

# Anti-NMDA Reseptör Ensefaliti: Bir Nöropsikiyatrik Antite

Andaç Topkan<sup>1</sup>, Şule Bilen<sup>1</sup>,  
Esra Erucar<sup>1</sup>, Yeşim Sücüllü Karadağ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği, Ankara - Türkiye

## ÖZET

Anti-NMDA reseptör ensefaliti: Bir nöropsikiyatrik antite

Anti-NMDA reseptör ensefaliti; akut veya subakut başlangıçlı psikiyatrik semptomlar, nöbet, otonomik disfonksiyon ve hareket bozuklukları ile kendini gösteren bir otoimmün ensefalit türüdür. Yüzde 20 oranında fatal seyredilebilen, agresif immünsüpresif tedaviyle sekelsiz iyileşmenin görülebildiği, nispeten yeni tanımlanmış, bir formdur. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye multifokal, spesifik olmayan, subkortikal beyaz cevher lezyonları görülebilir. Çoğunlukla paraneoplastik etiyojijye sahip olması nedeniyle tanı sonrasında malignite taraması önem arz eder. Tanı konulması, muhtemel bir malignitenin erken tanısına olanak sağlaması açısından oldukça önemlidir. Yazımızda gürültülü nöropsikiyatrik tablo ile polikliniğimize getirilen, yapılan değerlendirmeler sonucunda anti-NMDA reseptör ensefaliti tanısı alan ve tedavi ile tam düzelmenin görüldüğü bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** İmmünsüpresif tedavi, nöropsikiyatrik belirti, paraneoplastik otoimmün ensefalit

## ABSTRACT

Anti-NMDA receptor encephalitis: a neuropsychiatric entity

Anti-NMDA receptor encephalitis is a form of autoimmune encephalitis which manifests itself with acute or subacute onset psychiatric symptoms, seizures, autonomic dysfunction, and movement disorders. It is a rather recently described form which may progress fatal at about 20%, and which may recover with aggressive immunosuppressive treatment without any sequela. Multifocal, non-specific, subcortical white matter lesions can be observed in cranial magnetic resonance imaging. Since mostly it has paraneoplastic etiology, it is crucial to screen for malignancies after the diagnosis. Its diagnosis is very important, because it will lead early diagnosis of a possible malignancy. In the present article, a case which applied to our outpatient clinic with noisy neuropsychiatric clinical picture, and was diagnosed with anti-NMDA receptor encephalitis after evaluations, and treated with complete recovery, was presented.

**Keywords:** Immunosuppressive therapy, neuropsychiatric symptoms, paraneoplastic autoimmune encephalitis



Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Şule Bilen,  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Talatpaşa Bulvarı  
Samanpazarı/Ankara, Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-508-4500

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
sulebilen@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
14 Aralık 2015 / December 14, 2015

İlk düzeltme öneri tarihi /  
Date of the first revision letter:  
24 Aralık 2015 / December 24, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
7 Ocak 2016 / January 7, 2016

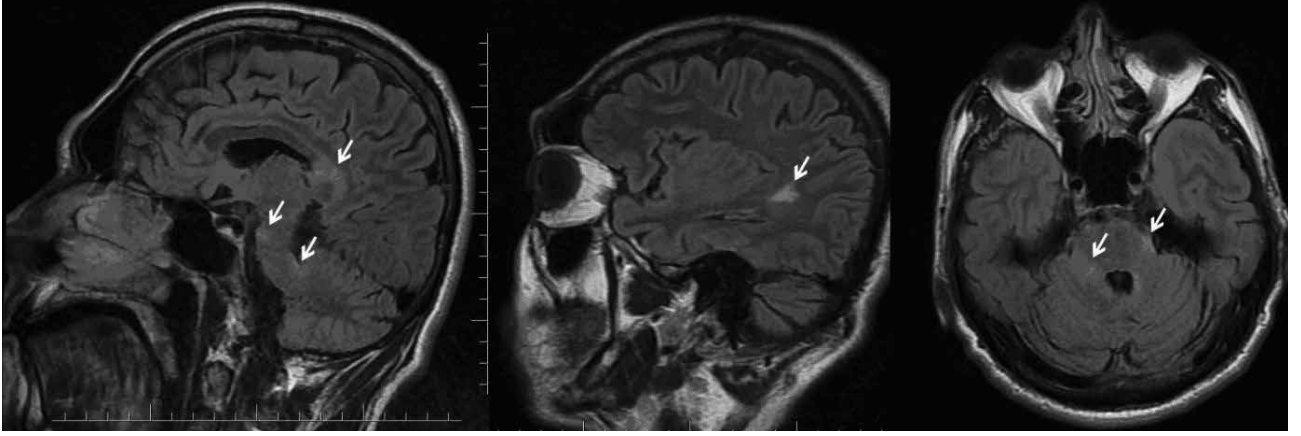
## GİRİŞ

Anti-N-metil-D-aspartat (anti-NMDA) reseptör ensefaliti ilk defa 2007 yılında tanımlanmış, bas-kın olarak akut veya subakut başlangıçlı nöropsikiyatrik semptomlara ek olarak nöbet, otonomik disfonksiyon ve hareket bozuklukları ile kendini gösteren bir otoimmün ensefalit türüdür (1,2). Kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) %30 oranında multifokal, spesifik olmayan, subkortikal beyaz cevher lezyonları görülebilir (3). Çoğunlukla paraneoplastik etiyojijye sahip olması nedeniyle tanıyı takiben malignite taraması önem arz eder (2).

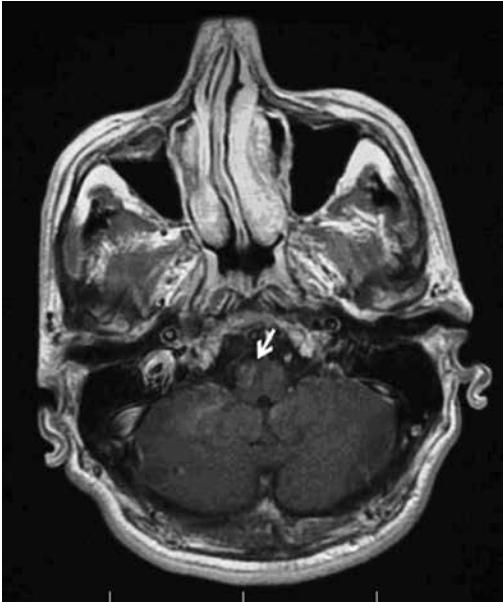
## OLGU

Kırkaltı yaşında, ağır metal sektöründe kaynakçılık yapmakta olan, erkek hasta, birkaç hafta süren aşırı terleme ve ateş basması sonrasında gelişen sol yüz yarısında uyuşma, dengesizlik, yürüme bozukluğu ve birkaç gündür olan içeriği anlamsız aşırı konuşkanlık, uyumama şikayetleriyle nöroloji polikliniğimize getirildi.

Nörolojik muayenesinde bilinci açık olan hastada belirgin psikomotor ajitasyon, disinhibe davranışlar, konsantrasyon güçlüğü izlendi. Konuşma içeriği dezorganize idi ve logore mevcuttu. Artikülasyonu



**Şekil 1: Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral serebral ve serebellar pedinküller, pons, korpus kallozum splenium düzeyi ile subkortikal periventriküler beyaz cevherde T1A sekansta izointens, T2A sekansta hiperintens lezyonlar**



**Şekil 2: İnfratentorial yerleşimli lezyonlarda izlenen kontrast tutulumu**

ağır serebellar dizartri, yürüyüşü ise ataksikti.

Kraniyal MRG'de bilateral serebral ve serebellar pedinküller, pons, korpus kallozum splenium düzeyi ile subkortikal periventriküler beyaz cevherde T1A sekansta izointens, T2A sekansta hiperintens lezyonlar izlendi (Şekil 1). İnfratentorial yerleşimli lezyonlarda kontrast tutulumu mevcuttu (Şekil 2).

Kan örneklerinden olası vaskülitik süreçlere ait

çalışılan tüm otoantikolar ve metabolik değerler normal sınırlarda görüldü. Lomber ponksiyon örneğinde enfeksiyon lehine değerlendirilebilecek bulgu saptanmadı, kültüründe üreme olmadı, viral panel çalışması negatif izlendi. Beyin omurilik sıvısında çalışılan paraneoplastik panelde anti-NMDA reseptör antikoru pozitif olarak tespit edildikten sonra hastaya 1gr/gün metilprednizolon tedavisi başlanarak yedi güne tamamlandı. Kortikosteroid tedavisinden belirgin yanıt alınamayan hastaya günaşırı uygulama ile toplam 7 kez plazma değişimi uygulandı. Plazmaferez ile birlikte hastanın kognitif fonksiyonlarında ve nörolojik bulgularında dramatik düzelme izlendi. Oral tedaviyi reddettiği dönemlerde; ajitasyonuna yönelik olarak verilmiş olan ve tedrici olarak dozu 15mg'a yükseltilmiş olan haloperidol tedavisine ihtiyaç kalmadığı gibi rutin uygulamada başlanmış olup 600mg'ye kadar çıkılmış olan ketiapin tedavisi de azaltılarak kesildi. Antipsikotik tedavinin kesilmesi sonrasında hastada ajitasyon ve disinhibisyon gözlenmedi. Olası maligniteye yönelik istenen torakoabdomen tomografi ve skrotal ultrasonografide pozitif bulguya rastlanmaması sonrasında çekilen pozitron emisyon tomografide de herhangi bir patoloji izlenmedi. Oral metilprednizolon ve azotiyopurin başlanarak taburcu edilen hastanın steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Yüz mg/gün azotiyopurin tedavisiyle halen takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Anti-NMDA reseptör ensefaliti; NMDA glutamat reseptörlerinin NR1 alt ünitelerine karşı IgG tipinde antikorların gelişmesiyle ortaya çıkan, otoimmün bir ensefalit türüdür(4). Tanının klinisyenlerce bilinirliği arttıkça ve laboratuvar olanakları yaygınlaştıkça dünya genelinde bildirilen olgu sayısı hızla artış göstermektedir. İngiltere’de yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada NMDA reseptörüne karşı gelişen antikorlar tüm ensefalit vakalarının %4’ünden sorumlu tutulmuş, immün aracılı ensefalitler arasında ise akut dissemine ensefalomiyelitten sonra en sık ikinci neden olarak gösterilmiştir (5,6).

Anti-NMDA reseptör ensefaliti tanısı alan hastaların %80’i kadındır. Dört yüz hasta üzerinde yapılan taramada %59 oranında neoplaziye rastlanmış ve bunların tamamına yakını teratom özelliği göstermiştir (7). Son dönemde yapılan bazı araştırmalar ise Herpes simplex ensefalitinin (HSE) seyri sırasında anti-NMDA reseptör antikorlarının üretiminin tetiklenebileceği ve ensefalitin klinik olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir (8). Biz olgumuzda HSE ve malignite varlığını gösteremedik ancak malignite açısından aralıklı olarak tarama programına aldık.

Hastaların %70’inde baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş gibi prodromal semptomları takip eden birkaç gün-hafta içinde akut-subakut başlangıçlı psikiyatrik semptomlar ortaya çıkar. Paranoya, grandiyöz sanılar, halüsinasyonlar, mani, anksiyete, insomni sık görülen başlangıç semptomlarıdır (7). Bizim olgumuzda da oldukça gürültülü seyreden manik bulguların baskın olduğu psikiyatrik tabloda, erken dönem sedasyonun daha iyi sağlanabilmesi amacıyla hasta geçici olarak psikiyatri kliniğine devredildi.

Başlangıç semptomlarının karakteri nedeniyle hastaların %70-77’lik kesiminin, ilk olarak psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildiği belirtilmektedir (7,9). Buna karşın nispeten yeni tanımlanmış ve nadir görülen bir antite olması nedeniyle anti-NMDA reseptör ensefalitinin klinisyenlerce bilinirliği sınırlıdır. Japonya’da 76 psikiyatri uzmanı ile yapılan bir ankette

katılımcıların %48.7’sinin bu hastalıkla ilgili hiçbir bilgisinin olmadığı, %30.3’ünün ise yalnızca ismini duymuş olduğu görülmüştür(10). Tanıdaki gecikmeler agresif seyreden olgularda hızla ölümle sonuçlanabileceği gibi, 7 yıl boyunca şizofreni tedavisi aldıktan sonra tanı konulan olgu da bildirilmiştir (11). Nörolojik bulgular klinik tabloya akut dönemden itibaren eşlik edebileceği gibi ilerleyici seyirle sonradan eklenebilir ya da yıllar sonra nüks esnasında ilk defa ortaya çıkabilir (12). Olgumuzda pozitif nörolojik muayene bulguları gürültülü psikiyatrik tablo nedeniyle geri planda kalmaktaydı.

Kraniyal MRG’de hastaların %50’sinde hipokampus, serebral-serebellar korteks, frontobazal ve insular alanlar ile beyin sapı elemanlarında T2A ve FLAIR sekanslarında hiperintensite ile hafif meningeal kontrastlanma gösterebilir. Hastaların %80’inde ilk BOS örnekleminde antikor gösterilebilir ya da tekrarlayan BOS ve serum örneklemlerinde antikor pozitifleşebilir (9). Bizim olgumuzda da kontrast tutan parankimal lezyonlar ve BOS’ta pozitif NMDA reseptör antikoruna mevcuttu.

Tedavide ilk aşamada yüksek doz steroid, intravenöz immünoglobülin veya plazma değişimi sonrasında olası maligniteye yönelik tedavi önerilmektedir. Gecikmiş tanı ya da tümör saptanamadığı durumlarda siklofosamid veya ritüksimab eklenmesi gerekebilir (7). Uygun tedaviyle hastaların %75’inde hafif sekel ya da tam düzelme izlenmektedir (9). Olgumuzda plazmaferezi takiben oral steroid ve immunsupresan tedavi ile sekelsiz düzelme gözlenmiştir.

Katkı Kategorileri	Yazarın Adı
Olgunun takibi	A.T., Ş.B., E.E., Y.S.K.
Literatür araştırması	A.T., Ş.B., E.E., Y.S.K.
Makalenin yazımı	A.T., Ş.B.
Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi	A.T., Ş.B., E.E., Y.S.K.

**Çıkar çatışması:** Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Finansal destek:** Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

**KAYNAKLAR**

1. Dalmau J, Bataller L. Limbic encephalitis: the new cell membrane antigens and a proposal of clinical-immunological classification with therapeutic implications. *Neurologia* 2007; 22:526-537. (Spanish)
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol* 2014; 16:771-778. **[CrossRef]**
3. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12:157-165. **[CrossRef]**
4. Heekin RD, Catalano MC, Frontera AT, Catalano G. Anti-NMDA receptor encephalitis in a patient with previous psychosis and neurological abnormalities: a diagnostic challenge. *Case Rep Psychiatry* 2015; 2015:253891. **[CrossRef]**
5. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:835-844. **[CrossRef]**
6. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull* 2015; 39:19-23. **[CrossRef]**
7. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7:1091-1098. **[CrossRef]**
8. Venkatesan A, Benavides DR. Autoimmune encephalitis and its relation to infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15:3. **[CrossRef]**
9. Armangué T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, Dalmau J. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 2013; 162:850-856. **[CrossRef]**
10. Taguchi Y, Takashima S, Suzuki M, Tanaka K. A survey of psychiatrists to determine their level of familiarity with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Brain Nerve* 2012; 64:1341-1345. (Japanese)
11. Huang C, Kang Y, Zhang B, Li B, Qiu C, Liu S, Ren H, Yang Y, Liu X, Li T, Guo W. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in a patient with a 7-year history of being diagnosed as schizophrenia: complexities in diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:1437-1442.
12. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10:63-74. **[CrossRef]**