



Konsültasyon Nörolojisinin Önemi: Psikiyatri Servisinde Tanınan Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikor İlişkili Serebellar Ataksi Hastası

The Importance of Consultation Neurology: A Patient with Anti-Glutamic Acid Decarboxylase Antibody-Associated Cerebellar Ataxia Recognized in the Psychiatry Inpatient Clinic

Zeynep Ezgi Balçık, Sezin Alpaydın Baslo, Elif Söylemez, Betül Güveli, Dilek Ataklı
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Glutamik asit dekarboksilaz antikorları, katı kişi sendromu, intravenöz immünoglobulin, otoimmünite
Keywords: Glutamic acid decarboxylase antibodies, stiff person syndrome, intravenous immunoglobulin, autoimmunity

Sayın Editör,

Anti-glutamik asit dekarboksilaz antikorları (anti-GAD) ile ilişkili nörolojik süreçler nadir görülen ve zor tanınan bir grup hastalıktır. İnsülin bağımlı diabetes mellitus (DM) gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olabilen bu grup; katı kişi sendromu "stiff person syndrome" (SPS), serebellar ataksi, gluten ataksisi, rijidite-miyoklonusla giden progresif ensefalomyelit, refrakter epilepsi-limbik ensefalit ve palatal miyoklonus alt başlıklarını kapsar (1).

Yirmi beş yaşında kadın hasta, psikiyatri servisinde yatmakta iken konsültasyon sırasında değerlendirildi. Yaşadığı stres sonrası bir hafta önce başlayan iştahsızlık, bulantı-kusma, baş dönmesi ve günler içerisinde eklenen çift görme, konuşma ve yürüme bozukluğundan yakınmaktaydı. Desteksiz oturamayan ve gözlerini kapalı tutan hastada dizartri, kaotik göz hareketleri, fiksasyon güçlüğü ve belirgin gövde ataksisi mevcuttu. Tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, β -HCG normaldi. Tiyamin replasmanı başlanan olgunun elektroensefalografi ve nöro görüntülemelerinde (kranial bilgisayarlı tomografi, kontrastlı ve kontrastsız kranial manyetik rezonans (MR) görüntüleme, ekstrakranial ve intrakranial MR anjiyografi) özellik saptanmadı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde 35 lökosit/mm³ saptandı; biyokimyası normal, IgG indeksi 0,47 düzeyinde, oligoklonal bant (OKB) incelemesi pozitif idi;

atipik hücre izlenmedi. BOS pleositozu nedeniyle antiviral tedavi başlanan hastanın serum immün elektroforezi normal; anti-tiroid peroksidaz, anti-tiroglobulin antikorları, vaskülitik ve enfeksiyöz belirteçleri ile malignite taraması, paraneoplastik antikorları (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-ampisilin, anti-Tr, anti-parietal hücre antikorları-2, anti-Ma, anti CV2.1, anti-ANNA-3) negatifti.

Hastanın elektromiyografisinde artmış giriş aktivitesi, ardışık pozitif diken serileri, fibrilasyon potansiyelleri ve nadir nöromiyotoni benzeri boşalmalar izlendi. Membran hipereksitabilitesi lehine yorumlanan bu bulgularla birlikte, kliniği düzelmeyen hastaya, non-neoplastik immün aracılı serebellar ataksi ön tanısıyla intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi başlandı. Altıncı günde bakılan serum anti-GAD antikor düzeyi yüksek bulundu (54,2 IU/mL; N<10 IU/mL, enzim immünoassay). Serum anti-gliadin ve anti doku transaminaz antikorları negatifti. IVIG tedavisinden yararlanan hasta, birinci haftada desteksiz yürüyebilmekteydi.

GAD'a karşı antikorlar ilk olarak tip 1 DM'li hastalarda adacık hücrelerinin majör antijenine karşı tanımlanmıştır. Günümüzde tip 1 DM hastalarında anti-GAD antikor pozitifliği %80'leri bulmaktadır (2). Nörolojik hastalıklarda tip 1 DM gelişmeden de anti-GAD antikor saptanması bu antikorun bazı nörolojik hastalıkların belirteci olarak kullanılabileceğini akla getirmiştir. Anti-GAD antikor düzeyleri nörolojik hadiselerde daha yüksek titrede saptanmış ve intratekal sentezleri yalnızca

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zeynep Ezgi Balçık, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 456 29 52 E-posta: zeynepezgi33@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2882-7646
Geliş Tarihi/Received: 09.01.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.03.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Nöroloji Derneği
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

nörolojik hastalıklarda bildirilmiştir. Anti-GAD antikorlu ile ilişkili hastalıklar içinde en iyi bilinen nörolojik hastalık SPS'dir. SPS hastalarının %60-80'inde anti-GAD antikorlu pozitiftir. Dalakas'ın (3) anti-GAD antikorlu pozitif SPS'li 40 hastasının %8'ine epilepsi, %10'una ise serebellar ataksi eşlik etmiştir. Bu da katılık ve spazmların otoimmün fenomeninin serebellar ataksi ve epilepsinin belirli formlarıyla örtüşme gösterdiğini düşündürmüştür. Bu hastalarda SPS işaretleri olmadan da anti-GAD antikorlu pozitifliği görülmesi anti-GAD antikorlarının SPS'li hastalara spesifik olmadığını ortaya koymuştur. Sonraki yıllarda nörolojik komplikasyonları olan timomalı, akciğer ve meme kanserli hastalarda anti-GAD antikorlarına rastlanması paraneoplastik süreçleri düşündürmüştür.

İmmün aracılı serebellar ataksilerin prevalansı sporadik ataksiler arasında %32 (gluten ataksisi %27, paraneoplastik serebellar dejenerasyon %3, anti-GAD antikorlu ilişkili serebellar ataksi %3) olarak bildirilmiştir (4). Bu veriler immün aracılı serebellar ataksilerin sporadik serebellar ataksiler arasında tahmin edilenden daha yüksek bir insidansa sahip olduğunu düşündürmektedir.

Hadjivassiliou ve ark. (4) 400 ataksi hastasının olduğu serilerinde, olgularının %20'sinin aile öyküsünün olduğunu, %80'inin ise sporadik geliştiğini bildirmişlerdir. Sporadik olan 320 hastanın %2'si anti-GAD antikorlu ile ilişkili bulunmuştur.

İmmün aracılı serebellar ataksiler arasında nadir görülen anti-GAD antikorlu ilişkili (non-neoplastik) serebellar ataksi, serebellar sendrom kliniği ile ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla subakut, yavaş ve progresif bir seyir tanımlanmaktadır. Bu hastalıkta klinik genellikle aylar içinde oturmasına karşın, kronik seyirli olgular da bildirilmiştir. MR görüntüleme serebellar atrofi %50 oranında görülebilir. BOS'ta hafif pleositoz ve OKB pozitifliği tanıyı destekler. Tanı, klinik destekli serum ve BOS'ta yüksek anti-GAD antikorlu titresinin varlığı ile konur.

Tedavi, diğer immün aracılı serebellar ataksilerde tanımlandığı üzere, immün tetiği uzaklaştırmak ve immünoterapi üzerinedir. Tedavide IV. metilprednizolon, IVIG, rituksimab, oral prednizolon ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır (3). Mitoma ve ark. (5) bir çalışmada subakut ve kronik tipte anti-GAD antikorlu ilişkili serebellar ataksili hastaların tedavi

cevaplarını karşılaştırmış, şikayetlerinin ilk üç ayındaki subakut tipte hastaların %67'sinin, kronik tipte hastaların ise %42'sinin immünoterapiye iyi cevap verdiğini bildirmişlerdir.

Özetle, sporadik ataksilerde "immün" aracılı olanlar nadirdir ve bunların en düşük prevalansa sahip olanı anti-GAD antikorlu ilişkili serebellar ataksidir. Erken ve doğru tanı, farkındalık ve hastaya titiz yaklaşım ile mümkündür.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkısı

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.E.B., S.A.B., E.S., B.G., D.A., Konsept: Z.E.B., S.A.B., E.S., B.G., D.A., Dizayn: Z.E.B., S.A.B., D.A., Veri Toplama veya İşleme: Z.E.B., S.A.B., E.S., B.G., D.A., Analiz veya Yorumlama: Z.E.B., S.A.B., E.S., B.G., D.A., Literatür Arama: Z.E.B., S.A.B., B.G., D.A., Yazan: Z.E.B., S.A.B., D.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Fernandes M, Munhoz RP, Carrilho PE, Arruda WO, Lorenzoni PJ, Scola RH, Werneck LC, Teive HA. Neurological disorders associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: a Brazilian series. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:657-661.
2. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, de Andres C, Maestre J, Fabien N, Vighetto A, Casamitjana R, Thivolet C, Tavolato B, Antoine J, Trouillas P, Graus F. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol* 2001;58:225-230.
3. Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. *J Neurol* 2005;252:119-125.
4. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, Grünwald RA, Sharrack B, Sanders DS, Woodroffe N, Davies-Jones GA. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease. *Mov Disord* 2008;23:1370-1377.
5. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum Ataxias* 2015;2:14.