

Sık ve Dirençli Nöbetlerle İzlenen Anti-LGI1 İlişkili Otoimmün Limbik Ensefalit Hastası

A Patient with Anti-LGI1 Related Autoimmune Limbic Encephalitis who had Frequent and Drug Resistant Seizures

Neşe DERİCİOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara



Dr. Neşe DERİCİOĞLU

Özet

Anti-LGI1 otoantikör ilişkili limbik ensefalit hafıza kusuru, çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar, davranış bozuklukları ve temporal lob nöbetleri gibi limbik sistemin tutulumuna işaret eden klinik belirtilerle karakterizedir. Nöro-görüntüleme yöntemlerinde mesial temporal yapılar ve/veya bazal ganglionlarda tutulum dikkat çeker. Nöbetler genel olarak antiepileptik ilaçlara dirençlidir. Ancak immün tedavi ile oldukça dramatik bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Bu yazıda, merkezimize uzun süreli ve sık nöbetler nedeniyle başvuran 29 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Hastanın nöbetleri dörtlü antiepileptik ilaçla kontrol edilemezken, anti-LGI1 ilişkili otoimmün limbik ensefalit olduğunun anlaşılmasından sonra başlanan IV pulse steroid tedavisiyle tam ve hızlı nöbet kontrolü sağlanmıştır. Bu olgu bazında anti-LGI1 ilişkili otoimmün limbik ensefalitin prezentasyonu, tanısı ve tedavisinin bir kez daha vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; LGI1, otoimmün limbik ensefalit; steroid.

Summary

Anti-LGI1 auto-antibody related limbic encephalitis is characterized by memory deficits, various neuro-psychiatric symptoms, behavioral disorders and temporal lobe seizures that point to involvement of the limbic system. Neuro-imaging studies reveal abnormal signal intensity in the mesial temporal structures and/or basal ganglia. Seizures are frequently resistant to antiepileptic medications. However they can be dramatically controlled by immunological treatment modalities. A 29-year-old male patient was admitted to our medical center due to long lasting frequent seizures that could not be controlled with four different antiepileptic drugs. However soon after the diagnosis of anti-LGI1 related autoimmune limbic encephalitis, he received IV pulse steroid treatment that lead to complete and rapid cessation of his seizures. Based on this case report, the presenting features, diagnosis and treatment of anti-LGI1 related autoimmune limbic encephalitis are once more stressed.

Keywords: Epilepsy; LGI1; autoimmune limbic encephalitis; steroid.

Giriş

Anti-LGI1 otoantikör ilişkili limbik ensefalit (ALLE) subakut hafıza kusuru, çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar, davranış bozuklukları ve temporal lob nöbetleri gibi limbik sistemin tutulumuna işaret eden klinik belirtilerle ortaya çıkar.^[1] Temporal lob nöbetlerinin yanı sıra oldukça karakteristik bir

bulgusu da, epileptik bir fenomen mi yoksa bir tür hareket bozukluğu mu olduğu halen tartışılmakta olan fasiyo-brakial distonik nöbetlerdir.^[2] Kranial MRG'de özellikle bilateral mesial temporal alanlarda ve/veya bazal ganglionlarda T2A ve FLAIR kesitlerde hiperintens sinyal değişiklikleri dikkat çeker.^[1,2] İmmün tedavinin (özellikle IV pulse steroid) erken başladığı durumlarda, hastanın prognozu oldukça iyidir.^[1]

Geliş (Submitted): 06.10.2015

Kabul (Accepted): 06.10.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Neşe DERİCİOĞLU

e-posta (e-mail): nesedericioglu@yahoo.com

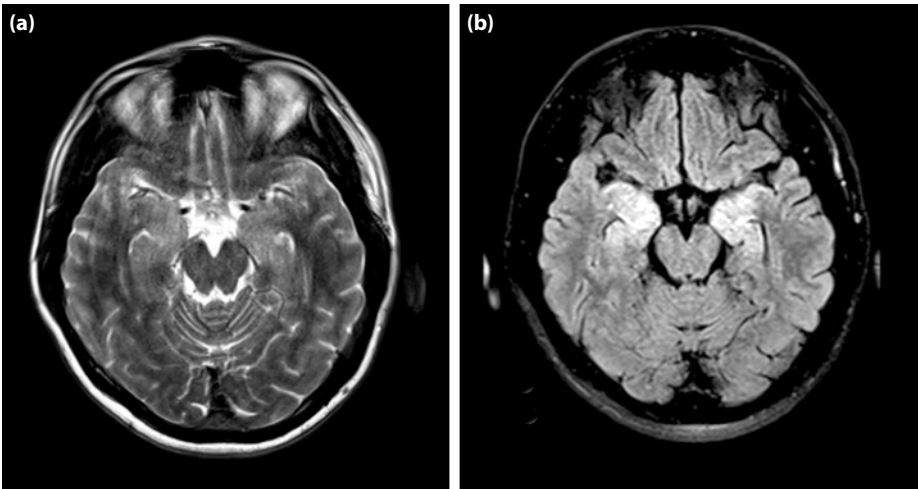


Bu olgu sunumunda Hacettepe Üniversitesi erişkin hastanesi Nöroloji servisinde yatırılarak incelenen ve ALLE saptanarak tedavi edilen bir hasta klinik ve laboratuvar verileriyle sunularak tartışılacaktır.

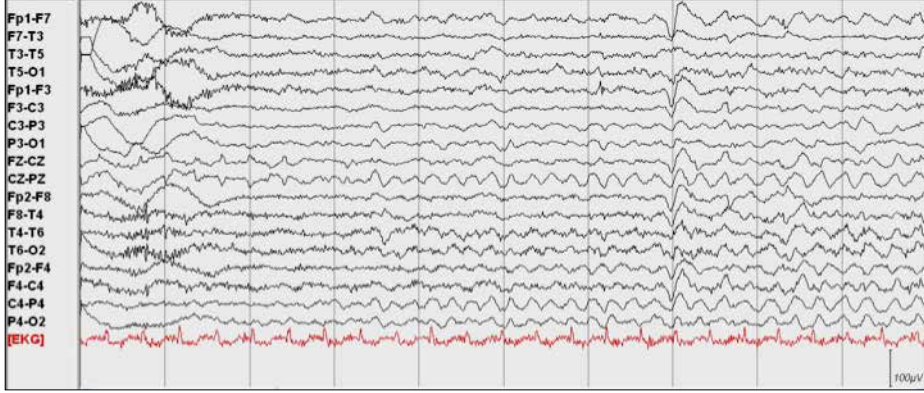
Olgu Sunumu

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta davranış değişiklikleri ve uzun süreli, sık nöbetler nedeniyle 25 Aralık 2014 tarihinde hastanemizin acil servisine başvurdu. Ağırlıklı olarak başında sola dönme, sol omuzda abdüksiyon ve sol kolda bazen distonik postürün eşlik ettiği 15-20 sn süren nöbetlerin 5-10 dk'da bir gelmesi üzerine hasta nöroloji servisine yatırılarak izleme alındı. Aslında İngiltere'de yaşamakta olan hastanın öyküsünden, yakınmalarının başvurudan yaklaşık 4 ay önce sol kolda ağrı, kişilik değişikliği, akrabalarını tanıyamama, geceleri uyuyamama ve halüsinasyon görme şeklinde başladığı öğrenildi. Yakınmalarının başladığı günlerde 10 gün kadar devam eden ateş yüksekliği olmuştu. Bunun üzerine bulunduğu şehirde bir yerel hastaneye başvurmuş ve 20 gün kadar yatırılarak izlenmişti. Epikrizinden anlaşıldığı kadarıyla tetkikler sonucunda anti-voltaj kapılı K⁺ kanal otoantikörleri pozitif bulunmuştu ve bir süre steroid tedavisi (oral? intravenöz?) ile birlikte olası sepsis tablosu ihtimaline dayanarak antibiyotik tedavisi almıştı. Burada sol taraflı fokal nöbetlerinin başlaması üzerine levetirasetam (LEV) 2x250 mg başlanarak hastaneden taburcu edilmişti. Ailenin isteği üzerine Türkiye'ye gelen hasta başka bir sağlık merkezine başvurmuş ve LEV 2x1000 mg'a çıkartılmıştı. Öz ve soy geçmişi özelliğ olmayarak hastanın fizik muayenesi

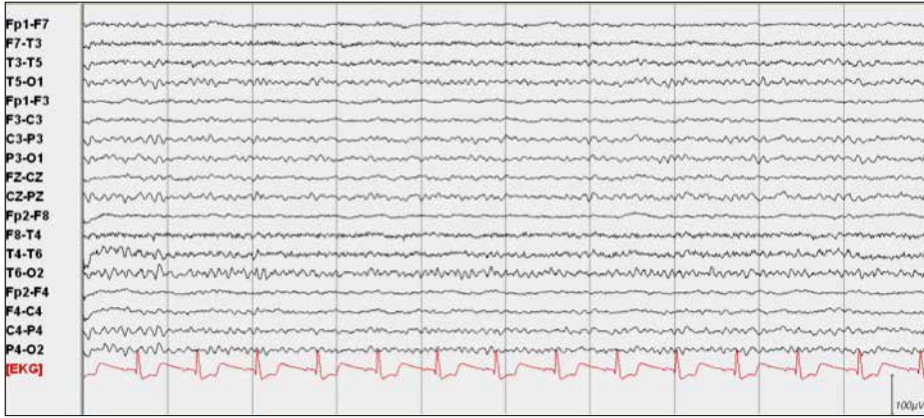
normal sınırlardaydı. Nöroloji servisine kabulünde yapılan nörolojik muayenesinde hastanın letarjik olduğu, iki basamaklı emirlere kısmen koopere olabildiği, oryantasyonunun bozuk olduğu görüldü. Sık nöbet geçiren hastada bunların dışında kayda değer patolojik bulguya rastlanmadı. Kan tetkiklerinde, spontan gerileyen, 15 500 düzeyinde lökositöz ve 127 mEq/mL dolayında hiponatremi dikkati çekti. BOS protein ve glukozu normal sınırlardaydı. IgG indeksi 0.43 iken, oligoklonal bandı pozitif. Yımadada lenfomononükleer hücreler görüldü. Viral ve bakteriyel enfeksiyon paneli negatif ve BOS kültüründe üreme olmadı. Kranyal MR görüntüleme tetkikinde bilateral mesial temporal T2A kesitlerde hafif ekspansil, hiperintens sinyal değişiklikleri limbik ensefalit lehine yorumlandı (Şekil 1). Difüzyon kısıtlılığı veya hemoraji gözlenmemesi nedeniyle infeksiyöz etyolojiden çok otoimmün patogeneze üzerinde duruldu. Uzun süreli video-EEG kaydında ortalama 6 dakikada bir, daha önce tarif edilen nöbetlerden geçirdiği ve bir nöbetinin sekonder jeneralize olduğu görüldü. İktal EEG'lerde genellikle sağ hemisferde ve posterior kesimlerde (temporo-pariyeto-okcipital) belirgin ritmik delta aktivitesi ile karakterize nöbet başlangıcını takiben yaygın ritmik yavaş dalga veya keskin dalga aktivitesi ile karakterize 40-80 sn süreli nöbet aktivitesi dikkati çekti (Şekil 2). Antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi yeniden düzenlendi. Levetirasetam 2x1500 olarak arttırıldı; 1000 mg/g valproat, 1 mg/g klonazepam ve 200 mg/g lakozamid eklendi. Ancak takipte nöbet sıklığında belirgin bir değişiklik olmadı. Olası paraneoplastik ensefalitler açısından çekilen toraks-abdomen BT ve skrotal USG normal sınırlardaydı. Öyküde anti-voltaj kapılı K⁺ kanal otoanti-



Şekil 1. Aksiyel T2A (a) ve FLAIR (b) kesitlerde görülen bilateral mesial temporal hiperintensite limbik ensefalit tanısıyla uyumludur.



Şekil 2. Sağ hemisferde ve özellikle temporo-pariyeto-okspital bölgelerde belirgin, ritmik delta aktivitesiyle karakterize iktal başlangıç paterni.



Şekil 3. IV pulse steroid sonrası çekilen kontrol EEG 9-10 Hz pariyeto-okspital alfa aktivitesiyle karakterize; interiktal deşarj veya iktal kayıt yok.

korları pozitifliği nedeniyle yapılan ENMG incelemesinde periferik sinir hiperekzitabilitesi saptanmadı. Aynı nedenle ve kranyal MR görüntüleme bulgularına dayanarak hastada non-paraneoplastik limbik ensefalit paneli çalışıldı. Sonuçlar beklenirken hastaya 5 gün IVlg tedavisi uygulandı, nöbet sıklığında bir miktar azalma görüldü. Takipte anti-LGI1 otoantikor titresinin pozitif gelmesi üzerine, önceki tecrübelerimize de dayanarak^[3] hastaya 7 gün boyunca 1000 mg/g IV metilprednizolon tedavisi başlandı. Hastanın daha tedavisi sürerken nöbetler giderek azaldı ve sonra tamamen kesildi. Tedavinin sonlanmasından 3 gün sonra yapılan uzun süreli kontrol video-EEG çekiminde hiç nöbet kaydına rastlanmadı (Şekil 3). Yatışından kısa bir süre sonra yapılan mini mental durum testi 17/30 iken, taburculuk öncesi 26/30 olarak saptandı. Taburculuğundan önce hastanın AEİ azaltılmaya başlandı. Hasta 80 mg/g P.O. metilprednizolon tedavisi ile gönderildi ve poliklinik takiplerinde steroid ve AEİ dozlarının ayarlanmasına karar verildi.

Tartışma

Bu olgu sunumunda psikiyatrik semptomlar ve uzun süredir devam eden nöbetlerle başvuran genç bir erkek hasta takdim edilmiştir. Hastanın klinik belirtileri ve kranyal MR görüntüleri limbik ensefalit tanısıyla uyumludur. Hastanın genel durumunun ağır olmaması, MR görüntülerinin oldukça simetrik olması ve hemorajik komponentin eşlik etmemesi HSV gibi enfeksiyöz bir etyolojiyi dışlamaya da uzaklaştırmaktadır. Bu nedenle benzer klinik tabloyla başvuran hastalarda otoimmün kökenli limbik ensefalit tanısı akla gelmeli ve zaman kaybetmeden para-neoplastik veya non-paraneoplastik ensefalit otoantikor paneli çalıştırılmalıdır. Literatürle uyumlu olarak hastamızda da nöbetler AEİ ile kontrol altına alınamamıştır.^[2] Nöbetlerin en çok immünespresif tedavi ile sonlandırılabilceği artık iyi bilinmektedir. Bu bağlamda ALLE'nin plazmaferez ya da IVlg'ten çok IV pulse steroid tedavisinden yarar göreceği de vurgulanmalıdır.^[3]

Hastada düzelme sağlandıktan sonra P.O. steroid tedavisinin ne kadar ve ne dozda devam etmesi gerektiği konusunda hala yeterince bilgimiz olmadığından her merkez kendi tecrübelerine göre bir izlem şeması uygulamaktadır. Benzer şekilde AEİ tedavisinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği de kesin değildir, ancak rekürens olasılığı düşük olduğundan monoterapi ile kısa süreli izlem belki uygun olabilir. Son zamanlarda giderek artan bilgi birikimi ve tecrübelerimiz sayesinde otoimmün sinaptik ensefalopati hastalarına (LGI1, NMDA, AMPA, Caspr2, voltaj bağımlı K⁺ kanal kompleksi, GAD, GABA, vs) daha erken tanı konabilmekte ve immü-supresif tedaviyle başarı sağlanabilmektedir.

Anti-LGI1 otoantikör ilişkili limbik ensefalit 2010 yılında Lai ve ark tarafından 57 hastalık bir seride oldukça ayrıntılı bir şekilde tanımlandı.^[1] Bu seriden ve diğer yayınlardan anlaşıldığı kadarıyla ALLE geniş bir yaş aralığında görülebilmektedir (30 yaşından 80 yaş üstü hastalara kadar). Kadınlara oranla erkeklerde yaklaşık iki kat daha siktir.^[2,4] Klinik olarak amnezi, konfüzyon, bilinç değişiklikleri ve nöbetlerin yanı sıra daha ender olarak uyku ve otonom sinir sistemi etkilenmesine bağlı bozukluklar da göze çarpmaktadır.^[2,4] Hastaların %80'inden fazlasında görülen nöbetler önemli bir bulgudur.^[1] İrani ve ark'na göre, ALLE'nin klinik olarak ortaya çıkmasından önce ipsilateral kol ve yüzde, ani ve kısa süreli kasılmayla giden ve gün içinde pek çok kez tekrarlayabilen, yazarların fasiyo-brakial distonik nöbet adını verdikleri oldukça karakteristik bir semiyolojik bulgu ortaya çıkmaktadır.^[2] Bugün için halen bir tür nöbet mi yoksa hareket bozukluğu mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Genel olarak nöbetlerin AEİ'lere oldukça dirençli oldukları söylenebilir.

Laboratuvar bulgularına bakıldığında hiponatremi oldukça sık (%60) rastlanan bir özelliktir ve uygunsuz ADH sendromu ile ilişkilendirilmektedir.^[1] BOS'ta protein artışı (%28) veya lenfositik pleositoz (%17) görmek mümkündür.^[1] Kranial MRG'de bilateral mesial temporal T2A hiperintensitesi %84 oranında saptanmaktadır,^[1] ancak hastalığın başlangıç döneminde MRG normal olabilir. FDG-PET çalışmalarında hastaların yaklaşık %70'inde bazal ganglia ve/veya temporal lobda glukoz metabolizmasında (ağırlıklı olarak hipermetabolizma şeklinde) bozukluk bildirilmektedir.^[2] EEG'de interiktal epileptiform deşarj (%12) veya nöbet kaydı (%32) sıklıkla görülmektedir.^[1] Malignensi taramalarında hastaların ancak %11'nde tümör saptanmaktadır.^[1] Değişik immü-noterapiler sonrası hastaların %78'inde prognoz oldukça iyidir.^[1] Ancak burada dikkat edilmesi gereken konu hastaların

IVlg veya plazmaferezden çok IV pulse steroid tedavisinden hızlı bir biçimde ve belirgin yararlanmalarıdır.^[3] Bu nedenle daha pahalı ve riskli tedaviler denenmeden önce steroid tedavisiyle başlamakta yarar vardır. Takipte hastaların ancak %18'inde relaps olasılığı bulunmaktadır.^[1]

Önceleri ALLE'de sorumlu antikorun voltaj bağımlı K⁺ kanallarına karşı geliştiği düşünülmekteydi. Ancak Lai ve ark antikorların potasyum kanalı Kv1.1 veya Kv1.4 subünitleriyle reaksiyona girmediğini, LGI1'e bağlandığını gösterdiler.^[1] LGI1, 63 kDa'luk bir peptittir ve 10q24'e lokalizasyon gösteren bir gen tarafından kodlanmaktadır.^[5] 1998'de gliomadaki kanser hücrelerinin motilitesi ve apoptozuyla ilişkili olarak tümör invazyonunu suprese eden bir fonksiyonu olduğu anlaşılmıştır.^[6] İsmi de buradan almaktadır: "Leucine-rich Glioma Inactivated". İlginç olarak, bu gendeki mutasyonların aslında otozomal dominant temporal lob epilepsisine (ODTLE) yol açtıkları daha önce anlaşılmıştı.^[5] LGI1'in presinaptik bölgeden salındıktan sonra, presinaptik ADAM23 ve postsinaptik ADAM22 reseptörlerine bağlanarak bir transsinaptik protein kompleksinin oluşumunu sağladığı ve bu şekilde sinaptik transmisyonun gücünü düzenlediği düşünülmektedir.^[7] Aynı zamanda nörit gelişimi ve dendritik budanmayla da ilişkili olduğu ve bu nedenle kortikogenezde rolü olabileceğini düşündüren bulgular da vardır.^[8] Yine de tüm bu verilere rağmen, neden aynı gendeki disfonksiyonların farklı klinik tablolara yol açtığı ve ODTLE ile ALLE'deki nöbetlerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Sonuç olarak, davranış ve bellek bozukluğu, dirençli nöbetler (özellikle fasiyo-brakial distonik nöbetler) nedeniyle başvuran ve kranial MRG bulguları normal ya da limbik ensefalit ile uyumlu bulunan hastalarda gecikmeksizin otoimmün limbik ensefalit paneli çalıştırılmalı ve anti-LGI1 otoantikör varlığında vakit kaybetmeden IV pulse metilprenizolon tedavisine başlanmalıdır. Bu hastalar plazma değişimi veya IVlg tedavisinden daha az yararlanacaklarından bu tedavi seçenekleri dirençli durumlarda, IV steroid kullanımı sonrası denenmelidir. ALLE'de nöbetlerin AEİ'lara yanıt vermeyeceği akılda tutulmalı ve takipte immün tedavi sonrası ilaçlar uygun bir şekilde azaltılarak kesilmelidir. Rekürens riskinin düşük olduğu hastalara bildirilmelidir.

Kaynaklar

1. 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](#)
2. 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](#)
 3. Kaymakzade B, Kansu T, Tan E, Dericioğlu N. LGI1 related limbic encephalitis and response to immunosuppressive therapy. *J Neurol* 2011;258(11):2075–7. [CrossRef](#)
 4. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133(9):2734–48. [CrossRef](#)
 5. Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet* 1995;10(1):56–60. [CrossRef](#)
 6. Chernova OB, Somerville RP, Cowell JK. A novel gene, LGI1, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. *Oncogene* 1998;17(22):2873–81. [CrossRef](#)
 7. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(8):3799–804. [CrossRef](#)
 8. Cowell JK. LGI1: from zebrafish to human epilepsy. *Prog Brain Res* 2014;213:159–79. [CrossRef](#)