

## Mektup

### 13 YAŞ KIZ ÇOCUĞUNDA BİRİNCİL PSİKİYATRİK BOZUKLUĞU TAKLİT EDEN ANTI-NMDA RESEPTÖR ENSEFALİTİ

#### Sayın Yayın Yönetmeni,

Anti-NMDA reseptör (NMDAR) ensefaliti, yakın zamanlarda paraneoplastik ve otoimmün ensefalitin bir nedeni olarak tanımlanmıştır (Dalmau ve ark. 2008). Burada belirtileri akut mani ile başlayan ve başta yanlışlıkla birincil psikiyatrik bozukluk tanısı konan 13 yaşında bir kız çocuğunu sunuyoruz. Araştırmamızda herhangi bir tümör kanıtı bulunmadı. Damar içi immunglobin (İVİC) uygulandı (Tablo 1) ve hasta başlangıçtan 19 ay sonra tam olarak iyileşti.

Daha önce sağlıklı olan 13 yaşındaki hasta Tunus Ulusal Nöroloji Enstitüsü, Çocuk ve Ergen Nörolojisi Bölümü'ne davranışlarda dalgalanan bozulma nedeniyle 5 Mart 2010'da yatırıldı. Ailesi uygulananımda ani değişiklikler yaşadığını ve giderek daha kolay sinirlendiğini anlattı. Hasta logore, öforik durum, uykusuzluk, uygunsuz cinsel davranış, ajitasyon ve kayıtsızlık durumu ile dönüşümlü aşırı sinirlilik gibi akut mani belirtileri sergiledi. Nörolojik muayene ve beyin MR görüntülemesi normaldi. Birincil bir psikiyatrik bozukluktan şüphelenildi. Manik belirtilerin başlamasından 3 gün sonra hastanın sağ beden yarısında tonik kasılmalar ortaya çıktı. Elektroensefalografide (EEG) 4-6 Hz.lik teta ritmi gözleendi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde hafif lenfositik pleositoz (BK:17 mL-1) saptandı. 10 Mart 2010 tarihinde viral ensefalit şüphesi ile asiklovir ve valproik asit tedavisine başlandı. Dokuz gün sonra düşmeyen yüksek ateş ve karmaşık anormal hareketler (sol yüz yarısı ve sol üst ekstremitede kısa tekrarlayıcı distonik hareketler şeklinde stereotipik ataklar, orofasiyal diskinezi, tükürük artışı, çiğneme hareketleri) ile birlikte bilinç bozukluğu oldu.

Kompleks parsiyel status epileptikusdan şüphelenildiği için damar içi (iv) klonazepam başlandı, ancak düzelme olmadı. Video EEG, EEG aktivitesi ile polimorf diskinezinin ilişkili olmadığını gösterdi. 21 Mart 2010'da hastada otonomik denge-sizlik gelişti ve 5 gün süreyle midazolam (0,1mg/kg/gün) verildi. Viral serolojik bulgular ve kapsamlı sistemik hastalık taramaları negatif idi. Sonraki 2 hafta boyunca hastada gör-sel ve işitsel varsanılar, ekolali, ekopraksi ve mutizm gözleendi. Nöroleptiklerle tedaviye rağmen düzelme olmadı. Otoimmün ensefalit düşünüldü. Yapılan incelemelerde onkonöral antikor (Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP5, amphiphysin, Ma1 ve Ma2) saptanmadı. BOS incelemesinde ise NMDA reseptör antikorları (NR1-NR2) belirlendi. NMDAR ensefaliti tanısı konduktan sonra pelvik ultrasonografi ve torasik abdominopelvik BT yapıldı, tümör kanıtına rastlanmadı. 4 Nisan 2010 tarihinde 5 gün İVİG (0,4g/kg/gün) verildi.

Sonraki 10 gün hastanın konuşması hâlâ yineleyici kalıplar şeklinde olmakla birlikte, hareket bozukluğu ya da ateşi olmadı. Nisan ayından Ağustos ayına kadar 5 kez aylık İVİC tedavisi uygulandı. Aralık 2010'da yapılan nörolojik testler, bellek ve yönetici işlevlerde düzelme olduğunu ortaya koydu (Tablo 1). 2011 Ocak ayında NMDA reseptör antikorları için tekrarlanan BOS incelemesi düşük düzeyde pozitiflik gösterdi. Bu nedenle, 2011 Nisan ayından Ağustos ayına kadar 6 ek İVİC tedavisi verildi. Manik belirtilerin başlamasından 19 ay sonra hastanın nörofizyolojik testleri normale dönmüştü ve hasta yeniden okula başladı (Tablo 1, Şekil 1).

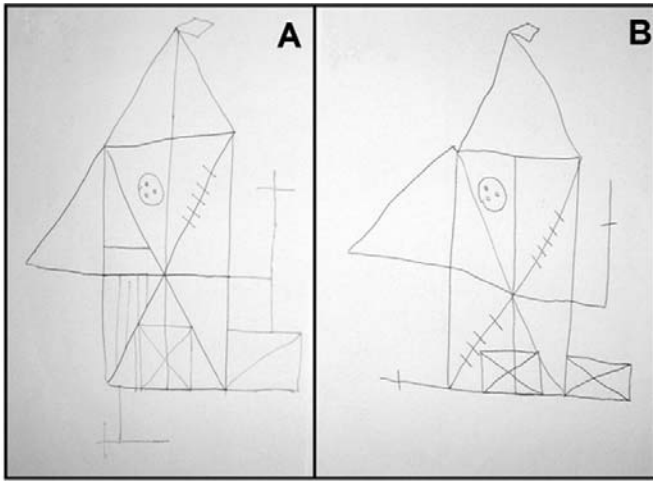
Bu hasta immunoterapi sonrası düzelen NMDAR ensefalitinin paraneoplastik olmayan formu ile başvurmuştu. NMDAR ensefaliti özellikle over tümörü olan genç kadınlarda gözlenen yeni tanımlanmış bir limbik ensefalittir (Irani ve ark. 2011, de Broucker ve Martinez-Almoyna 2010, Dalmau ve ark. 2008); bununla birlikte tümörü olmayan kadınlarda,

**TABLO 1.** İmmünglobulin Tedavisi Sonrası Bilişsel Değerlendirmenin Gidişi.

Süre (ay)	1	2	3	4	5	6	10	14→	18	19
İmmünglobulin (tedavi) sayısı	0	2	1	1	1	1	0	17	1	1
WISC-III			2	4	4	4	4	4	5	6
Anlık kısa süreli bellek:		Olanaksız	2	2	2	2	3	4	4	4
İleri sayısı dizisi (standart =6)	Olanaksız	Olanaksız	Olanaksız	80	85	85	85	3	90	100
İşlem belleği:		Olanaksız						85		
Geriye sayı dizisi (Standart =4)	Olanaksız									
Zeka bölümü (pm 38)	Olanaksız									
Yürütücü işlev bozukluğu	Olanaksız	Olanaksız	+++	+++	+++	+++	++	++	+	-
Duygulanım bozuklukları	++	++	+++	++	++	+	+	+	-	-
Davranış bozuklukları	+++	++	+	+	+	-	-	-	-	-

WISC-III : Wechsler Çocuklar için Zekâ Testi/ Wechsler Intelligence Scale for Children, 3. Baskı.

-: Yok; +: Hafif; ++: Orta; +++: Şiddetli.

**ŞEKİL 1.** Basit Rey-Osterrich Karmaşık Şekil Testi.

A: Rey şekli kopyalama (tip 1: süre = 4 dakika).

B: Rey şekli hemen anımsama (tip 1: süre = 3 dakika 28 saniye).

erkeklerde ve çocuklarda da artarak görülmektedir (Florance ve ark. 2009). Prodromal grip benzeri belirtiler %25-48 gibi yüksek sıklıkta tanımlanmıştır (Irani ve ark. 2011, Dalmau ve ark. 2008). Katatoni, konfüzyon, varsanılar ve bellek sorunları, NMDAR ensefaliti ile ilişkili olan psikiyatrik özelliklerdir (Irani ve ark. 2011, de Broucker ve Martinez-Almoyna 2010). Bu hastada psikiyatrik sorunlar ilk başvuru belirtileri idi ve başta yanlılıkla psikiyatrik bozukluk tanısı konmuştu. Bu belirtiler, başlangıçta logore, uykusuzluk, uygunsuz cinsel davranış ve kolay sinirlenme gibi manik belirtiler, sonrasında da görsel ve işitsel varsanılar, ekolali, ekopraksi ve mutizm şeklinde idi.

Yakın zamanlarda, çocuklarda geç başlangıçlı otizm veya çocukluğun disintegratif bozukluğunu da içeren saf psikiyatrik özellikleri olan NMDAR ensefalit olguları bildirilmiştir (Creten ve ark. 2011). Psikiyatrik belirtilerin etkisi çocukluk çağında özellikle zorlayıcı olduğundan, çocuklarda klinik görünümün çeşitliliğinin daha net olarak tanımlanması

için ek çalışmalara gereksinim vardır (Creten ve ark. 2011). Bu olgudaki psikiyatrik özellikler, nöbetler ve anormal hareket bozuklukları, özgül antikörlerin saptanması ile kanıtlanan NMDAR ensefaliti şüphesine yol açmıştı. Hastada tümör kanıtı saptanmamıştı.

Hastalığın şiddeti nedeniyle, NMDAR ensefaliti olan hastalar genellikle yoğun bakım ünitelerine sevk edilirler (Wandering ve ark. 2011). Tedavi protokolü oldukça iyi yapılandırılmış olup genellikle immünoterapiyi ve -tümör varsa- tümör tedavisini içerir. İlginç olarak paraneoplastik olmayan NMDAR ensefaliti olan hastalar, immünoterapiye paraneoplastik ensefaliti olanlar kadar iyi cevap vermemektedir (Kuo ve ark. 2012). Bu hastada 19 aylık bir sürede verilen 12 İVİC tedavisi (Tablo 1) iyileşme ile sonuçlandı. Yineleme olasılığına karşın hastaya nörolojik izlem ve over teratomu için en az 2 yıl düzenli tarama önerildi.

NMDAR ensefaliti, klinisyenlere yanlılıkla psikiyatrik bozukluk tanısı koyduran, psikiyatrik özellikleri de içeren değişken belirtilerle giden karmaşık immun aracılı bir bozukluktur. Şiddetli gidişine rağmen, NMDAR ensefalitinin prognozu iyidir. Bu durumun erken tanınması bilişsel sekeli önleyeceğinden tüm klinisyenlerin NMDAR ensefalitinin farkında olmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Saygılarımızla.

#### Kaynaklar

- Creten C, van der Zwaan S, Blankespoor RJ ve ark. (2011) Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis. *Lancet*, 378:98.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG ve ark. (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7:1091-8.
- de Broucker T, Martinez-Almoyna L (2010) Anti-NMDA-receptor encephalitis. *Med Mal Infect* 40:1-5.

Florance NR, Davis RL, Lam C ve ark. (2009) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66:11-8.

Irani SR, Bera K, Waters P ve ark. (2011) N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: Temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*, 133:1655-67.

Kuo YL, Tsai HF, Lai MC ve ark. (2012) Anti-NMDA Receptor Encephalitis with the initial presentation of psychotic mania. *J Clin Neurosci* 19: 896-8.

Wandering KP, Saschenbrecker S, Stoecker W ve ark. (2011) Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011, 231:86-91.

<sup>1</sup>**Asis. Dr. Nedïa Ben Achour,** <sup>2</sup>**Doç. Dr. İlhem Ben Youssef-Turki,** <sup>3</sup>**Asis. Dr. Meriem Messelmani,** <sup>4</sup>**Doç. Dr. Ichraf Kraoua,** <sup>5</sup>**Asis. Dr. Jihene Yaacoubi,** <sup>6</sup>**Asis. Dr. Hedia Klaa,** <sup>7</sup>**MD. Resident. Aida Rouissi,**

<sup>8</sup>**Doç. Dr. Hanen Benrhouma,** <sup>12</sup>**Prof. Dr. Neziha Gouider-Khouja**  
e-posta: nediaachour@yahoo.fr  
Çocuk ve Ergen Nörolojisi, Ulusal Nöroloji Enstitüsü, Tunus.

<sup>9</sup>**Doç.Dr. Malika Ben Ahmed**  
e-posta: melika.benahmed@pasteur.rns.tn  
Klinik İmmünoloji Bölümü, Pasteur Enstitüsü, Tunus.

<sup>10</sup>**Prof. Dr. Adrien Didelot,** <sup>11</sup>**Prof. Dr. François Ducray**  
e-posta: adriendidelot@gmail.com  
Nörolojik Paraneoplastik Sendrom Tanı ve Tedavi için Referans Merkezi, Lyon. Fransa.  
e-posta: ngkhouja@gmail.com