



Psikotik Belirtilerin ve Nöbetlerin Eşlik Ettiği Ensefalit Hastasının Klinik Yönetimi: Olgu Sunumu

The Clinical Management of the Psychotic Symptoms in a Patient with Encephalitis with Seizures: Case Report

Derya ARSLAN, Taha Can TUMAN, Nur ÖZGEDİK, Uğur ÇAKIR, Osman YILDIRIM

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Derya ARSLAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim
Dalı, Bolu, Türkiye

E-posta: dryarслан.md@gmail.com

ÖZ

Ensefalit baş ağrısı, ateş, mide bulantısı, kusma, bilinç durumunda dalgalanma ve uyku- uyanıklık döngüsünün bozulması gibi bulguların eşlik edebildiği, beyin dokusunun inflamasyonu ile karakterize klinik bir tablodur. Ensefalit etiolojisinde yer alan nedenlerden biri olan otoimmünite temelli N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti; hastaların yaklaşık %77'sinde nöropsikiyatrik belirtilerin eşlik etmesi ve klinikte ilk başvurunun psikiyatri hekimine olması nedeniyle psikiyatrinin ilgi alanına da girmektedir. Erken dönemde müdahale edilmediği takdirde ölüm oranlarının yüksek olması sebebiyle Anti NMDA-R ensefaliti tedavisinde hedef, hem psikotik belirtilerin hem de diğer klinik durumların düzeltilmesini içermelidir. Bu olgu bildiriminde, psikotik belirtilerin ve epileptik nöbetlerin eşlik ettiği Anti-NMDAR ensefalitli hastanın, tanıdan tedaviye klinik yönetiminde dikkat edilmesi gereken etmenlerin ve bu süreçte karşılaşılan güçlüklerin ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Anti NMDA-R Ensefaliti, Psikotik belirti, Epileptik nöbet

ABSTRACT

Encephalitis is an inflammation of the brain tissue. Headache, fever, nausea, vomiting and confusion are the most common presenting symptoms of the disease. Anti N-methyl-D- aspartate (NMDA) receptor encephalitis is one of the autoimmune causes of encephalitis where 77% of patients suffer from neuropsychiatric symptoms. Psychiatrists are interested in Anti-NMDA-R encephalitis because it is well known that autoimmune encephalitis is associated with psychiatric symptoms. Anti NMDA-R encephalitis is associated with high rates of mortality and morbidity despite treatment. The management of the clinical features is very important in these patients because of the high rate of death in the early stages. In this paper, we aimed to report the management of the clinical features of a case with Anti NMDA-R encephalitis presenting with seizures and psychotic symptoms.

Key Words: Anti NMDA-R Encephalitis, Psychotic symptoms, Seizure

Geliş tarihi \ Received : 17.11.2015

Kabul tarihi \ Accepted : 16.04.2016

GİRİŞ

Ensefalit baş ağrısı, ateş, mide bulantısı, kusma, bilinç durumunda dalgalanma ve uyku- uyanıklık döngüsünün bozulması gibi bulguların eşlik edebildiği, beyin dokusunun inflamasyonu ile karakterize klinik bir tablodur (1). Nörolojik defisitler, epileptik nöbet, paralizan psikotik semptomlar ve davranış değişiklikleri ensefalit kliniğinin ilerleyen sürecinde klinik tabloya eşlik edebilir (1). Etiyolojide en sık Herpes Simpleks Virus (HSV) yer alsa da; ensefalit nedenleri arasında viral, bakteriyel, paraziter enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları, vaskülitler ve otoimmünite de yer almaktadır (2). Otoimmünite temelli N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti; hastaların yaklaşık %77'sinde nöropsikiyatrik belirtilerin eşlik etmesi ve klinikte ilk başvurunun psikiyatri hekimine olması nedeniyle psikiyatrinin ilgi alanına da girmektedir (3,4). Bu olgu bildiriminde, psikotik belirtilerin ve epileptik

DOI: 10.17954/amj.2018.118

nöbetlerin eşlik ettiği Anti-NMDAR ensefalitli hastanın, tanıdan tedaviye klinik yönetiminde dikkat edilmesi gereken etmenlerin ve bu süreçte karşılaşılan güçlüklerin ele alınması amaçlanmıştır.

OLGU

35 yaşında, ilkökul mezunu, evli, erkek hasta. Hastanın yakınmaları dış merkez başvurusundan 2,5 ay önce baş dönmesi, uykuyu sürdürmede güçlük, yanık kokusu alma şeklinde başlamış. Koku varsanları ile birlikte yaklaşık 2 dakika süren, jeneralize tonik klonik (JTK) tarzda epileptik nöbet geçirmiş ve nöbet sonrası dönemde saldırgan davranışlarda bulunmaya başlamış. Epileptik nöbetler sonrasında, görsel ve işitsel varsanlar da kliniğe eklenmiş. Daha önce epileptik nöbet öyküsü olmayan hastanın tekrar eden (JTK) epileptik nöbetleri olmuş. Bu yakınmalarla acil servise başvuran hastanın Nöroloji ve Psikiyatri uzmanlarınca değerlendirilerek ileri inceleme ve tedavi düzenlemesi açısından Nöroloji kliniğine yatışının yapıldığı öğrenildi.

Lomber ponksiyon yapılan hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) ilk incelemesinde eritrosit gözlenmemiş olup, protein seviyesi normal sınırlarda ve $25/\text{mm}^3$ lenfosit saptanmış. Etiyoloji araştırması için BOS örneği incelenmek üzere mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiş, ancak laboratuvar imkânlarının kısıtlılığı nedeniyle otoimmün ensefalit etiyojisini araştırmaya yönelik incelemenin yapılamadığı öğrenildi. EEG'de frontal ve temporal lobda epileptiform deşarjlar gözlenmiş. Hastanın çekilen kraniyal MR'ında bilateral frontal lobda subkortikal beyaz cevherde ve anterior singulat girus düzeyinde birkaç odakta milimetrik boyutlarda hiperintens sinyal değişiklikleri olduğu şeklinde raporlanmış.

Hastanın ampirik tedavisi HSV ensefaliti ön tanısı ile Asiklovir; diğer bakteriyel etkenlere yönelik Doksisisiklin ve nöbet profilaksisi için Valproik asit 1000 mg/gün şeklinde düzenlenmiş. Asiklovir tedavisinin 3. gününde akut böbrek yetmezliği geliştiği için Asiklovir kesilerek, yoğun bakıma alındığı öğrenildi. Bu süre içerisinde bilinç durumu kötüleşen ve solunum sıkıntısı gelişen hasta endotrakeal entübasyon yapılarak mekanik ventilatöre bağlandığı bilgisi edinildi. Bu süreçte ilk yatış sırasında alınan BOS örneğinde bakılan PCR analizinde HSV negatif saptanmış. Genel durumu düzelen ve mekanik ventilatörden ayrılan hastanın işitsel, görsel varsanları ve ara ara saldırgan davranışlarının olması, özkıyım düşüncesi olması, yoğun bakım şartlarında güvenliğinin sağlanamayacağı gerekçeleriyle ensefalit ile ilişkili psikotik bozukluk ön tanısıyla psikiyatri servisine yatışı yapıldı.

Ruhsal durum muayenesinde öz bakımı azalmış ve giyimi özensiz olan erkek hastanın foley sondası ve damar yolu mevcuttu. Görüşmeye karşı işbirlikçiydi, göz teması

kuruyordu. Bilinci açık, yönelimi yer, kişi, zaman ekseninde tamdı. Konuşması monoton, ses tonu alçaktı.

Dikkati ve konsantrasyonu azalmıştı. Bellek muayenesinde anlık ve uzak bellek olağan fakat yakın bellekte kusur mevcuttu. Zekası klinik değerlendirmeye göre normal izlenimi veriyordu. Algı muayenesinde işitsel, görsel ve koku varsanları mevcuttu. Yargılama, gerçeği değerlendirme ve soyut düşüncesi bozulmuştu. Düşünce içeriğinde kötülük görme sanrıları ve jaluzik sanrıları mevcuttu. Özkıyım düşüncesi vardı. Duygudurumu öfkeliydi, duygulanımı değişkendi. Uykuya dalmakta güçlüğü vardı ve iştahı azalmıştı. Psikomotor ajitasyonu mevcuttu, isteksizlik ve yorgunluk ifade ediyordu.

Hastanın ilk muayenesindeki pozitif ve negatif semptomları değerlendirme skalası skoru (PANSS) 137 olarak saptandı. Nöroloji kliniğinde düzenlenen Valproik asit, Doksisisiklin tedavisine ek olarak antipsikotik tedavisi Risperidon 2 mg/gün şeklinde başlandı ve psikotik belirtilerin şiddetinde azalma olmaması nedeniyle 4 hafta içerisinde dozu kademeli olarak artırılarak 6 mg/güne çıktı. Ancak antipsikotik tedavisi devam ederken saldırganlığının, psikotik belirtilerinin, kompleks parsiyel nöbetlerin ve bilinç durumundaki dalgalanmaların devam ettiği hastaya, Nöroloji kliniğinin önerisi ile Otoimmün ensefalit tanısıyla hastaya intravenöz immünglobülin (IVIG) ve pulse steroid tedavisi başlandı ancak laboratuvar imkanlarının kısıtlılığı nedeniyle anti NMDA reseptör antikoru çalışılmadı. IVIG ve pulse steroid tedavisi tamamlandıktan sonra hastanın bilinç düzeyi normale geldi, antiepileptik tedaviye dirençli nöbetleri durdu, saldırganlık atakları azalarak ortadan kayboldu ve hastanın pozitif psikotik belirtilerinin şiddeti azaldı. Psikotik belirtilerinin şiddeti azalan hastanın Risperidon dozu 4 mg/güne düşüldü. Yaklaşık 40 gün psikiyatri servisinde tedavisine devam edilen hastanın servisteki tedavi gördüğü süre sonrasındaki PANS skoru 78 e geriledi. Taburculuk sonrası Nöroloji ve Psikiyatri polikliniklerinde ayaktan takiplerine devam edildi. Tedaviden 3 ay sonra işlevselliği tamamen normale dönen hasta çalışmaya başladı. Antipsikotik tedavisi kademeli olarak azaltılarak kesildi.

TARTIŞMA

NMDA reseptörleri, glutamat tarafından başlatılan uyarıcı postsinaptik iletiyi kontrol eden iyon kanalı bağımlı reseptörlerdir. NMDA reseptörleri uzun süreli potansalizasyon (LTP) ile bellek sürecinde, eksitator nörotransmisyonunda, sinaptik plastisitede rol alırlar (5). NMDA reseptör aktivitesindeki azalmanın psikotik semptomlarla ilişkili olduğu düşünülmekte olup; fensiklidin, ketamin gibi NMDA-R antagonistleri ile normal insanlarda pozitif psikotik belirtiler ortaya çıkarılarak deneysel şizofreni kliniği ortaya çıkarılabilmektedir (6,7).

Anti NMDA-R ensefalitli olguların %65'inde psikotik belirtilerin eşlik ettiği gözlenmiştir (8). Bizim olgumuzda da işitsel, görsel varsanların ve sanrıların eşlik ettiği bir klinik tablo mevcuttu. Anti NMDA-R ensefaliti çoğunlukla kadınlarda (%80) görülen, her yaşta görülebildiği gibi genellikle genç yaşta (ort. 23 yaş) ortaya çıkan bir klinik tablo olup olguların bir kısmı paraneoplastik sendrom ile ilişkili bulunsa da çok sayıda olgunun kanserle ilişkili olmadığı saptanmıştır (3,9).

Hastalığın mekanizmasından, NMDA reseptörlerinin NR-1 alt ünitesine bağlanan Immünglobulin G1 (Ig-G1) ve Immünglobulin G3 (Ig-G3) tipi antikorları sorumludur. Tanı için BOS ve serum örneklerinde spesifik Ig-G antikorları bakılmaktadır. BOS örneğinin sensitivitesi, serum örneği ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (BOS ta seropozitiflik %100 iken, serum örneklerinde seropozitiflik %85 dolayındadır) (10). Orofasyal diskinezi, nöbetler klinik tabloya eşlik eden nörolojik belirtiler olup bazen stereotipinin eşlik ettiği ve anti epileptik tedaviye dirençli nöbetler "status epileptikus" yanlış tanısı alabilmektedir (11).

Bizim olgumuzda da yalanma hareketleri şeklinde orofasiyal diskinezi ve Valpriok asit 1000 mg/gün tedavisine rağmen devam eden epileptik nöbetler klinik tabloya hâkimdi. Birçok olguda ilk başvuru sırasında davranış değişiklikleri, anksiyete, uykusuzluk, işitsel-görsel varsanlar, sanrılar, saldırganlık, mani, katatoni gibi psikiyatrik belirtiler mevcuttur. Epileptik nöbetler, konuşma bozuklukları, bellek bozuklukları, hareket bozuklukları gibi nörolojik semptomlar; ritm bozuklukları, hipotansiyon, mekanik ventilasyon gerektiren hipoventilasyon, otonomik disfonksiyon ve koma klinik tabloya eşlik edebilir (9,10,12). Anti- NMDA-R ensefaliti geçiren hastalar nüks açısından risk altındadır (13).

IVIG ve pulse steroid tedavisiyle genel durumu düzelen, antipsikotik tedavi ile psikotik belirtileri, duygudurum belirtileri ve saldırganlığı azalan hastanın tanısı olanakların kısıtlılığından laboratuvar verileri ile desteklenemese de hastalık süreci boyunca kliniğinin uyumlu olması ve tedavinin ön tanıyı desteklediği düşünülerek nörologlarca "Anti NMDA reseptör ensefaliti" konulmuştur. Böyle bir klinik tablo ile başvuran hastalarda "Akut ve Geçici Psikotik Bozukluk", "Bipolar Affektif Bozukluk, Psikotik Özellikli Manik Dönem", "Birden Fazla İlaç ve Diğer Psikoaktif Madde Kullanımına Bağlı Psikotik Bozukluk" gibi klinik durumlar ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Ancak bu olguda kliniğe hakim olan psikiyatrik belirtilere nörolojik belirtilerin eşlik etmesi ve antipsikotik tedavinin yanında genel tıbbi durumu destekleyici tedavi yaklaşımlara ihtiyaç duyulması nedeniyle bu tanılardan uzaklaşmıştır.

Anti NMDA-R ensefaliti tedavisinde hedef, hem psikotik belirtilerin hem de diğer klinik durumların düzeltilmesini içermelidir. Kortikosteroidler, IVIG ve plazmaferez gibi immünterapiler ve (eğer varsa) mevcut olan tümör dokusunun ortadan kaldırılması tedavinin temelini oluşturmaktadır. Klinik pratikte, psikiyatrik belirtilerin eşlik ettiği durumlarda altta yatan temel patolojinin saptanmasına yönelik araştırma mümkün olan en hızlı şekilde ve özenle yapılmalıdır. Hastanın izlemi sırasında nörolojik muayene, genel tıbbi durum ile ilgili incelemeler için gecikilmemeli ve tedavi için en uygun seçenekler hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bizim bu konudaki önerimiz temel tedavinin dışında, öncelikler mevcut klinik tabloya göre belirlenmeli ve buna benzer nöropsikiyatrik belirtilerin eşlik ettiği klinik durumlarda otonomik disfonksiyon nedeniyle olası yoğun bakım desteği göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. The infections of CNS. In: Victor M, Ropper AH, eds. Adams and Victor's Principle of Neurology. 9 th ed., New York: McGraw-Hill, 2011: 716-22.
2. Corey L. Herpes simplex virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill-Livingstone, 2005: 1762-80.
3. 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;12:1091-8.
4. Kruse JL, Jeffrey JK, Davis MC, Dearlove J, Ishak WW, Brooks JO. 3rd. Anti-N-methyl-D- aspartate receptor encephalitis: A targeted review of clinical presentation, diagnosis, and approaches to psychopharmacologic management. *Ann ClinPsychiatry* 2014;26:111-9.
5. Kayır H. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. Uzbay İT (çev.) 3. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi, 2012:247-325.
6. Corlett PR, Honey GD, Krystal JH, Fletcher PC. Glutamatergic model psychoses: Prediction error, learning, and inference. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:294-315.

7. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:69–108.
8. Lennox BR, Coles AJ, Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: A treatable cause of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2012;200:92–4.
9. 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;12:157-65.
10. 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.
11. Dericioglu N, Vural A, Acar P, Agayeva N, Ismailova V, Kurne A, Saka E, Arsava EM, Topcuoglu MA. Antiepileptic treatment for anti-NMDA receptor encephalitis: the need for video-EEG monitoring. *Epileptic Disord* 2013;15:166-70.
12. Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014; 44:2475–87.
13. Gabilondo I, Saiz A, Galan L, Gonzalez V, Jadraque R, Sabater L, Sans A, Sempere A, Vela A, Villalobos F, Vinals M, Villoslada P, Graus F. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011; 77:996-9.