

Bir olgu nedeniyle herpes simpleks tip 1 ensefaliti ve anti-N metil-D-aspartat reseptör ensefaliti birlikteliği

The association of herpes simplex type 1 encephalitis and anti -N methyl-D aspartate receptor encephalitis in a case

Metin Özsoy, Ülkü Siyah, Salih Cesur, Ayşe Büyükdemirci, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Hüseyin Esmer, Selin Şenol, Gülşah Gelişigüzel, Sami Kınıklı

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Özsoy M, Siyah Ü, Cesur S, et al. Bir olgu nedeniyle herpes simpleks tip 1 ensefaliti ve anti-N metil-D-aspartat reseptör ensefaliti birlikteliği. Anatolian Curr Med J 2020; 2(4): 152-155.

ÖZ

Anti-N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti akut veya subakut seyir gösterebilen, nöbet, psikiyatrik semptomlar ve hareket bozukluğu ile karakterize otoimmün bir ensefalit türüdür. Herpes simpleks ensefaliti seyirinde anti-NMDA reseptör antikorlarının üretiminin tetiklenebileceği ve anti-NMDA ensefalitinin klinik olarak ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. HSV ensefalitli hastaların %25'inde anti-NMDA reseptör antikorlarının ortaya çıktığı ve bilinçsel performansdaki iyileşmede bozulma ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu yazıda, 30 yaşında kadın hastada HSV-tip 1 ensefaliti ile birlikte saptanan anti NMDA reseptör ensefaliti olgusu sunularak literatür gözden geçirildi. Hastanın HSV ensefalitine yönelik tedavisi bittikten sonra anksiyete, ajitasyon, halüsinasyon ve öfori gibi psikiyatrik semptomlarının devam etmesi üzerine BOS'da bakılan anti-NMDA reseptör antikorlarının pozitif saptanması ile tanı konuldu. Nöroloji kliniğine devredilen hastaya intravenöz immünglobulin tedavisi başlandı.

Anahtar Kelimeler: Herpes simpleks ensefaliti, anti-NMDA reseptör antikor, otoimmün ensefalit

ABSTRACT

Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis is a type of autoimmune encephalitis characterized by seizures, psychiatric symptoms, and movement disorder, which may present with an acute or subacute course. It has been reported that the production of anti-NMDA receptor antibodies can be triggered in the course of herpes simplex encephalitis and anti-NMDA receptor encephalitis may occur clinically. It has been reported that 25% of patients with HSV encephalitis have anti-NMDA receptor antibodies and are associated with impaired improvement in cognitive performance. In this article, we present a case of anti-NMDA receptor encephalitis associated with HSV-type 1 encephalitis in a 30-year-old woman and review the literature. After the patient's treatment for HSV encephalitis ended, her psychiatric symptoms such as anxiety, agitation, hallucinations and euphoria persisted and he was diagnosed with anti NMDA receptor antibodies detected in CSF. The patient was transferred to the neurology clinic and intravenous immunoglobulin treatment was started.

Keywords: Herpes simplex encephalitis, anti- NMDA receptor antibody, autoimmune encephalitis

GİRİŞ

Anti-NMDA reseptör ensefaliti, otoimmün ensefalit sendromlarının en karakteristik olanıdır (1). Anti-N-metil-D-aspartat (anti-NMDA) reseptör ensefaliti olarak akut veya subakut başlangıçlı nöropsikiyatrik semptomlara ek olarak nöbet, otonomik disfonksiyon ve hareket bozuklukları ile kendini gösteren bir otoimmün ensefalit türüdür. Klinik olarak birçok hasta prodromal dönemde baş ağrısı, ateş veya viral enfeksiyon benzeri yakınmalarla başvurur ve bunu birkaç gün içinde anksiyete, ajitasyon, tuhaf davranışlar, halüsinasyonlar, sanrılar, düzensiz düşünme gibi psikiyatrik belirtiler izler (1,2).

Yapılan çalışmalarda Herpes simpleks ensefalitinin (HSE) seyri sırasında anti-NMDA reseptör antikorlarının üretiminin tetiklenebileceği ve ensefalitin klinik olarak ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. HSV ensefalitli hastaların %25'inde NMDA reseptör antikorlarının ortaya çıktığı ve bilinçsel performansdaki iyileşmede bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3).

Bu yazıda, herpes ensefalitini takiben Anti-NMDA reseptör ensefaliti saptanan, manik-depresif bulgularla seyreden 30 yaşında bir kadın hasta sunularak literatür eşliğinde tartışıldı.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Metin Özsoy, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad, 06230, Altındağ, Ankara, Türkiye
E-mail / E-posta: mozsoy@ada.net.tr
Received / Geliş: 27.04.2020 **Accepted / Kabul:** 08.06.2020



OLGU

Otuz yaşında kadın hasta bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, ateş sonrasında gelişen nöbet, kısa süreli bilinç kaybı şikayetleri ile acil servise başvurdu. İlk değerlendirmede uykuya meyilli, istemsiz ekstremiteler hareketleri, davranış değişiklikleri saçma konuşmaları mevcuttu. Gözler spontan açıktı, ancak bilinç bulanıktı, yer ve zaman oryantasyonu bozulmuştu. Ağrılı uyaranlara anlamsız sözel yanıt mevcuttu, ense sertliği saptanmadı, diğer sistem muayeneleri normaldi. Biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda, lökosit sayısı 12000/mm³ idi. Kranial difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde T2 ağırlıklı serilerde sinyal değişiklikleri sağda insular korteks, frontal lob ve temporal lobta kortikal şişme ve geniş difüzyon kısıtlamaları izlendi. Tanımlanan tüm bu değişiklikler herpes ensefaliti yönünden anlamlı olarak değerlendirildi. Lomber ponksiyon (LP)'da BOS berrak, renksiz görünümde, hücre sayısı 130/mm³ lökosit, %95'i lenfosit idi. Protein 592 mg/dL, glukoz 70 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 110 mg/dL) olarak saptandı. Gram boyamada bakteri, Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyamada aside dirençli basil görülmedi. BOS örneğinden HSV-DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi istendi. Klinik ve laboratuvar sonuçları ile HSV ensefaliti düşünülerek asiklovir 3x750 mg intravenöz (i.v.) yolla başlandı. BOS'da HSV-1 DNA PZR sonucu pozitif olarak raporlandı. BOS kültürlerinde (aerob ve mikobakteri) üreme saptanmadı. Elektroensefalografi (EEG)'de sağ hemisfer frontotemporal bölgede periyodik lateralize epileptiform deşarjlar görüldü, hastaya antiepileptik ilaç başlandı. Kontrol kranial MRG'de insular korteks ve temporal lobta kortikal şişme, unkal herniasyon, mezensefalona bası olması nedeniyle hastaya mannitol 3x150 ml dozunda başlandı. Tedavi sonrası çekilen kranial MRG'de unkal herniasyon, bası bulguları difüzyon kısıtlamaları geriledi. Hastanın i.v. asiklovir tedavisi 21 güne tamamlandı. Hastanın başvurusunda mevcut olan kişilik ve davranış bozukluğu mevcut tedavisi rağmen düzelmedi, manik durum, fikir uçuşmaları ve ajitasyonları devam etti. Psikiyatriye konsülte edilen hastaya ketiapin tedavisi başlandı. Semptomları devam eden hastaya nöroloji kliniğinin önerisi ile anti-NMDA reseptör ensefaliti ön tanısıyla LP yapıldı, BOS'da 120/mm³ lökosit saptandı, BOS'da anti-NMDA reseptör antikoru 1/1000 pozitif saptandı. Malignite açısından istenen batın ultrasonografisinde kitle saptanmadı. Hasta intravenöz immünglobulin tedavisi için nöroloji kliniğine devredildi.

TARTIŞMA

Ensefalit beynin birçok etiyolojisi olan inflamatuvar bir durumudur. Otoimmün ensefalit sendromları, tipik limbik ensefalitten, hafıza ve kavrayış kaybı, psikoz,

nöbetler, anormal hareketler veya koma gibi karmaşık nöropsikiyatrik semptomları içeren geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Bu bozukluklar nöronal hücre yüzeyi/sinaptik proteinlere karşı antikörlerle ilişkilidir. Bazen bu sendromlara malignite eşlik edebilir (2,4). Anti-NMDA reseptör ensefaliti, belirgin psikiyatrik belirtiler ve bilişsel işlev bozukluğu, konuşma disfonksiyonu, nöbetler, diskineziler, diğer hareket anormallikleri, düşük bilinç seviyesi ve otonomik instabilite ile iyi karakterize sık rastlanan bir otoimmün ensefalittir.

Hastaların büyük kısmında baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş gibi prodromal semptomları takiben akut-subakut başlangıçlı psikiyatrik semptomlar ortaya çıkar. Paranoya, halüsinasyonlar, mani, anksiyete, insomni sık görülen başlangıç semptomlarıdır (1,2). Sunduğumuz olguda bulantı, baş dönmesi baş ağrısı ateş sonrasında gelişen nöbet, kısa süreli bilinç kaybı yakınmaları mevcuttu. Muayenesinde; uykuya meyil, istemsiz ekstremiteler hareketleri, davranış değişiklikleri ve saçma sapan konuşmaları mevcuttu. Olgumuzda herpes ensefaliti tanısı PZR yöntemi ile BOS'da HSV-tip 1 DNA'sının saptanması ile konuldu. Hastanın başvurusunda mevcut olan kişilik ve davranış bozukluğu herpes ensefalitine yönelik tedavi sonrasında düzelmedi, manik durumu, fikir uçuşmaları, ajitasyonları devam etti. Nöroloji konsültasyonu sonucunda istenilen BOS'da anti-NMDA reseptör antikör testinin pozitif saptanması üzerine Anti-NMDA reseptör ensefaliti tanısı konuldu.

Anti-NMDA reseptör ensefaliti tanısı konan hastaların %80'i kadındır (1). Bozukluk öncelikle çocukları ve 45 yaşına kadar olan yetişkinleri etkiler (2). Hastalık sekiz aydan küçük çocuklarda da bildirilmiştir. Nadiren de olsa, hastaların yaklaşık %5'i 45 yaşın üzerindedir. Bu yaş grubunda hastalık şiddeti daha azdır, ancak; muhtemelen tanı ve tedavide gecikme nedeniyle sonuçlar daha kötü olma eğilimindedir (2,5).

Anti-NMDA reseptör ensefaliti olan 400 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %59'unda neoplazi saptanmış ve tamamına yakınının teratom olduğu rapor edilmiştir (1). Bu nedenle, anti-NMDA reseptör ensefaliti olan genç kadınlar over teratomu açısından detaylı bir şekilde araştırılmalıdır (1,2). Sunduğumuz olguda batın ultrasonografisinde abdomen ve genital organlarda kitle saptanmadı.

Anti-NMDA reseptör ensefaliti tanısı; klinik bulgularla birlikte, BOS incelemesi, beyin MRG ve (EEG) incelemeleri ile konulmaktadır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) lenfositik pleositoz veya oligoklonal bantlar (temel BOS parametreleri başlangıçta normal olsa da) saptanabilir. EEG, nadiren epileptik aktiviteye sahiptir, ancak çoğu kez anormal hareketle korele olmayan sık yavaş, düzensiz aktivite mevcuttur. Bazı olgularda EEG'de

aşırı delta fırçası adı verilen benzersiz bir elektrografik patern saptanabilir. (MRG) sıklıkla normal veya kortikal (beyin, beyincik) , subkortikal (hipokampus, bazal gangliyonlar, beyaz cevher) bölgelerde geçici sıvı zayıflatılmış inversiyon iyileşmesi (FLAIR) veya kontrast artışı anormalliği bildirilmiştir (2,6).

Sunduğumuz olguda, EEG'de sağ hemisfer frontotemporal bölgede periyodik lateralize epileptiform deşarjlar saptandı ve hastaya antientiepileptik ilaç başlandı. Kontrol kraniyal MRG'de insular korteks ve temporal lobta kortikal şişme, unkal herniasyon, mezensefalona bası saptandı. Anti-NMDA reseptör ensefalitinin tanısı, serum veya BOS'ta NMDA reseptörünün GluN1 (NR1 olarak da bilinir) alt birimine karşı gelişen immünoglobulin G (IgG) antikorlarının saptanması ile konulmaktadır. BOS IgG antikor testi, anti-NMDA reseptör ensefaliti için oldukça hassas ve spesifiktir; sadece serum test edilirken yanlış pozitif ve negatif sonuçlar oluşabilir (2,7). Sunduğumuz olgunun kesin tanısı klinik bulgularla birlikte, BOS'da anti-NMDA reseptör antikor titresinin 1/1000 pozitif saptanması ile konuldu. Anti-NMDA reseptör ensefalitinin ayırıcı tanısı; primer psikiyatrik bozukluklar (akut psikoz veya şizofreni), malign katatoni, nöroleptik malign sendrom, viral ensefalit ve ensefalit letarjisi nörodejeneratif demanslar ve nadir görülen kalıtsal veya metabolik bozuklukları içerir (1,2). Anti NMDA reseptör ensefaliti olgularının başlangıç semptomlarının karakteri nedeniyle hastaların yaklaşık %70'nin, ilk olarak psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildiği bildirilmiştir (1). Tanıdaki gecikme agresif seyreden olgularda ölümlerle sonuçlanabilir, ayrıca uzun süreli şizofreni tedavisi sonrasında tanı konulan olgular da bildirilmiştir (1,8). Hastaların yaklaşık %80'inde ilk BOS örneğinde antikor gösterilebilir ya da tekrarlayan BOS ve serum örneklerinde antikor pozitifleşebilir (1).

Yapılan çalışmalarda Herpes simplex ensefalitinin (HSE) seyri sırasında anti-NMDA reseptör antikorlarının üretimini tetiklenebileceği ve ensefalitin klinik olarak ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (1,9). Sunduğumuz olguda da HSE ile ve anti-NMDA reseptör ensefaliti birlikteliği saptandı.

Daha önce geçirilen enfeksiyonların otoimmün ensefaliti tetiklemede rol oynadığından şüphelenilse de, bugüne kadar bu sadece herpes simpleks viral ensefalit (HSVE)'i için gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, HSVE enfeksiyonu sırasında serum ve BOS'da anti-NMDA reseptör antikorları negatif olan hastaların yaklaşık yüzde 20 ila 30'unun, pozitif NMDA reseptör antikorlarına (veya daha az yaygın olarak diğer antinöronal antikorlara) serokonversiyonunda, ortaya çıkan semptomların HSVE relapsına atfedilmediğini göstermiştir (2). Bu olgularda anti-NMDA reseptör ensefalitinin semptomları, başlangıç viral enfeksiyondan

dört ile altı hafta sonra başlar ve HSVE ile iyileşmeden sonra veya HSVE'den sonra ortaya çıkabilir (2,10). HSVE sonrası antikor pozitifliği ile doğrulanmış otoimmün ensefaliti (%74'ü NMDA antikorları ile gelişen) olan 58 hastadan oluşan bir seride (%74'ü NMDA antikorları ile gelişen), en sık görülen semptomlar; davranış değişikliği (%93), bilinç düzeyinin azalması (%57), koreoetoz (%47, 4 yaş ve altındaki çocukların tümü) , nöbet (%38) ve disotonomi (%27) olarak rapor edilmiştir (2,11).

Westman ve ark. (3) HSV-1 PZR testi ile herpes ensefaliti tanısı doğrulanmış 48 hastada 14-21 günlük i.v asiklovir tedavisinden sonra ve 90 günlük takip sonrasında serum örneklerinde IgM, IgA ve IgG anti-NMDA reseptör antikorlarının varlığını ve klinik önemini araştırmışlardır. Toplamda, 48 hastanın 27 (%56)'sinde anti-NMDA reseptör antikorları pozitifliği saptanırken, BOS ve/veya serumda IgG pozitifliği %25 (12/48), IgM pozitifliği %29 (14/48), IgA pozitifliği ise %27 (13/48) oranında bildirilmiştir. IgM veya IgA anti-NMDA reseptör antikorlarının varlığı, takiben IgG otoimmünizasyonunu öngörmemiştir ve bilişsel fonksiyonlarla ilişkisi saptanmamıştır. IgG anti-NMDA reseptör antikorları seropozitifliği ile bilişsel fonksiyonların düzelmesinde bozulma arasında korelasyon saptanırken, antikor titreleri ile ilişki bulunmamıştır.

Herpes simpleks virüsü-1 (HSV) ensefaliti (HSVE) sonrası tekrarlayan semptomlar genellikle iki nedenle ortaya çıkabilir. Bunlardan biri, viral tedaviden birkaç hafta sonra ortaya çıkar ve bu durum viral HSVE'nin viral relapsına bağlıdır, bu durumda HSV için BOS'da PZR pozitif, beyin MRG'de yeni nekrotik lezyonlar saptanır ve antiviral tedaviye yanıt alınabilir. Diğer neden ise, immün sistem aracılıklı olduğu ileri sürülen bir hastalık olan anti-NMDA reseptör ensefalitidir, bu durumda; HSV için BOS'da PZR negatif saptanır, yeni nekrotik lezyonlar saptanmaz ve asiklovir yanıt alınmaz. Leypoldt ve ark. (12) çocuk bir olguda Herpes simpleks tip 1 virüsü ensefalitinin tetiklediği anti-NMDA reseptör ensefaliti rapor etmişlerdir. Olguda Anti-NMDA reseptör antikorlarının sentezinin HSVE'den sonra başladığı ve tekrarlayan semptomların steroidlere cevap veren anti-NMDA reseptör ensefalitinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Topkan ve ark. (1) yürüme bozukluğu, anlamsız ve aşırı konuşma, uyuyama şikayetleri ile başvuran 40 yaşında bir erkek hastada BOS'da Anti-NMDA reseptör antikorları pozitifliği ile tanı konulan, steroidi takiben plazmaferez ile kognitif ve nörolojik bulguları dramatik olarak düzelen 40 yaşında bir erkek hasta bildirmişlerdir. Hastada maligniteye yönelik yapılan taramada patolojik lezyon saptanmamış, ajitasyonları nedeniyle hastaya ketiapin tedavisi başlanmıştır. Sunduğumuz olguda da ajitasyonlarının ve uykusuzluğunun devam etmesi üzerine hastaya ketiapin tedavisi başlandı.

Anti-NMDA ensefaliti tedavisinde intravenöz metilprednizol ve/veya intravenöz immünoglobulin G (IVIG) ya da çoğu hastada plazma değişimi önerilir. Genç ve şiddetli diskinezi, ajitasyon ve otonomik instabilitesi olan anti-NMDA reseptör ensefaliti olan hastalarda intravenöz immünoglobulin tedavisi sıklıkla tercih edilmektedir (1,2). Hastalar tedavi edilmediği takdirde ilerleyici nörolojik bozulma ve ölüm meydana gelebilir. Bununla birlikte, birkaç ay süren şiddetli semptomlardan sonra birkaç hastada spontan iyileşme de tanımlanmıştır. Uygun tedaviyle hastaların %75'inde hafif sekel ya da tam düzelme izlenmektedir. Hastalarda tümör saptanmışsa tedavi edilmelidir (2)

Sunduğumuz hastada, anti-NMDA ensefaliti tanısı konulduğunda IVIG tedavisi başlanması amacıyla Nöroloji kliniğine devredildi, ancak; hastanın tedavi yanıtını değerlendirmek mümkün olmadı.

SONUÇ

Herpes ensefaliti tedavisine rağmen kişilik ve davranış bozukluğu gibi psikiyatrik semptomları devam eden hastalar anti-NMDA reseptör ensefaliti açısından araştırılmalıdır.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Çalışmaya katılan hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Topkan A, Bilen Ş, Eruyar E, Karadağ YS. Anti-NMDA reseptör ensefaliti: Bir nöropsikiyatrik antite. *Düşünen Adam JPsychiatr Neurol Sci*; 29; 3: 286-9.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic and autoimmüne encephalitis. <https://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-and-autoimmüne-encephalitis>
3. Westman G, Sohrabian A, Aurelius E, et al. Clinical significance of IgM and IgA class anti-NMDAR antibodies in herpes simplex encephalitis. *J Clin Virol* 2018; 103: 75-80.
4. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 378: 840-81.
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013; 81: 1058-63.

6. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-8.
7. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 167-77.
8. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
9. Venkatesan A, Benavides DR. Autoimmüne encephalitis and its relation to infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 1-11.
10. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014; 75: 317-23.
11. Armangue T, Spatola M, Vlăgea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmüne encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17: 760-72.
12. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: Case report. *Neurology* 2013; 81: 1637-9.