci* 2015. [CrossRef](#)
- Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004;62(7):1177–82. [CrossRef](#)
- 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(Pt 3):701–12.
- Viallard JF, Vincent A, Moreau JF, Parrons M, Pellegrin JL, Ellie E. Thymoma-associated neuromyotonia with antibodies against voltage-gated potassium channels presenting as chronic intestinal pseudo-obstruction. *Eur Neurol* 2005;53(2):60–3. [CrossRef](#)
- Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69(5):892–900. [CrossRef](#)
- Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50(1):73–8. [CrossRef](#)
- Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, Vincent A, Graus F. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003;54(4):530–3. [CrossRef](#)
- Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13(5):261–71.
- Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, Barajas RF Jr, Haman A, Klein CJ, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking creutzfeldt-jakob disease. *Arch Neurol* 2008;65(10):1341–6. [CrossRef](#)
- Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9(8):776–85. [CrossRef](#)
- Shin YW, Lee ST, Shin JW, Moon J, Lim JA, Byun JI, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2013;265(1-2):75–81. [CrossRef](#)
- Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:18–22. [CrossRef](#)
- Andrade DM, Tai P, Dalmau J, Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology* 2011;76(15):1355–7. [CrossRef](#)
- van Vliet J, Mulleners W, Meulstee J. EEG leading to the diagnosis of limbic encephalitis. *Clin EEG Neurosci* 2012;43(2):161–4.
- Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124(Pt 12):2417–26. [CrossRef](#)
- Kaplan PW, Rossetti AO, Kaplan EH, Wieser HG. Proposition: limbic encephalitis may represent limbic status epilepticus. A review of clinical and EEG characteristics. *Epilepsy Behav* 2012;24(1):1–6. [CrossRef](#)
- Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res* 2009;85(2-3):172–86. [CrossRef](#)
- 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(1):25–36. [CrossRef](#)
- 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. [CrossRef](#)
- Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, Vincent A, Elger CE, Rossi JE, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66(4):458–64. [CrossRef](#)
- 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.
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79(11):1094–100. [CrossRef](#)
- Di Capua D, García-Ptacek S, García-García ME, Abarrategui B, Porta-Etessam J, García-Morales I. Extreme delta brush in a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Epileptic Disord* 2013;15(4):461–4.
- Deiva K, Pera MC, Maurey H, Chrétien P, Archambaud F, Bouillieret V, et al. Sudden and isolated Broca's aphasia: a new clinical phenotype of anti NMDA receptor antibodies encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(6):790–2. [CrossRef](#)
- Gitiaux C, Simonnet H, Eisermann M, Leunen D, Dulac O, Nababout R, et al. Early electro-clinical features may contribute to diagnosis of the anti-NMDA receptor encephalitis in children.

- Clin Neurophysiol 2013;124(12):2354–61. [CrossRef](#)
31. Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmez Turk HH, Abou-Khalil B. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav* 2011;20(2):392–4. [CrossRef](#)
 32. Gataullina S, Plouin P, Vincent A, Scalais E, Nuttin C, Dulac O. Paroxysmal EEG pattern in a child with N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(8):764–7. [CrossRef](#)
 33. 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. [CrossRef](#)
 34. Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2010;75(16):1480–2. [CrossRef](#)
 35. Probasco JC, Benavides DR, Ciarallo A, Sanin BW, Wabulya A, Bergey GK, et al. Electroencephalographic and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlates in anti-N-methyl-d-aspartate receptor autoimmune encephalitis. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014;2:174–8. [CrossRef](#)
 36. Sakakibara E, Takahashi Y, Murata Y, Taniguchi G, Sone D, Watanabe M. Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Epileptic Disord* 2014;16(2):218–22.
 37. Holzer FJ, Rossetti AO, Heritier-Barras AC, Zumsteg D, Roebing R, Huber R, et al. Antibody-mediated status epilepticus: a retrospective multicenter survey. *Eur Neurol* 2012;68(5):310–7. [CrossRef](#)
 38. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67(4):470–8. [CrossRef](#)
 39. Lilleker JB, Biswas V, Mohanraj R. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure* 2014;23(8):598–602. [CrossRef](#)
 40. Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol* 2009;211(1-2):120–3. [CrossRef](#)
 41. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005;65(11):1730–6. [CrossRef](#)
 42. Cikrikçili U, Ulusoy C, Turan S, Yildiz S, Bilgiç B, Hanagasi H, et al. Non-convulsive status epilepticus associated with glutamic acid decarboxylase antibody. *Clin EEG Neurosci* 2013;44(3):232–6. [CrossRef](#)
 43. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014;13(3):276–86. [CrossRef](#)
 44. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65(4):424–34. [CrossRef](#)
 45. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(2):59–72. [CrossRef](#)
 46. Lucchinetti CF, Kimmell DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998;50(3):652–7. [CrossRef](#)
 47. Rudzinski LA, Pittcock SJ, McKeon A, Lennon VA, Britton JW. Extratemporal EEG and MRI findings in ANNA-1 (anti-Hu) encephalitis. *Epilepsy Res* 2011;95(3):255–62. [CrossRef](#)
 48. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60(2):164–71. [CrossRef](#)
 49. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzù I, Pisani F. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2006;8(1):328–30. [CrossRef](#)
 50. Kaplan PW, Sutter R. Electroencephalography of autoimmune limbic encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(5):490–504. [CrossRef](#)
 51. Aydin-Ozemir Z, Tüzün E, Baykan B, Akman-Demir G, Ozbey N, Gürses C, et al. Autoimmune thyroid encephalopathy presenting with epilepsy partialis continua. *Clin EEG Neurosci* 2006;37(3):204–9. [CrossRef](#)
 52. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 2003;114(1):32–7.