

# Voltaj Bağımlı Potasyum Kanal Antikorlu Bir Limbik Ensefalit Olgusu

## Voltage-Gated Potassium Channel Antibodies is a Sign of Limbic Encephalitis



Dr. Aylin BİCAN DEMİR

Aylin BİCAN DEMİR,<sup>1</sup> Pınar UZUN,<sup>1</sup> Özlem TAŞKAPILIOĞLU,<sup>1</sup> İbrahim BORA,<sup>1</sup> Erdem TÜZÜN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

### Özet

Limbik ensefalitin kardinal bulguları yakın bellek kaybı, epileptik nöbet ve davranış değişikliğidir. Ayrıca konfüzyon, iritabilite, depresyon, uyku problemleri, halüsinasyon ve psikoz görülebilir. Limbik ensefalit; metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, vaskülit, tümör gibi hastalıklarla karışabilir. Otoantikör çalışması ayrıca tanıda yardımcıdır. Yirmi yaşında olan hasta davranış değişikliği, bellek kaybı ve nöbet geçirme ile tarafımıza başvurmuştur. Hastanın mevcut bulguları, EEG, MR, serum ve BOS incelemeleri sonucunda hastada VGKC pozitif limbik ensefalit saptanmıştır. Tedavi sürecinde kaybedilen olgu literatür eşliğinde tartışılmıştır. Psikiyatrik bulguların ön planda olduğu hastalarda limbik ensefalit ayrıca tanımlar arasında yer almalıdır. Giderek saptanır hale gelen otoimmün ensefalitler ise bu grubun bir parçasıdır. Bu nedenle nöroimmüno- loji laboratuvarı olarak son zamanlarda belirli merkezlerden destek alınıyor olması vakaların teşhisi açısından giderek önem kazanmaktadır.

Anahtar sözcükler: Limbik ensefalit; nöbet; psikoz; voltaj bağımlı potasyum kanal antikör.

### Summary

The cardinal symptoms of limbic encephalitis are amnesia, epileptic seizure and behavioural change. In addition to them, confusion, irritability, depression, sleep problems, hallucination and psychosis can be seen as symptoms. Limbic encephalitis can be confused with metabolic diseases, infections, vasculitis and tumor. The study of autoantibody is helpful on differential diagnosis. The 20 year old patient applied us with the symptoms of behavioural change, amnesia and seizures. As a result of the examination of the available symptoms, EEG, MR, serum and CSF of the patient VGKC positive limbic encephalitis has been confirmed on the patient. The patient who has died on the process of treatment has been discussed in company with literature. For the patients whose psychiatric symptoms are in the foreground, limbic encephalitis should take place among the differential diagnosis. The autoimmune encephalitis that are being more and more detectable are a part of this group. So, getting help from certain centers as neuroimmunology laboratory is becoming crucial in terms of diagnosis of cases.

Keywords: Limbic encephalitis; seizure; psikosis; voltage-gated potassium channel.

### Giriş

Limbik ensefalit anterograd amnezi, anksiyete, depresyon, kişilik değişikliği, halüsinasyon gibi psikiyatrik semptomlar, kompleks parsiyel yada sekonder jeneralize nöbetler ile ortaya çıkabilen limbik sisteme ait amigdala, hipokampus, forniks, mamiller cisim, hipotalamus ve singular girusların inflamatuvar hastalığıdır.<sup>[1]</sup> Limbik ensefalit enfeksiyonlarla, metabolik hastalıklarla, beyin vaskülit ve tümörlerle karı-

şabilir. Bunlar içinde en sık olanı Herpes simpleks ensefaliti olup ayrıca Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Hashimoto ensefalopatisi, Wernicke-Korsakoff hastalığı, progresif multifokal ensefalomiyelit ve iyon kanallarına karşı gelişen antikörlerle ilişkili özellikle voltaja duyarlı potasyum kanalı (voltage-gated potassium channel; VGKC) antikörlerinin saptandığı otoimmün ensefalitler de limbik bulgularla başvurabilir. Limbik

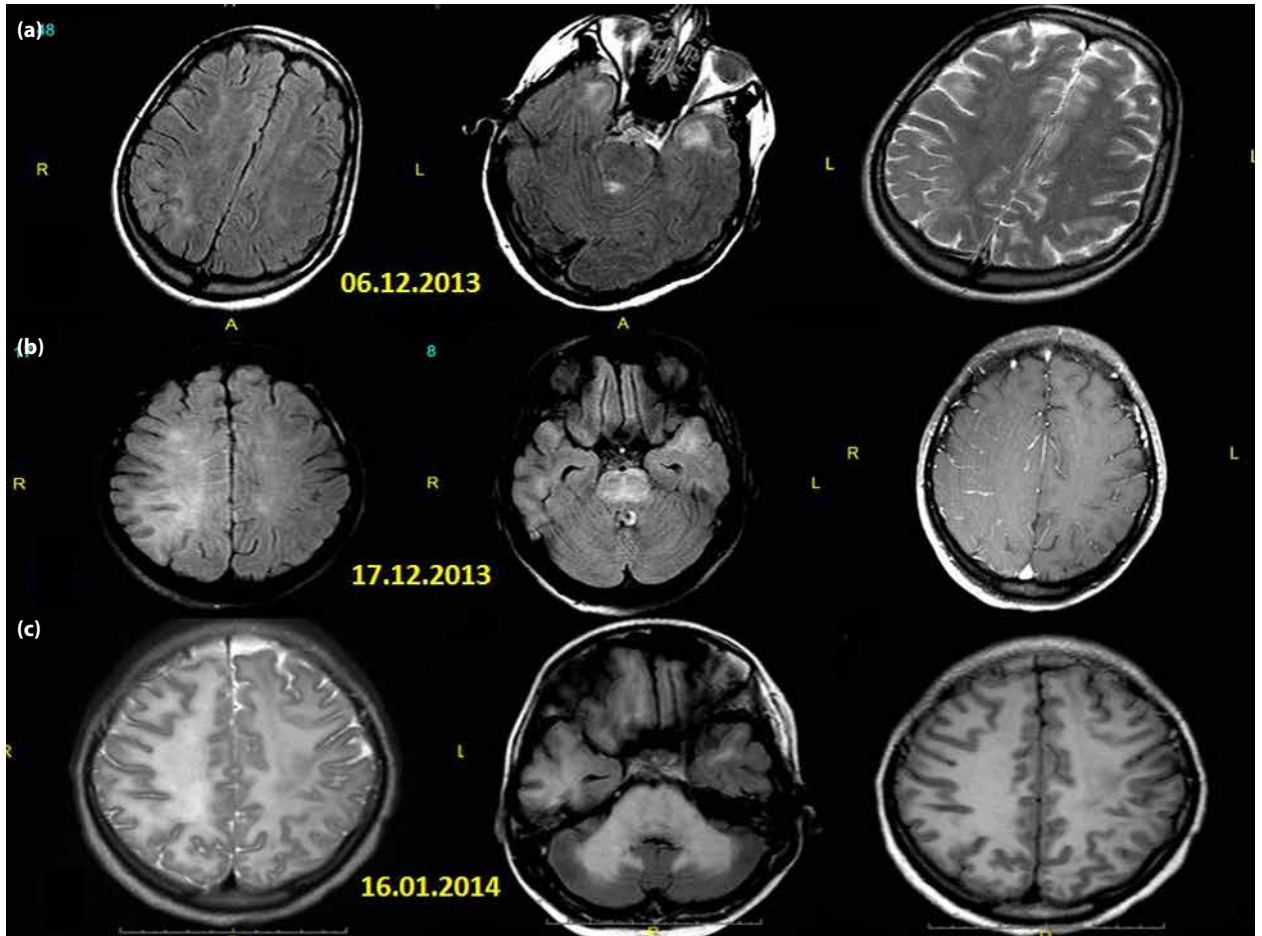


ensefalitin tanısı nörolojik sendromun tanınması, ilişkili kanserin gösterilmesi ve serum/BOS antikorlarının saptanması ile konur. Sinir sistemi ve kanserin saptanmasına yönelik görüntüleme, BOS ve EEG incelemeleri tanı sürecinde yararlı olabilecek yöntemlerdir. BOS'ta lenfositik pleositoz, protein artışı, yüksek IgG indeksi ve oligoklonal band varlığı sık karşılaşılan bulgulardır.<sup>[2,3]</sup>

## Olgu Sunumu

Yirmi yaşında kadın hasta yakınları tarafından vücudta yaygın kasılma, konuşamama, etrafa tepki vermeme şikayetleri ile getirildi. Çocukluk çağı nörolojik gelişimi normal olup, özgeçmiş ve soygeçmişinde bir özellik ya da toksik madde maruziyeti olmayan hastanın yaklaşık beş ay kadar önce kognitif zorlukları, işlevsellikte azalma olduğu, sürekli bilmiyorum, başaramıyorum gibi kelimeler kullandığı ifade edildi. Bu şikayetlere giderek baş ağrısı, sol elde kasılma ile

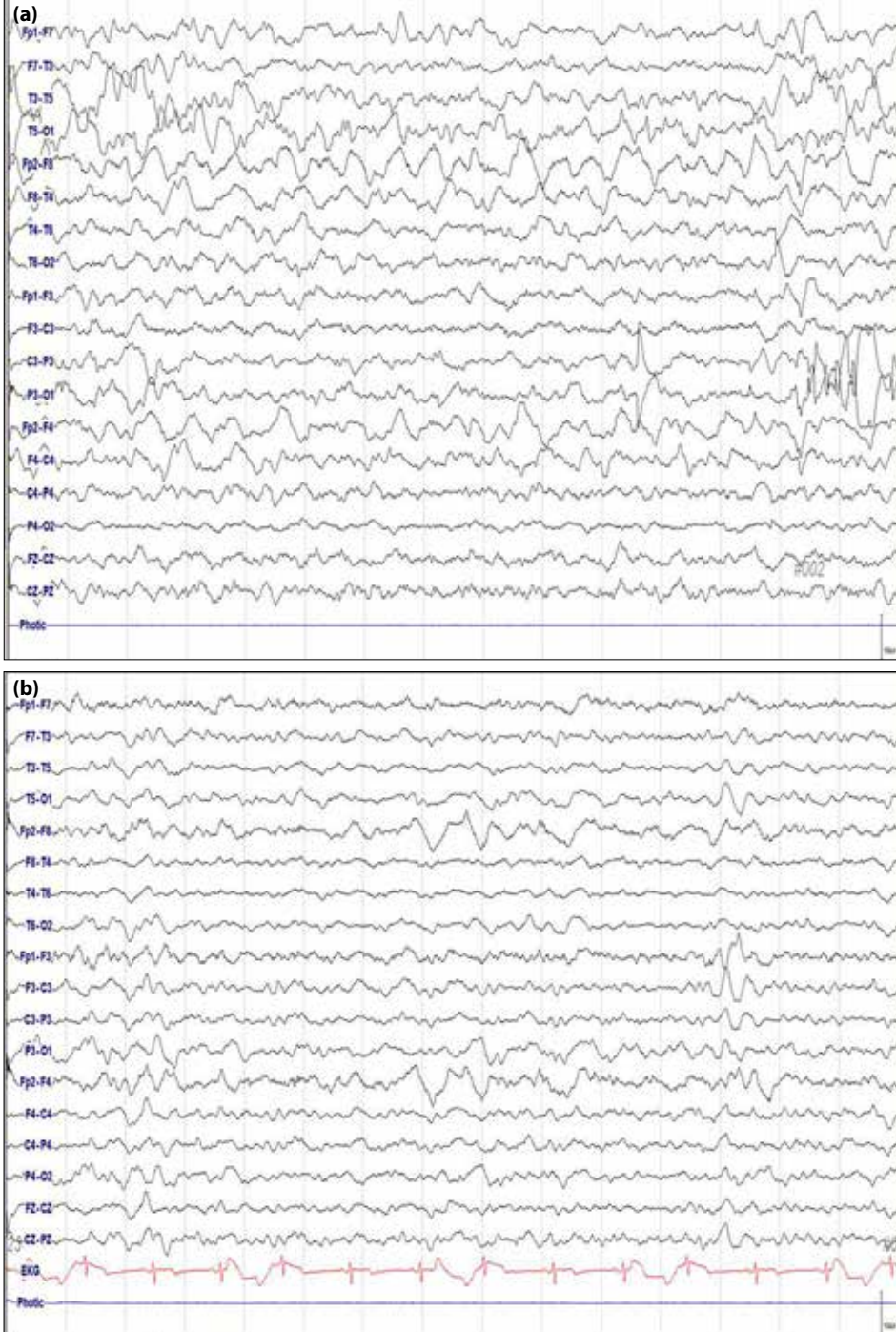
beraber kafası öne düşme şeklinde nöbetler eklenen hasta genel durumunun giderek bozulması üzerine klinik takibe alındı. Nörolojik muayenesinde bilinç açık, gözler spontan açık ancak sözel tepki yok göz dibi doğal, pupiller dilate ancak izokorik, boyun ve ekstremiteler kasları solda belirgin distonik, bilateral babinski +, derin tendon reflekslerinin hiperaktif olduğu görüldü. Hastanın yapılan kraniyal MR incelemesinde; sağ frontoparietal subkortikal derin beyaz cevherde ve sol sentrium semiovale düzeyinde derin beyaz cevherde, bilateral temporal lob anterior kesimde subkortikal alanlarda T2A ve FLAIR imajlarda intensite artışları olup, kontrast tutulumu izlenmedi. Bulgular öncelikle ensefalit açısından anlamlı kabul edildi (Şekil 1a-c). Hastaya lomber ponksiyon yapıldı. BOS'da hücre görülmedi, BOS protein: 35, glukoz: 60, brusella, sifiliz testleri negatif olarak saptandı. Rutin kan tetkikleri normal olan hastadan vaskülit markerları ANA, anti-n-DNA, antikardiyolipinler, Lyme, ANA profil,



**Şekil 1.** (a) Hastanın ilk geliş kraniyal görüntüleme. (b) Takiplerde yapılan görüntüleme. (c) Klinik durumu ilerlediğinde yapılan görüntüleme.

ANCA, HIV çalışılarak negatif saptandı. EEG de sağ temporo-oksipitalde teta dalgaları ve polimorfik deltalar olduğu görüldü takip EEG'lerinde yaygın yavaşlamalar gözlemlendi (Şekil 2a, b). Hastaya 1gr/gün metilprednizolon, 750 mg asiklovir

ve levitirasetam başlandı. Klinik bulguların giderek şiddetlendiği hastada kontrol MR takipleri ile beraber otoimmün ensefalit olduğu düşünülerek hastaya 0.4 g/kg/gün IVIG başlandı. Hastadan taniya yönelik Hu, Ma2, CV2, Ri, amfi-



**Şekil 2.** (a) EEG'de sağ temporooksipitalde teta dalgaları ve polimorfik deltalar. (b) Takip EEG'lerinde yaygın yavaşlamalar gözlemlendi.

fizin, NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPAR, GABAR, GAD, VGKC antikoru gönderildi. BOS incelemesinde patern 2 oligoklonal band saptandı, HSV tip1-2 PCR BOS'da negatif olarak saptandı. Hastada eşlik edebilecek over teratom şüphesi nedeni ile pelvik BT ve akciğer/timus malignitelerine yönelik toraks BT çekildi. İki incelemede de malignite saptanmadı. Tetkikleri devam eden, paraneoplastik marker sonuçlarını beklediğimiz hastaya IVIG ve metilprednizolon tedavileri tamamlandıktan 15 gün sonra fayda sağlanamaması üzerine plazmafereze başlandı. Hastanın serum VGKC-antikoru pozitif olarak saptandı. Plazmaferez uygulaması 5 kür olarak tamamlanan hasta genel durumunun giderek bozulması üzerine yoğun bakıma alındı. Yoğun bakım takipleri sırasında kardiyopulmoner arrest nedeni ile eksitus oldu.

## Tartışma

Limbik ensefalitin kardinal bulguları yakın bellek kaybı, epileptik nöbet ve davranış değişikliğidir ve ayrıca konfüzyon, irritabilite, depresyon, uyku problemleri, halüsinasyon ve psikoz görülebilir.<sup>[4]</sup> Olgumuz da psikotik bulgular, bellek kaybı ve nöbetler ile başvurdu. Limbik ensefalit klasik bir paraneoplastik sendrom olarak kabul edilmekte ve bu nedenle hastalarda tümör araştırılması erken tedavi açısından önemli görülmektedir. Bunun yanında BOS'da nöronal antikor aranması gereklidir. VGKC antikoru saptanan olgularda hiponatremi, REM uykusu bozukluğu, nöromiyotoni ve otonomik bulgular da sıklıkla ortaya çıkar. Bu olguların yaklaşık %20-40'ında tümör (genellikle timoma ve küçük hücreli akciğer kanseri) saptanır.<sup>[1,5]</sup> Bu sebeple malignite taraması yapılan olgumuzda bir odak tespit edemedik. Paraneoplastik ve otoimmün ensefalite yönelik tetkiklerimizden VGKC antikoru pozitif olarak sonuçlandı. Sadece antikor pozitif hastalarda limbik ensefalit tedavisi tamamlandıktan sonra yıllık kanser taramaları yapılmalıdır. EEG incelemesi pek çok paraneoplastik ensefalit olgusunda görülebilecek non-konvülsif statusun atlanmaması açısından önemlidir ve özellikle konfüzyon ve bilinç değişikliği ile başvuran olgularda uygulanmalıdır. EEG'de temporal loblarda tek veya iki yanlı epileptik deşarjlar veya yavaşlama gözlenebilir. Bizim olgumuzda EEG'de sağ temporookspitalde teta dalgaları ve polimorfik deltalar olduğu görüldü ve takip EEG'lerinde yaygın yavaşlamalar gözlemlendi. Limbik ensefalit olgularının yaklaşık %80'inin MR incelemesinde tek ve iki yanlı medial temporal lob hiperintensitesi gö-

rülür.<sup>[6]</sup> Nadir olmayarak bazal frontal lob ve limbik sistem dışı alanlarda da hiperintensite saptanabilir. Olgumuzda da takip süresince yapılan kraniyal MR görüntülemelerinde temporallerde belirgin, frontal, derin beyaz cevher ve beyin sapında intensite artışları gözlemledik. FDG-PET incelemesi, MR incelemesinin normal olduğu durumlarda temporal loblarda hipermetabolizma gösterebilir.<sup>[6]</sup> BOS bulguları ensefalomiyelit olgularındakine benzer ancak, VGKC antikoru ile ilişkili ensefalitte BOS incelemesi genellikle normaldir.<sup>[7]</sup> Limbik ensefalitin altında yatan neden kanser ise uygun şekilde tedavi edilmelidir. Nörolojik bozukluğun artmış bağışıklık sisteminden kaynaklanması nedeniyle bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler, kortizon, IVIG ve/veya patolojik antikorları kandan uzaklaştırmak için plazmaferez uygulanır.

Psikiyatrik bulgularla gelen hastalarda organik nedenin dışlanması tüm bu ön tanıları düşünülmalıdır. Ayırıcı tanıları arasında ise otoimmün ensefalitler de mutlaka yer almalıdır. Bu nedenle nöroimmünoloji laboratuvarı olarak son zamanlarda belirli merkezlerden destek alınıyor olması vakaların teşhisi açısından giderek önem kazanmaktadır.

## Kaynaklar

1. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13(5):261-71.
2. Tüzün E. Nörolojik Tutulumla seyreden paraneoplastik sendromlar. *Klinik Gelişim Dergisi* 2010;3(1);71-6.
3. 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.
4. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123(Pt 7):1481-94. [CrossRef](#)
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(Pt 3):701-12.
6. Kassubek J, Juengling FD, Nitzsche EU, Lücking CH. Limbic encephalitis investigated by 18FDG-PET and 3D MRI. *J Neuroimaging* 2001;11(1):55-9. [CrossRef](#)
7. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7(4):327-40. [CrossRef](#)