

Dirençli Status Epileptikus İle Seyreden Otoimmün Ensefalit Olgusu

A Case of Autoimmune Encephalitis with Refractory Status Epilepticus



Dr. Merve Melodi ÇAKAR

✉ Merve Melodi ÇAKAR,¹ ✉ Aslıhan AKŞAR,¹ ✉ Meliha AKPINAR,¹
✉ Elif MERCAN,² ✉ Sezgin KEHAYA,¹ ✉ Babürhan GÜLDİKEN¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne

Özet

Dirençli status epileptikus genellikle ciddi beyin hasarı sonucu oluşan, antiepileptik ilaç ve anestezi madde infüzyonuna rağmen devam eden, mortalitesi ve morbiditesi yüksek klinik bir tablodur. Otoimmün ensefalitler dirençli status epileptikusun nedenlerinden biridir ve bazen ilk belirti olarak status epileptikus ile ortaya çıkabilir. Genellikle nöbetler klasik status epileptikus tedavisine dirençlidir, ek olarak immün düzenleyiciler ile tedaviye gereksinim duyulur. Biz bu çalışmamızda uygun dozda antiepileptik ve genel anestezi ilaç infüzyonuna rağmen nöbetleri durdurulamayan, etiyolojiye yönelik araştırmalarda over teratomu saptanan, ancak serum NMDA reseptör antikoru negatif olan ve status epileptikusunu intravenöz immüno globulin ile düzelebilen bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: İmmünoterapi; intravenöz immüno globulin; paraneoplastik limbik ensefalit; status epileptikus.

Summary

Refractory status epilepticus is usually caused by a severe brain injury and has a high rate of mortality and morbidity despite the infusion of antiepileptic drugs and anesthetic agents. Autoimmune encephalitis is one cause of refractory status epilepticus and status epilepticus may be the initial symptom. The seizures are generally resistant to standard treatment and may require immunotherapeutics. This is a description of a patient who had refractory status epilepticus despite appropriate doses of antiepileptic and general anesthetic drugs, but responded to intravenous immunoglobulin therapy. Examinations revealed an ovarian teratoma with a negative serum N-methyl-D-aspartate receptor antibody.

Key words: Immunotherapy; intravenous immunoglobulin; paraneoplastic limbic encephalitis; status epilepticus.

Giriş

Dirençli status epileptikus (SE) biri benzodiazepin grubundan olmak şartı ile uygun seçilen iki antiepileptiğin yeterli dozda verilmesine rağmen devam eden nöbet halidir. Etiyolojisinde genellikle enfeksiyöz nedenler, travma ya da inme-ye sekonder akut beyin hasarı bulunur.^[1] Dirençli SE'ye yol açan diğer bir neden ise otoimmün ensefalittir, ancak nadir karşılaşılmışından dolayı bu hastalığın tanı ve tedavisinde genellikle geç kalınmaktadır.^[2] Otoimmün ensefalitler anestezi ilaçlarının verilmesine rağmen 24 saati aşan durdurulama-

mayan veya anestezi ilaçlarının kesilmesi ile tekrar başlayan süper dirençli SE olarak nitelendirilen tablolara da sıkça yol açar.^[3]

Otoimmün ensefalit hızlı kötüleşme gösteren yakın dönem amnezisi, epileptik nöbet ve psikiyatrik bulgular ile karakterizedir. Pek çok hastada klinik tabloya bir tümör eşlik etmektedir, ancak olguların %60–70'inde tümör saptanmasından aylar önce ortaya çıktığı bildirilmektedir.^[4] Biz bu çalışmamızda süper dirençli SE gelişen, intravenöz immüno globulin (İVIG) ile nöbetlerin durdurulabildiği, etiyolojiye yönelik

Geliş (Submitted): 17.08.2018

Kabul (Accepted): 25.02.2019

İletişim (Correspondence): Dr. Merve Melodi ÇAKAR

e-posta (e-mail): melodihacioglu@gmail.com



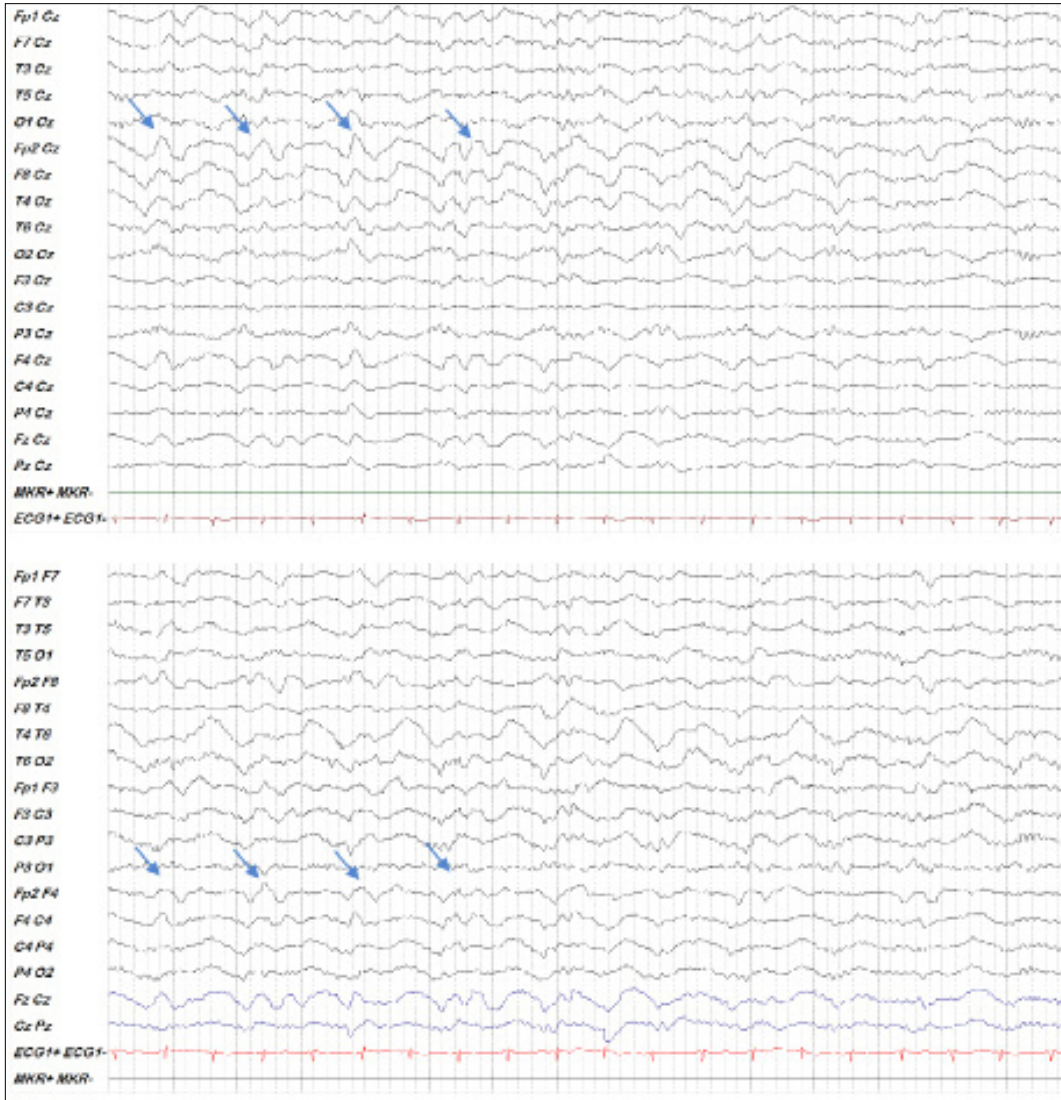
incelemelerinde overde kistik teratom saptanan bir otoimmün ensefalit olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

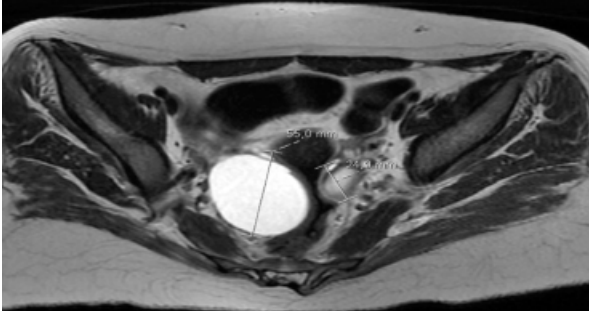
Yirmi altı yaşında kadın hasta, yaklaşık 10 dakika süren jeneralize tonik klonik nöbet ile acil servise başvurdu. Yakın dönemde ve özgeçmişinde epileptik nöbet veya başka sağlık yakınması olmayan hastada yapılan postiktal muayenede iki taraflı ekstansör taban cildi refleksi dışında patolojik bulgu saptanmadı. Subfebril ateşi olan hastanın ensefalit ön tanısıyla yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde basıncı 14 cmH₂O, %55 lenfosit hakimiyetinde 48 hücre/mm³,

32 mg/dL protein ve 65 mg/dL şeker düzeyi (eş zamanlı kan şekeri 83 mg/dL) bulundu. Kranyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olarak değerlendirildi.

Olguda elektroensefalografide sağ hemisferde belirgin periyodik delta frekansında yavaş dalgalar izlendi (Şekil 1). Viral ensefalit ön tanısı ile Asiklovir 3x750 mg/gün ve Levetirasetam 1000 mg/gün başlanan hastada istenmiş olan Herpes Simplex Virüsü Tip 1 ve 2 Polimeraz zincir reaksiyon sonucu negatif geldi. İzleyen ikinci günde bilicinde uykuya eğilimi artması, iletişimin bozulması ve sol yüzde klonik kasılma şeklinde fokal motor nöbetleri olması nedeniyle Diazepam ve Fenitoin infüzyonu (18 mg/kg) verildi ve idame tedavide



Şekil 1. Sağ frontotemporal bölgede monopolar Cz (üst resim) ve bipolar longitudinal montajda periyodik delta frekansında yavaş dalga deşarjları.



Şekil 2. Batın manyetik rezonans görüntülemesinde sağda büyüklüğü yaklaşık 5.5 cm, solda 2.5 cm çapında kistik over teratomu.

Fenitoin 300 mg/gün oral olarak devam edildi, Levetirasetam dozu 3000 mg/güne yükseltildi. İkili antiepileptik ilaca rağmen nöbetleri devam etmesi üzerine hasta SE tanısıyla yoğun bakıma alınarak önce Midazolam, yanıt alınamayınca sırasıyla Pentobarbital ve Propofol infüzyonları verildi. Üç gün süre ile anestezi ilaçları altında nöbetleri durdurulamayan ve bilinci açılmayan hasta süper dirençli SE olarak kabul edildi, otoimmün ensefalit olabileceği düşünülerek üç gün 1000 mg Metilprednisolon intravenöz tedavisi uygulandı, yanıt alınmaması üzerine beş gün 0.4 gr/kg/gün İVİG tedavisi verildi.

İntravenöz immünglobulin tedavisi sonrası hastanın üçüncü günde nöbetleri durdu, bilinci açıldı, iletişim kurdu ve nörolojik muayenesi normale döndü. Otoimmün ensefalit etiyojisine yönelik istenen antinöronal antikolar NMDA, AMPA 1, AMPA 2, CASPR 2, LGI, gamma amino bütirik asit (GABA) B1, anti hu, anti yo, anti ri, anti pnma2/ta, anti cv2, anti amfifisin negatif saptandı. Anti glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru çok düşük düzeylerde 9.97U/ml (N:<1.0 U/L) olarak pozitif bulundu.

Adet düzensizliği olduğu öğrenilen hastada alt batın MRG'de sağ ve sol overde kistik lezyonlar izlendi (Şekil 2). On günün sonunda nörolojik durumu normal ve stabil olan, nöbet geçirmeyen hasta oral steroid ve antiepileptik ilaçları ile taburcu edildi. Üç ay sonra oofektomi yapılan hastada lezyonların patoloji incelemesinde overlerde matür kistik teratom saptandı. Beşinci ayda azaltılarak oral steroidi kesilen hastanın bir yıllık izleminde anterograd amnezisinin dışında patolojik bulgu saptanmadı.

Tartışma

Biz bu sunumuzda daha önceden epilepsisi veya kayda değer bir sağlık şikayeti olmayan, hızla dirençli SE'ye dönüşen, klasik SE tedavisine yanıt vermeyen, immün tedavi ile tam

düzelen bir olgumuzu sunduk. İleri incelemelerinde overde teratomu bulunması, her ne kadar MR görüntülemesi normal, antinöronal antikoları negatif olsa da bize NMDA reseptör antikoru ilişkili otoimmün epilepsiyi düşündürdü.

Otoimmün ensefalit olguları epileptik nöbet ile birlikte yakın zamanda kısa dönem hafıza kaybı, psikiyatrik belirtilerle kendini gösterebilir. Ancak bizim olgumuzda olduğu gibi her olguda nöbet öncesi yardımcı olacak klinik bir bilgiye ulaşılamaz. Klinik bulgular ile birlikte BOS, MRG, EEG, antinöronal antikoların varlığı otoimmün ensefalit tanısını desteklemektedir. BOS'nin %80 olguda başlangıçta normal olabileceği, lenfosit sayısında ve protein düzeyinde hafif artışın sonradan ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.^[5] BOS'de oligoklonal bant bulunması %60 olguda bildirilirken, etiyojisi aydınlatılmayan olgularda otoimmün ensefalit olasılığını 8.5 kat artırmaktadır.^[6,7] Bizim olgumuzda oligoklonal bant bakılmamış olmakla birlikte BOS'de lenfositik pleositoz vardı. MR görüntülemeler de yine otoimmün ensefalitlerin %50'sinde normal bulunabilmektedir. Lezyon görüntülenebildiği takdirde yerleşim yeri olarak hippokampusler, serebellar ve serebral korteks, frontobazal ve insuler bölgeler, bazal ganglionlar ve spinal kord bildirilmiştir.^[8]

Antinöronal otoantikoların serum veya BOS'de tespiti otoimmün ensefalit tanısını destekleyen en önemli bulgudur. Ancak bizim olgumuzda olduğu gibi antikoların serumda negatif olması otoimmün ensefaliti dışlamamalıdır.^[9] NMDA reseptör antikoru olgumuzda BOS'de çalışmamıştır. NMDA reseptör antikoru ile ilişkili 250 ensefalit olgusunun toplandığı bir çalışmada olguların tümünde BOS'de NMDA reseptör antikoru pozitif iken, 36'sında serumda antikoru saptanamamıştır.^[10] Bizim olgumuza benzer olarak Wali ve ark.^[11] da over teratomlu NMDA reseptör antikoru negatif saptanmış otoimmün ensefalitli olgu bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda radyoimmünoassay ile bakılan serum GAD antikoru 9 U/mL düzeyi ile nörolojik otoimmün hastalıklar için çok düşük bir değerde bulunmuştur. Radioimmünoassay yöntemi ile tespit edilen yüksek GAD antikoru düzeyi 2000 U/mL üzerinde ise otoimmün nörolojik hastalıklar için anlamlı kabul edilmektedir.^[12,13] GAD antikoru pozitif otoimmün epilepsi olgularının derlendiği bir çalışmada GAD antikoru düzeyinin 29–235 U/mL aralığında olduğu raporlanmıştır ve bu düzey bizim olgumuzunkinden çok yüksektir.^[12]

Dirençli SE olgularında mortalite %22 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir.^[14,15] İnme, enfeksiyon ve travma gibi belirgin bir nedenin bulunmadığı tedaviye direnç gösteren, nöbetlerin

devam ettiği SE olgularında olgumuzda olduğu gibi otoimmün ensefalit düşünülmelidir.^[6,7] Otoimmün ensefalitlerde lokal veya multifokal hasar sık olarak dirençli epilepsiye yol açmaktadır.^[16] Süper dirençli SE olgularının %67.7'sinden ensefalitler sorumlu tutulmakta ve mortalite bu olgularda %50'ye yükselmektedir.^[17] NMDA reseptör antikor ilişkili otoimmün epilepsi literatürde immün tedaviye dramatik yanıtı ile yakın zamanda ilgi çekmiştir.^[18] İlaveten voltaj geçişli potasyum kanal (VGKC), lösinden zengin gliom inaktivif protein (LG1) ve metatropik glutamat reseptör 5 (mGlu5) antikor gibi antinöronal antikor ilişkili otoimmün ensefalit ve epilepsilerde immün tedaviye yanıtın iyi olduğu bildirilmekle birlikte bunun için pratikte yeterli kanıt bulunmamaktadır.^[15] Dirençli SE'lerde etiyoloji belirlenemiyorsa, öncesinde epilepsi öyküsü yoksa, hızla gelişen hafıza kaybı ve psikiyatrik semptomlar var ise ve ataksi, otonomi disfonksiyon gibi nörolojik bulgular saptanıyor ise otoimmün ensefalit tanısı ile immün tedavinin yapılması gerektiği artık kabul görmektedir.^[2] Otoimmün ensefalitin tedavisinde öncelikle tedaviye kortikosteroid, İVİG, plazma değişimi uygulanabilir, dirençli bazı olgularda rituksimab, siklofosamid, mikofenolat mofetil, takrolimus gibi daha agresif tedaviler de tercih edilebilir.^[19,20]

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda yeni başlayan ve klasik tedaviye direnç gösteren, diğer nedenlerin dışlandığı SE hastalarında, serumda antinöronal antikorlar negatif olsa da tanıda otoimmün epilepsi düşünmek gerektiğini ve immün tedavi ile nöbetlerin durabileceğini, klinik düzelmenin sağlanabileceğini vurgulamak istedik.

Hasta Onayı

Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.G.; Hasta Takibi: B.G., M.A., M.M.Ç.; Veri toplama: M.M.Ç., E.M.; Literatür Tarama: M.M.Ç., A.A., S.K.; Yorumlama: B.G., M.M.Ç.; Yazan: M.M.Ç.

Kaynaklar

1. Hocker S, Tatu WO, LaRoche S, Freeman WD. Refractory and super-refractory status epilepticusan update Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14(6):452. [CrossRef]
2. Lopinto-Khoury C, Sperling MR. Autoimmune status epilepticus. Curr Treat Options Neurol 2013;15(5):545–56. [CrossRef]

3. Cuero MR, Varelas PN. Super-Refractory Status Epilepticus. Curr Neurol Neurosci Rep 2015;15(11):74. [CrossRef]
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(7):1481–94. [CrossRef]
5. Jandu A, Odor PM, Vidjeon SD. Status epilepticus and anti-NMDA receptor encephalitis after resection of an ovarian teratoma. J Intensive Care Soc 2016;17(4):346–52. [CrossRef]
6. Mann A, Machado NM, Liu N, Mazin AH, Silver K, Afzal KI. A multidisciplinary approach to the treatment of anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: A case and review of the literature. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2012;24(2):247–54.
7. Malter MP, Elger CE, Surges R. Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis. Seizure 2013;22(2):136–40. [CrossRef]
8. Demaerel P, Van Dessel W, Van Paesschen W, Vandenberghe R, Van Laere K, Linn J. Autoimmune-mediated encephalitis. Neurology 2011;53(11):837–51. [CrossRef]
9. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15(4):391–404. [CrossRef]
10. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. Lancet Neurol 2014;13(2):167–77. [CrossRef]
11. Wali SM, Cai A, Rossor AM, Clough C. Appearance of anti-NMDAR antibodies after plasma exchange and total removal of malignant ovarian teratoma in a patient with paraneoplastic limbic encephalopathy. BMJ Case Rep 2011;2011. [CrossRef]
12. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. Ann Neurol 2010;67:470–8. [CrossRef]
13. Daif A, Lukas RV, Issa NP, Javed A, VanHaerents S, Reder AT, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. Epilepsy Behav 2018;80:331–6. [CrossRef]
14. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Kang CC, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. Neurology 2015;85(18):1604–13.
15. Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, Szaflarski JP. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)-The potential role for immunotherapy. Epilepsy Behav 2015;47:17–23. [CrossRef]
16. Singh TD, Fugate JE, Hocker SE, Rabinstein AA. Postencephalitic epilepsy:clinical characteristics and predictors. Epilepsia 2015;56(1):133–8. [CrossRef]
17. Tian L, Li Y, Xue X, Wu M, Liu F, Hao X, et al. Super-refractory status epilepticus in West China. Acta Neurol Scand 2015;132(1):1–6.
18. Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. Curr Treat Options Neurol 2011;13(3):324–32. [CrossRef]
19. Ekizoğlu E, Baykan B. Immunotherapy Responsive Epilepsies: General Clinical Features, Commonly Detected Antibodies and Treatment Studies. [Article in Turkish]. Epilepsi 2016;22(1):37–45.
20. Holzer FJ, Seeck M, Korff CM. Autoimmunity and inflammation in status epilepticus: from concepts to therapies. Expert Rev Neurother 2014;14(10):1181–202. [CrossRef]