

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

İleri Yaşta Görülen Bir Epilepsi Partialis Kontinua Olgusunun İntravenöz İmmünglobulin Tedavisine Dramatik Cevabı

Dramatic Response to Intravenous Immunoglobulin Treatment of Epilepsia Partialis Continua: A Phenomenon Observed in Older Age



Dr. Nilgün ERTEN

Nilgün ERTEN,¹ Duran YAZICI,² Onur AKSOY³

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Giresun

²Ordu Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ordu

³Ordu Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ordu

Özet

Rasmussen ensefaliti tedaviye dirençli fokal nöbetler ile karakterizedir. Genellikle çocukluk çağında görülür. İleri yaşlarda çok nadirdir. Seksen üç yaşında erkek hasta acil servisimize ani gelişen sol kol ve bacakta sürekli ve istemsiz kasılmalar şikayeti ile getirildi. Hastanın muayenesinde bilinci açıktı, sürekli devam eden sol kol ve bacakta istemsiz kasılmaları ve solda Babinski pozitifliği vardı. Biyokimyasal parametreleri normal sınırlardaydı. Acil serviste uygulanan diazepam tedavisine cevap alınmadı. Beyin tomografisinde sağda tüm hemisferde hipodansite izlendi. Hastanın elektroensefalografisi yoğun hareket artefaktı nedeni ile değerlendirilemedi. Bu süreçte midozalam infüzyonu uygulandı. Nöbeti devam eden hastaya parenteral valproik asit tedavisi başlandı dozu tedricen 2000 mg/güne çıkarıldı. Tedaviye cevap alınmaması üzerine levetirasetam eklenip dozu tedricen 3000 mg/güne yükseltildi. Nöbetleri devam eden hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesinde sağda tüm hemisferde yaygın T1 hipointensitesi, T2 hiperintensitesi mevcut olup, kontrastlanma saptanmadı. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme kortikal diffüzyon kısıtlaması mevcuttu. Hastada antiepileptiklere dirençli "epilepsia parsiyalis continua" kliniğinin olması ve görüntüleme bulguları Rasmussen ensefaliti lehine değerlendirildi. Hastaya intravenöz immünglobülin tedavisi 0.4 mg/kg/günden başlandı ve ilk üç günde hastanın nöbetleri azalarak geçti. Hastanın intravenöz immünglobülin tedavisi beş güne tamamlandı. Nöbet tekrarı olmadı. Hem Rasmussen ensefalitinin ileri yaşta nadir görülmesi hem de intravenöz immünglobülin tedavi ile tam nöbet kontrolü sağlamamız nedeniyle olgumuzu sunulmaya değer bulduk.

Anahtar sözcükler: İleri yaş; intravenöz immünglobülin tedavisi; Rasmussen ensefaliti.

Summary

Rasmussen's encephalitis is characterized by treatment-resistant focal episodes and is generally observed during childhood, rarely occurring in adults. An 83-year-old man with involuntary contractions in his left arm and leg was brought to emergency care. Patient was conscious during diagnosis, displaying contractions, and Babinski reflex-positive on his left side. Biochemical parameters were within normal values. Diazepam treatment applied in emergency care did not show positive results. A hypodensity was diagnosed in the right brain hemisphere via CT. The patient's EEG could not be evaluated due to intense artifact movements. During this process, midazolam infusion was applied. Parenteral valproic acid treatment was applied, and dose was incrementally increased to 2000 mg/day. With no results, dose was incrementally increased to 3000 mg/day with the addition of levetiracetam. Extensive T1 and T2 hypointensity was observed, without any contrasts, in the total right hemisphere via MRI during the episode. Cortical diffusion restriction was observed in diffusion-weighted imaging. The patient was determined to be positive for Rasmussen's encephalitis with the diagnosis of antiepileptic epilepsy partialis continua in the clinic. An initial treatment of IV immunoglobulin (0.4 mg/kg/day) was initiated, and episodes gradually decreased and finally ended within 3 days. IV immunoglobulin treatment was completed in 5 days. No recurrence was observed. While Rasmussen's encephalitis is rarely seen in older adults, complete control was achieved with IV immunoglobulin in the present case.

Keywords: Elderly; intravenous immunoglobulin therapy; Rasmussen's encephalitis.

Geliş (Submitted): 29.09.2014

Kabul (Accepted): 25.03.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Nilgün ERTEN

e-posta (e-mail): nderten@hotmail.com



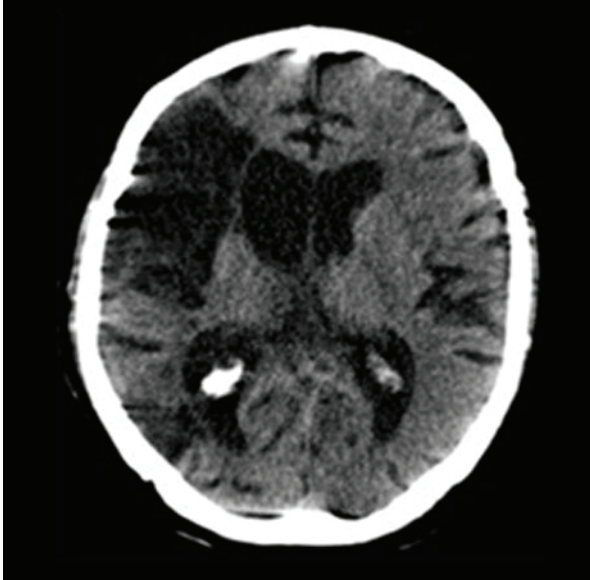
Giriş

Rasmussen ensefaliti (RE), antiepileptik tedavilere dirençli, tekrar eden parsiyel nöbetler, ilerleyici hemiparezi ve kognitif etkilenme ile karakterize ciddi bir hastalıktır. Daha çok sağlıklı çocuklarda olmak üzere nadir de olsa ileri yaştaki insanlarda da görülebilir.^[1,2] Henüz kesin olmamakla birlikte, hem bazı çalışmalardan elde edilen veriler, hem de immünomodülatuar tedaviye yanıt alınabilmesi etiopatogenezinde immün mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir.^[1,3]

Bu yazıda nadir görülen ileri yaş RE tanısı koyduğumuz hastamızın tedavisinde intravenöz immünglobülin (IVIG) uygulamasına aldığımız belirgin cevabın literatür üzerinden okuyucularla tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Seksen üç yaşında sağ elini kullanma öyküsü olan erkek hasta acil servisimize ani gelişen sol kol ve bacakta sürekli ve istemsiz kasılmalar şikayeti ile getirildi. Hastanın muayenesinde bilinci açıktı, geçirilmiş serebrovasküler hastalığa sekonder sol hemiparezi ve global afazisi mevcuttu. Sürekli devam eden sol kol ve bacakta istemsiz kasılmaları ve solda Babinski pozitifliği vardı. Biyokimyasal parametreleri normal sınırlardaydı. Acil serviste çekirilen beyin tomografisinde sağ frontoparietal lobda geçirilmiş serebrovasküler hastalığı



Şekil 1. Sağ frontoparietal lobda geçirilmiş serebrovasküler hastalığa sekonder gelişmiş geniş ensefalomalazik alan mevcuttur.

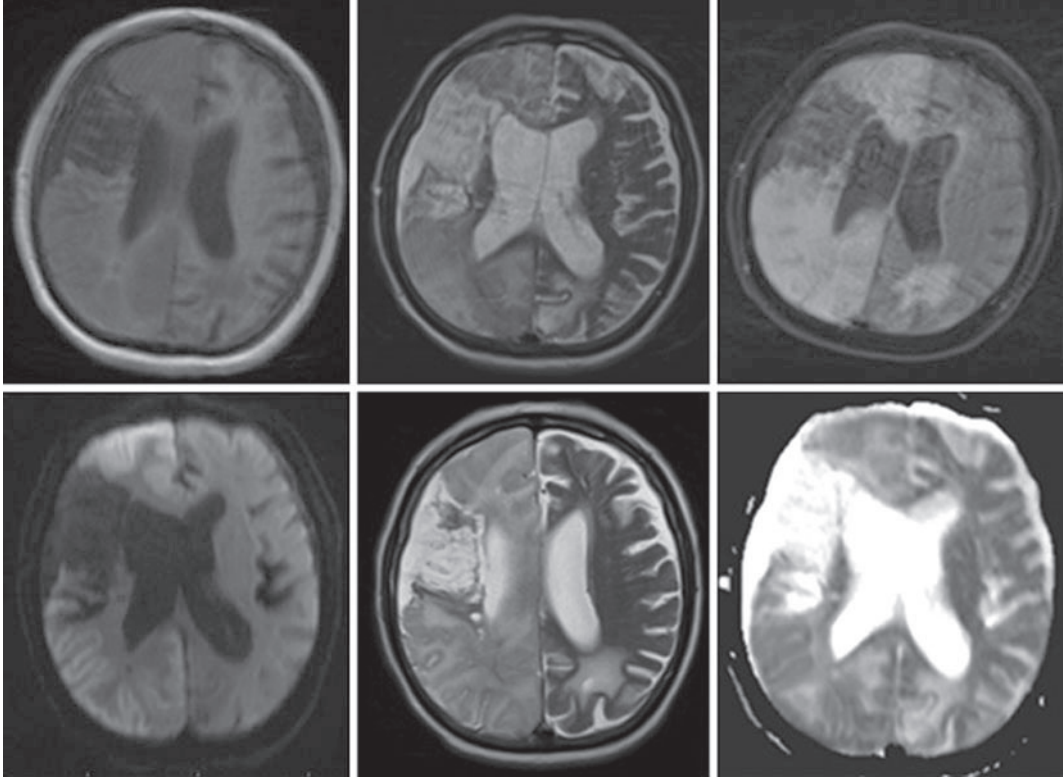
ğa sekonder gelişmiş geniş ensefalomalazik alan mevcuttu (Şekil 1). Mevcut bulgularla hastanın çapraz afazisinin olduğu anlaşıldı. Akut gelişen ve sürekli tekrar eden parsiyel nöbetleri olan hastaya acil serviste uygulanan diazepam tedavisine cevap alınamadı. Hastanın çekirilen elektroensefalografisi (EEG) yoğun hareket artefaktı nedeni ile değerlendirilemedi. Bu süreçte midazolam infüzyonu uygulandı. Nöbeti devam eden hastaya parenteralvalproik asit tedavisi başlandı dozu tedricen 2000 mg/güne çıkarıldı. Tedaviye cevap alınmaması üzerine levetirasetam eklenip dozu tedricen 3000 mg/güne yükseltildi. Nöbetleri devam eden hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı. Beyin MRG'de sağda tüm hemisferde yaygın T1 hipointensitesi, T2 hiperintensitesi mevcut olup, intravenöz gadolinyum verilmesini takiben anlamlı kontrastlanma saptanmadı. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede kortikal difüzyon kısıtlaması mevcuttu, ADC'de kısıtlanma izlenmedi (Şekil 2). Hastadan lomber ponksiyon yapılması planlandı ancak hasta yakınlarının kabul etmemesi üzerine yapılamadı. Antiepileptiklere dirençli "epilepsia parsiyalis continua" kliniğinin olması ve mevcut görüntüleme bulgularının varlığı hastayı RE lehine değerlendirmemize neden oldu. Hastaya IVIG tedavisi 0.4 mg/kg/günden başlandı. Hastanın nöbetleri bu tedavinin ilk üç gününde azalarak kayboldu. Almakta olduğu IVIG tedavisi beş güne tamamlanarak kesildi. Bu süreçte oral antiepileptikleri olan valproik asit 2000 mg/gün ve levetirasetam 3000 mg/gün tedavisi devam edilmekteydi. Nöbet tekrarı olmayan hastanın poliklinik kontrolünde almakta olduğu antiepileptiklerinin her ikisinin de dozları 1000 mg/güne düşürüldü. Hastamız halen nöbetsiz olarak takip edilmektedir.

Tartışma

Rasmussen ensefaliti, Rasmussen tarafından 1958 yılında kronik ve progresif özellikteki ensefalite bağlı tedaviye dirençli fokal nöbetleri olan üç hastanın klinik ve histopatolojik özelliklerinin tanımlanması ile ensefalit çeşitleri arasında yerini almıştır.^[4] Genellikle 14 ay-14 yaşlar arasında sağlıklı çocuklarda görülür. Erişkin dönemde çok nadirdir. Olguların %80'i 10 yaşından küçüktür ve yaklaşık %10'u ileri yaş başlangıçlıdır. Her iki cinste de görülme sıklığı benzerdir.^[1]

Nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da etiopatogenezde virüslerin veya viral enfeksiyonların tetiklediği otoimmün mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmektedir.

^[5] Rasmussen ensefaliti ile ilgili olabilecek üç enflamatuvar mekanizmadan söz edilmektedir bunlardan biri direkt viral enfeksiyon nedeniyle santral sinir sistemi (SSS) zedelenme-



Şekil 2. Sağda tüm hemisferde yaygın T1 hipointensitesi, T2 hiperintensitesi mevcut olup, iv gadolinyum verilmesini takiben anlamlı kontrastlanma saptanmamıştır. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde kortikal difüzyon kısıtlanması mevcut olup, ADC'de kısıtlanma izlenmemektedir.

si, ikincisi viral enfeksiyonun SSS'de sekonder otoimmün cevabı tetiklemesi, üçüncüsü ise SSS'nin primer otoimmün hastalığı şeklinde sıralanabilir. Olguların etkilenmiş hemisferlerinden alınan otopsi örnekleri ve cerrahi numunelerin histopatolojik olarak incelenmesinde perivasküler lenfosit birikimi, mikrogliyal proliferasyon, nöronal kayıp, gliozis gösterilmiş ve lezyonların multifokal olmaktan ziyade birleşim gösterme eğiliminde oldukları saptanmıştır.^[1]

Roger ve ark. tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, glutamat reseptörünün Glu R3 proteinine karşı oluşan antikorlarla uyarılması ile RE'yi taklit eden nöbetlerin geliştiğini ve histopatolojik olarak RE'yi düşündürdürebilen perivasküler lenfosit birikimi, mikrogliyal proliferasyon, nöronal kayıp, gliozis gibi değişikliklerin meydana geldiğini göstermişlerdir. GluR3 antikoru uyarıcı reseptörleri aktive ederek iyonların yoğun akışına neden olur ve böylece lokal enflamasyon gelişir. Bu da daha fazla kan beyin bariyeri yıkımına ve dolayısı ile SSS'ye daha fazla immünmodülatör girişine ve giderek artan nöronların ölümüne neden olduğu gibi inatçı nöbetlerin başlamasına da neden olabilir.^[6]

Bazı çalışmalarda T hücre aracılı enflamatuvar cevabın RE'yi başlatıcı olma ihtimalinden söz edilmiştir.^[7-9] Hastalığın erken döneminde aktif enflamatuvar beyin lezyonlarında bol miktarda T lenfosit birikimi gösterilmesi hastalığın erken evresinde özellikle sitotoksik CD8 T hücre aracılı immün cevabın etkili olabileceğini düşündürür. Bu da Rasmussen ensefalitinde kortikal nöronların apoptotik ölümünü ve doku zararlanmasını tetikleyebilir. Ayrıca CD8 T hücre tarafından salgılanan ve glutamat reseptörüne karşı antijenik özellikle toksik bir molekül olan granzim B dikkat çekmiştir.^[10] Bütün bu bulgular RE'nin patogeneğinde hücre ve humoral immün cevapların birlikte etkili olabileceğini düşündürmektedir.^[1]

Rasmussen ensefaliti kliniğinde "epilepsia partialis continua" olarak da isimlendirilen sıklığı giderek artan ve devam eden şiddetli ve özellikle motor karakterde fokal nöbetler görülür. Bu nöbetler sıklıkla polimorfiktir. Ayrıca hastalarda ilerleyici karakterde hemiparezi ve kognitif bozulma da gelişir.^[1]

Hastaların uyku ve uyanıklık EEG'leri devam eden veya tekrarlayan asenkronizasyon bulgularıyla karakterizedir. Elekt-

roensefalografide zemin ritminde lateralizasyon gösteren düşük amplitütlüpolimorfik veya ritmik delta aktivitesi gibi fokal yavaşlama, progressif zemin aktivitesi dezorganizasyonu, iktal ve multifokal interiktal epileptiform aktiviteler görülebilir.^[11,12]

Rasmussen ensefalitinin erken evrelerinde beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) ve beyin MRG bulguları tamamen normal olabilmektedir. Tek taraflı tutulum tanının konulması için son derece önemli bir özelliktir. Manyetik rezonans görüntüleme ve BBT bulguları birbirine paralel olmakla beraber MRG'de bulgular BBT'ye göre daha erken ortaya çıkmaktadır.^[13] Manyetik rezonans görüntülemede fokal kortikal şişlik, gri ve beyaz cevherde T2 hiperintens sinyal değişikliği ilerleyen dönemlerde ise tek taraflı insular kortikal ve kaudatnükleus başı atrofini ve progressif beyaz ve gri cevher atrofini görülebilir.^[11,13,14] Bizim olgumuzda da sağda tüm hemisferde yaygın T1 hipointensitesi, T2 hiperintensitesi mevcut olup, intravenöz kontrast madde verilmesini takiben anlamlı kontrastlanma saptanmamıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede kortikaldifüzyon kısıtlaması mevcut olup, ADC'de kısıtlanma izlenmemiştir.

Antiepileptik ilaçlar nöbetlerin kontrolünde yetersiz kalarak fonksiyonel kaybın progresyonunu engelleyememektedirler. Özellikle hemisferektomi olmak üzere sadece cerrahinin nöbetlerde ve fonksiyonel bozulmada kalıcı bir iyileşme sağladığı görülmüştür.^[1,2,15]

İmmün tedaviler arasında yer alan ve steroide göre daha rahat tolere edilebilen immünglobülin tedavisi ile ilgili çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında IVIG tedavisinin uzun dönem etkisi net olmamakla birlikte hastalığın başlangıcında faydalı olabileceği düşünülmektedir.^[1,2] Bazı araştırmacılar IVIG tedavisinin çocuklarda görülen RE'ye kıyasla erişkin yaş grubunda görülen RE'de daha etkili olduğunu iddia etmişlerdir.^[16] Bizim erişkin RE tanılı olgumuzda da IVIG tedavisinin ilk üç günde tam nöbetsizlik sağlaması bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak nadir de olsa yetişkin yaş grubunda "epilepsia parsialis continua" kliniği ile karşımıza çıkan hastalarda RE düşünülmelidir. Hastada gelişebilecek hemiparezi ve kognitif yıkımı mümkün olan en az seviyeye indirebilmek için etkin bir tedavi için acele edilmelidir. Biz immün tedavilerin özellikle de iyi tolere edilebilmesi nedeni ile IVIG uygulamasının erken ve etkin tedavide önemli olduğunu düşün-

mekteyiz. Bu düşüncemiz doğrultusunda uyguladığımız IVIG tedavisi sonucunda aldığımız olumlu cevabı okurlarla paylaşmayı amaçladık. Hiç şüphesiz ki tedavinin etkinlik derecesinin net bir şekilde ortaya konulması mevcut verilerle mümkün değildir. Bu konuda daha fazla bilgi paylaşımına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Dubeau F, Andermann F, Wiendl H, Bar-Or A. Rasmussen's encephalitis (Chronic focal encephalitis). In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy a comprehensive textbook*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 2439–53.
2. Livingston JH. Management of epilepsies associated with specific diseases in children. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J, editors. *The treatment of epilepsy*. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. p. 195–204. [CrossRef](#)
3. Ramaswamy V, Walsh JG, Sinclair DB, Johnson E, Tang-Wai R, Wheatley BM, et al. Inflammation induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *J Neuroinflammation* 2013;10:152. [CrossRef](#)
4. Rasmussen T, Olszewski J, Lloydsmith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958;8(6):435–45.
5. Power C, Poland SD, Blume WT, Girvin JP, Rice GP. Cytomegalovirus and Rasmussen's encephalitis. *Lancet* 1990;336(8726):1282–4. [CrossRef](#)
6. Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265(5172):648–51.
7. Li Y, Uccelli A, Laxer KD, Jeong MC, Vinters HV, Tourtellotte WW, et al. Local-clonal expansion of infiltrating T lymphocytes in chronic encephalitis of Rasmussen. *J Immunol* 1997;158(3):1428–37.
8. Bauer J, Bien CG, Lassmann H. Rasmussen's encephalitis: a role for autoimmune cytotoxic T lymphocytes. *Curr Opin Neurol* 2002;15(2):197–200. [CrossRef](#)
9. Bien CG, Bauer J. T-cells in human encephalitis. *Neuromolecular Med* 2005;7(3):243–53. [CrossRef](#)
10. Gahring L, Carlson NG, Meyer EL, Rogers SW. Granzyme B proteolysis of a neuronal glutamate receptor generates an autoantigen and is modulated by glycosylation. *J Immunol* 2001;166(3):1433–8. [CrossRef](#)
11. Andrews PI, McNamara JO, Lewis DV. Clinical and electroencephalographic correlates in Rasmussen's encephalitis. *Epilepsia* 1997;38(2):189–94. [CrossRef](#)
12. Longaretti F, Dunkley C, Varadkar S, Vargha-Khadem F, Boyd SG, Cross JH. Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome. *Epilepsia* 2012;53(9):1539–45. [CrossRef](#)

13. Başak M, Çakırer S, Yıldırım H. Rasmussen ensefalitinde MRG bulguları. Tanı Girişim Radiol 2001;7(2):105–7.
14. Tien RD, Ashdown BC, Lewis DV Jr, Atkins MR, Burger PC. Rasmussen's encephalitis: neuroimaging findings in four patients. AJR Am J Roentgenol 1992;158(6):1329–32. [CrossRef](#)
15. Tubbs RS, Nimjee SM, Oakes WJ. Long-term follow-up in children with functional hemispherectomy for Rasmussen's encephalitis. Childs Nerv Syst 2005;21(6):461–5. [CrossRef](#)
16. Leach JP, Chadwick DW, Miles JB, Hart IK. Improvement in adult-onset Rasmussen's encephalitis with long-term immunomodulatory therapy. Neurology 1999;52(4):738–42. [CrossRef](#)