

İnfeksiyon Dışı Nedenleri Ne Kadar Tanıyoruz: Otoimmün Ensefalitler

Atay Vural, M.D., Ph.D.

Koç Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi
(KUTTAM)

Plan

Otoimmün ensefalit sendromları,

Genel klinik tablo ve tanı yaklaşımı,

Spesifik sendromlar (Anti-NMDA reseptör ensefaliti; otoimmün limbik ensefalitler),

Mekanizmalar

Öğrenme hedefleri

"Otoimmün ensefalit" ilişkili klinik tablolarını bilmek ve tanıyabilmek

"Anti-NMDA reseptör ensefaliti" ve "Limbik ensefalit" klinik görünümelerini tanımak

Ensefalit nedenleri:


- Ensefalit beyin iltihabı anlamına gelir.
- Enfeksiyonlara (çoğunlukla viral), prion proteinine veya otoimmüniteye ikincil olabilir.
- Otoimmün ensefalit, birçok spesifik otoantikor aracılı ensefalit sendromunu kapsayan bir şemsiye terimdir.
- Bunların doğru teşhisi önemlidir çünkü tedavi yaklaşımı viral ensefalitten farklıdır.

Antigen
NMDAR (GluN1)
AMPAR GABA _B R LGII
Caspr2 mGluR5 D2R DPPX
GABA _A R
GlyR
IgLON5



Ayırıcı Tanı

- Enfeksiyonlar (HSV1/2, VZV, Enterovirüs, WNV, Toscana, Kene kaynaklı, HHV6/7, HIV, Toxo, Cryptococcus, VDRL, Treponema)
- Creutzfeld-Jakob Hastalığı
- Romatolojik rahatsızlıklar
- Mitokondriyal bozukluklar
- Metabolik bozukluklar
- Maligniteler
- İlaçlar



Ensefalit-otoantikör ilişkisi ancak yakın zamanda keşfedilmiştir.

- Yakın zamana kadar bu hastaların çoğuna viral ensefalit, şizofreni, idiyopatik status epileptikus, bunama gibi tanılar konuluyordu.
- Bu nedenle de bu hastalar doğru şekilde tedavi edilemiyordu.
- Artık bu hastalıkların viral ensefalitler kadar sık görüldüğü kabul edilmektedir.

Otoimmün Ensefalitler:

Anti-NMDA reseptör (NMDAR) antikoru

Anti-LGI1 (lösinden zengin glioma ile inaktive edilmiş 1) antikoru

Anti-CASPR2 (contactin-associated protein-like 2) antikoru

Anti-AMPA reseptör (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörü) antikoru

Anti-GABAB reseptör (gama-aminobütirik asit B reseptörü) antikoru

Anti-GABAA reseptör (gama-aminobütirik asit A reseptörü) antikoru

Anti-mGluR5 (metabotropik glutamat reseptörü 5) antikoru

Anti-DPPX (dipeptidil-peptidaz benzeri protein-6) antikoru

Anti-D2R (dopamin reseptör D2) antikoru

Anti-GlyR (glisin reseptörü) ve **anti-GAD** antikorları

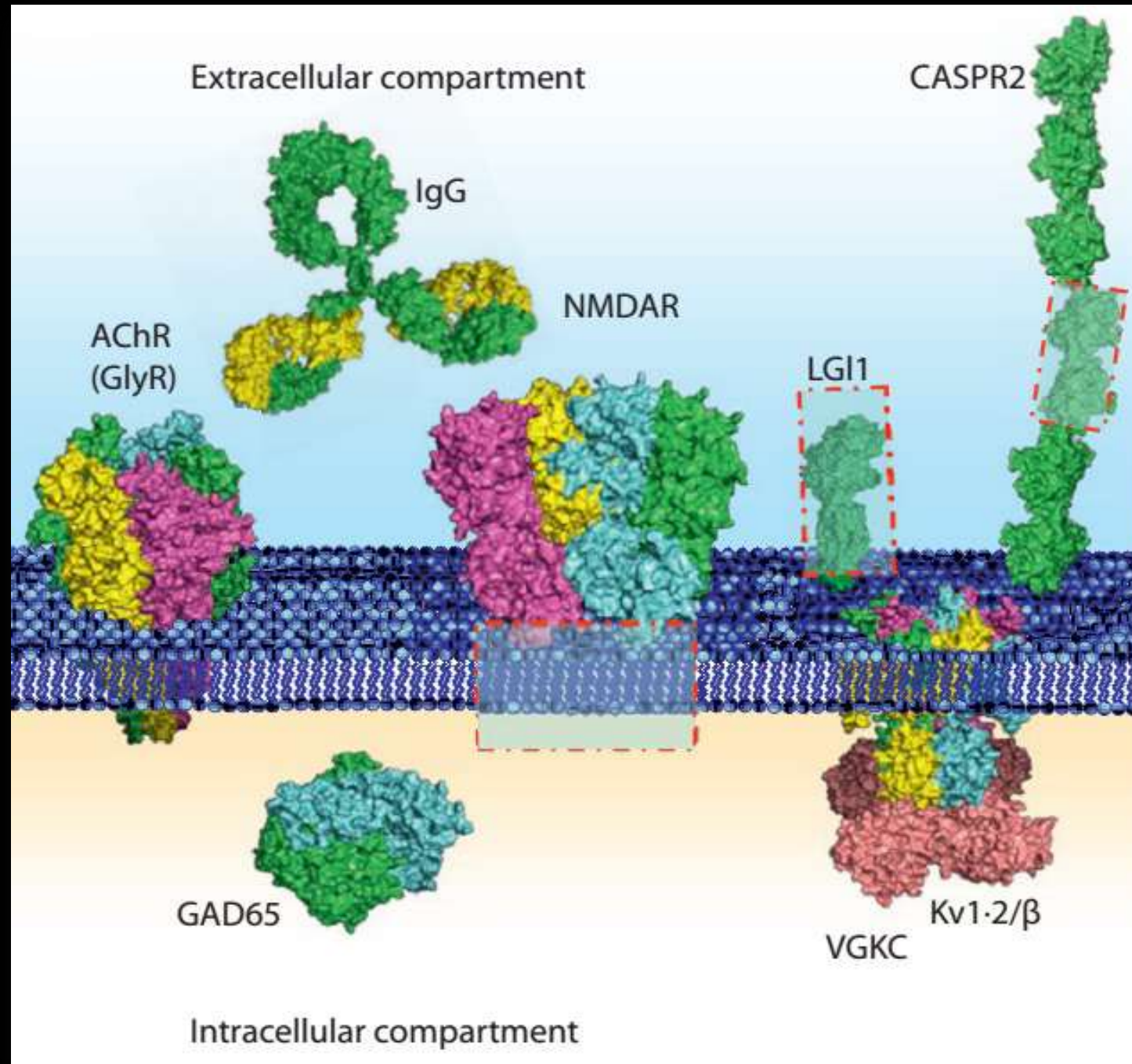
Otoimmün Ensefalitte Antijenik Hedefler

Ensefalit sendromlarına neden olan otoantikolar çoğunlukla

- Sinaptik iyon kanallarına veya
- Bu kanalların bağlayıcı/adaptör proteinlerine karşıdır



Spesifik klinik tablo bu proteinlerin işlevine bağlıdır

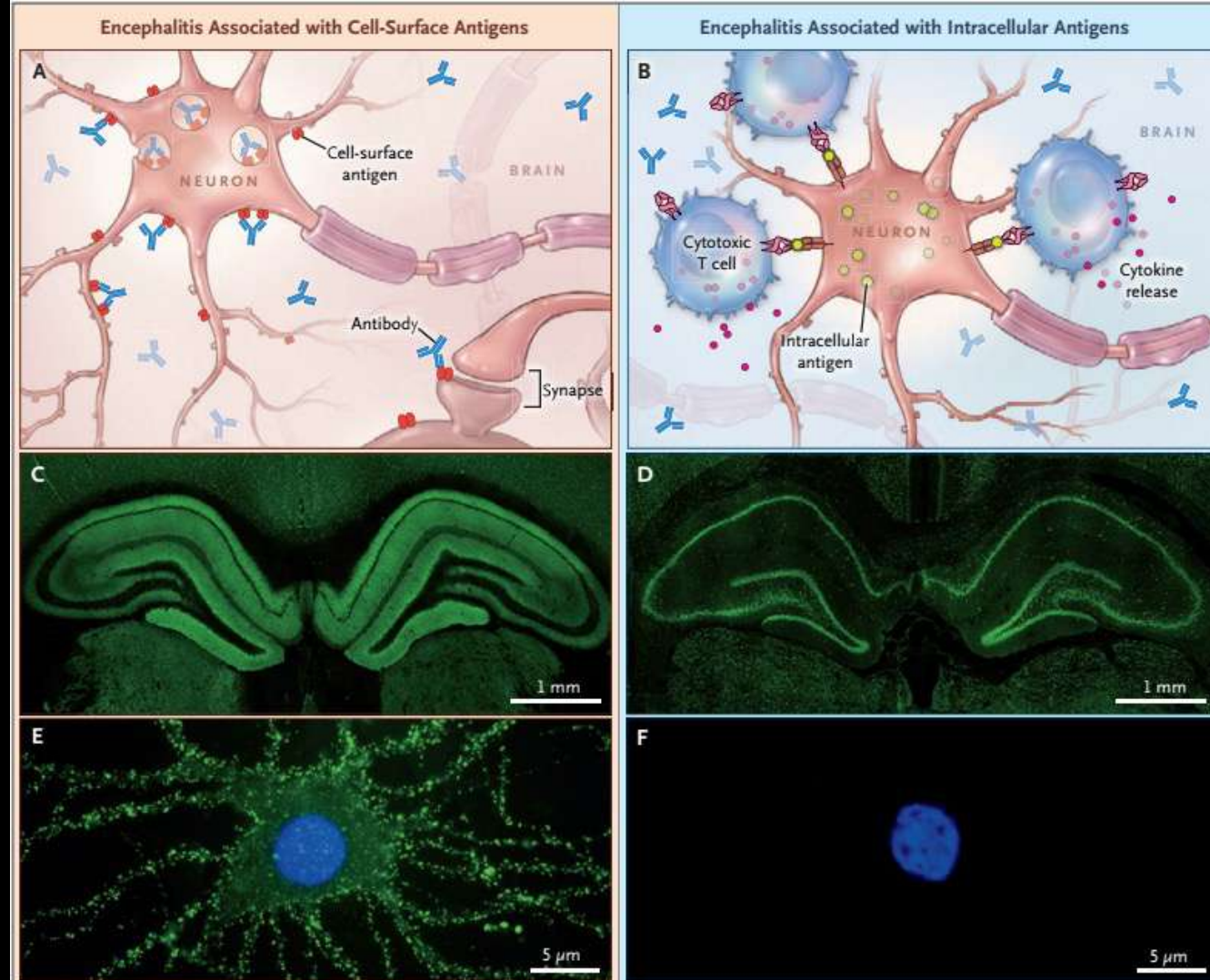


Bu iki grup arasındaki temel fark otoantikorların hedeflediği antijenlerin konumudur:

Otoimmün
Ensefalit

Antikor aracılı

***Çoğunlukla tedavi edilebilir!!!



Paraneoplastik
ensefalitler

T hücre (CD8)-aracılı!

***Tedavisi zor.

Hücre yüzey antijenlerine bağlanan antikolar patojenik etki gösterir.

Otoimmün Ensefalit

- NMDAR
 - LGI1/Caspr2
 - AMPAR
 - GABAbR
 - mGluR5
 - D2R
 - DPPX
 - GABAaR
 - GlyR
 - IgLON5
- } LE

Demiyelinizan Hastalıklar

SSS:

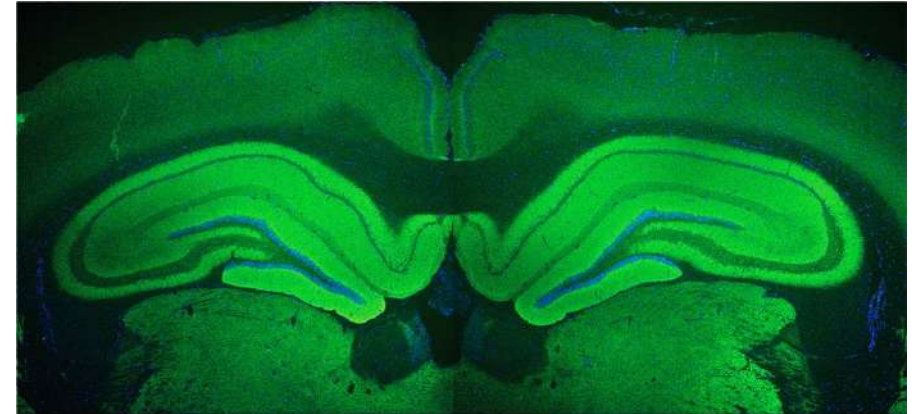
- Aqp4 → NMOSD
- MOG → NMOSD, ADEM

PSS:

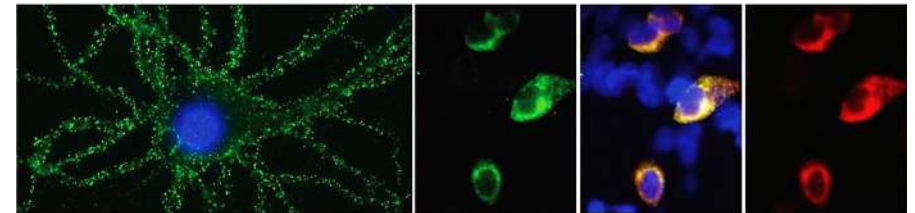
- Neurofascin155
 - Contactin1
- } CIDP

Kavşak Hastalıkları

- AChR
 - MusK
 - LRRP4
 - VGCC → LEMS
- } MG



A

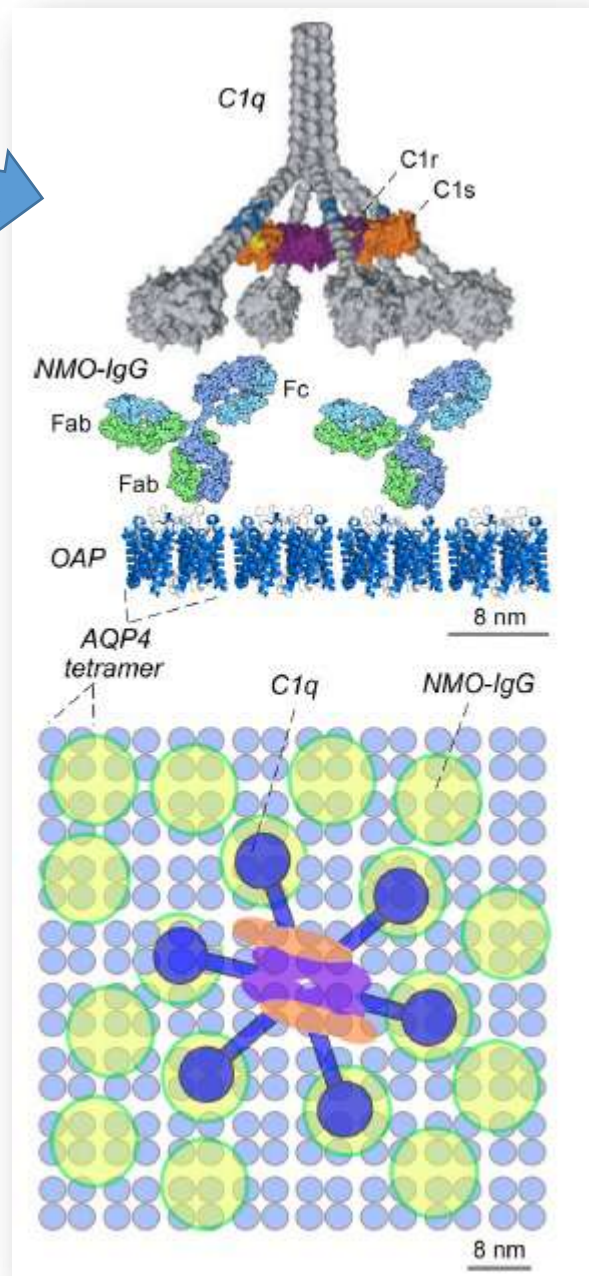
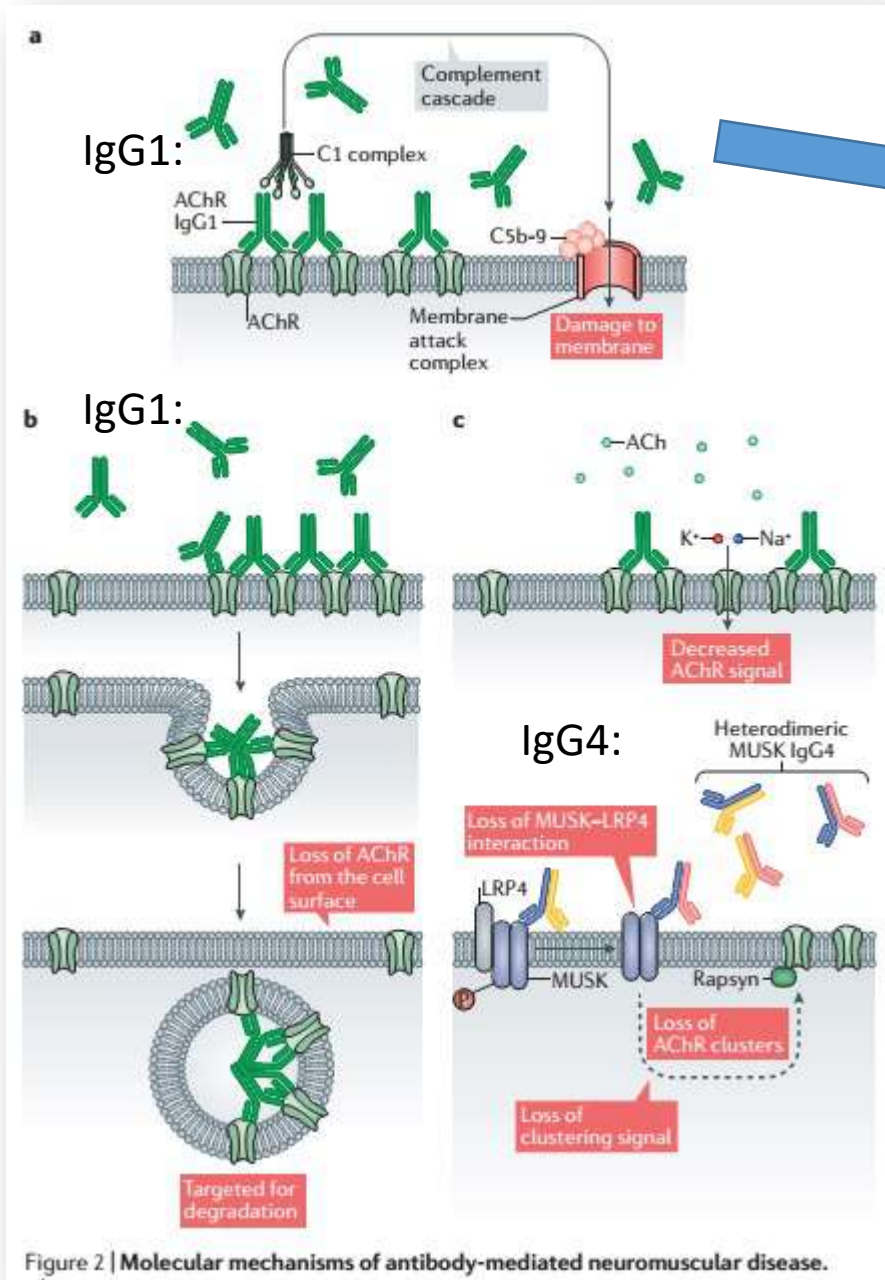


B

C

D

E



Otoimmün Ensefalit Tanısı Klinik Bir Tanıdır!

Teşhiste ilk ve en önemli adım antikor testi değildir.

Hastalığın immün aracılı olduğu ve immün hedefleyici tedaviler gerektirdiği anlamına gelen **ortak klinik tablonun tanınmasıdır!**

Tanı Kriterleri:

1. **Subakut** başlangıç (3 aydan önce hızlı ilerleme) ve şu üç bulgu:
 - **Bellek** bozukluğu (çalışma belleği/uzun süreli bellek sorunları)
 - **Bilişsel işlev** bozukluğu;
 - **Psikiyatrik** belirtiler.
2. Ayrıca şunlardan en az biri de saptanmalıdır:
 - Fokal nörolojik bulgular,
 - Nöbet,
 - BOS pleositozu (5/ μ L'den fazla),
 - MRG bulguları (tek veya iki taraflı temporal lob tutulumu, multifokal inflamatuvar/demyelinizan lezyonlar).
3. Diğer olası nedenlerin dışlanması çok önemlidir.

Otoimmün Ensefalit Sendromları:

- Bu ortak özelliklerin yanı sıra, bu bozuklukların çoğunun kendine özgü klinik özellikleri vardır:
 - **Anti-NMDA reseptör ensefaliti**
 - **Limbik ensefalit (LGI1, AMPAR, GABA_BR, mGLUR5, GlyR)**
 - Refrakter status epileptikus (GABA_AR)
 - Morvan Sendromu (CASPR2)
 - Bazal ganglia ensefaliti (D2R)
 - Diyare-ensefalit-hiperekzitabilite (DPPX)
 - Beyin sapı ensefaliti-kore-uyku bozuklukları (IgLON5)





BRAIN ON FIRE

MY MONTH OF MADNESS

SUSANNAH CAHALAN



Tanınız nedir?

- A) Akut psikoz
- B) Viral ensefalit
- C) Fonksiyonel hareket bozukluğu
- D) Cin çarpması

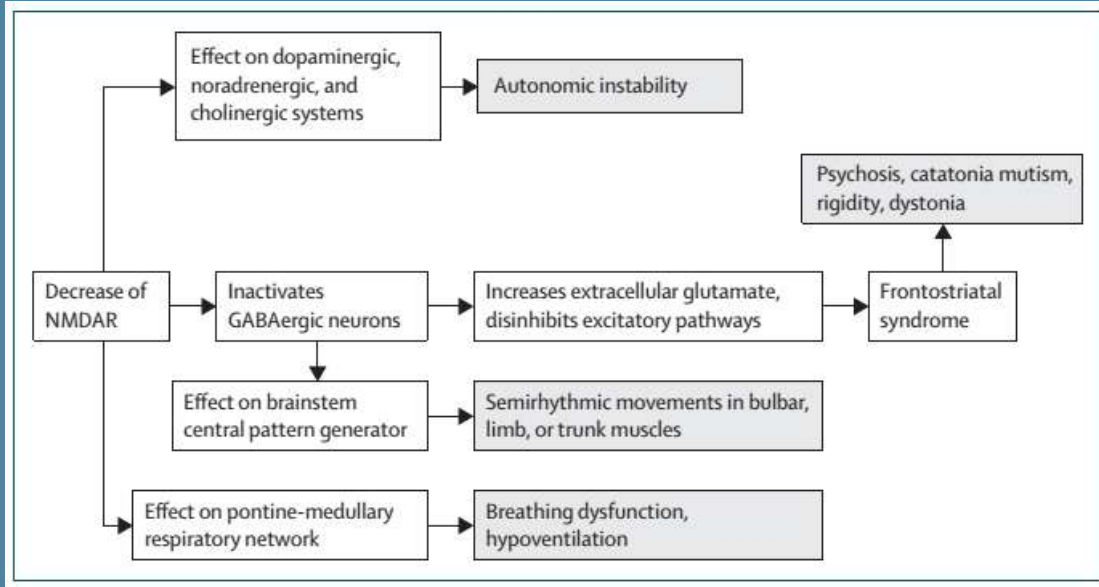
1. Anti-NMDA Reseptör Ensefaliti

Çoğunlukla genç
kadınlarda

Vakaların %30-
40'ı çocuk

Ancak erkeklerde
ve her yaşta da
görülebilir.

Beyindeki ana nörotransmitter olan glutamat NMDA reseptörüne bağlanır.



- NMDAR beynin hemen her bölgesinde bulunan ana eksitator reseptördür.
- Bu nedenle klinik semptomlar çok çeşitlidir.

Anti-NMDAR ensefalitinin tipik klinik prezentasyonu:

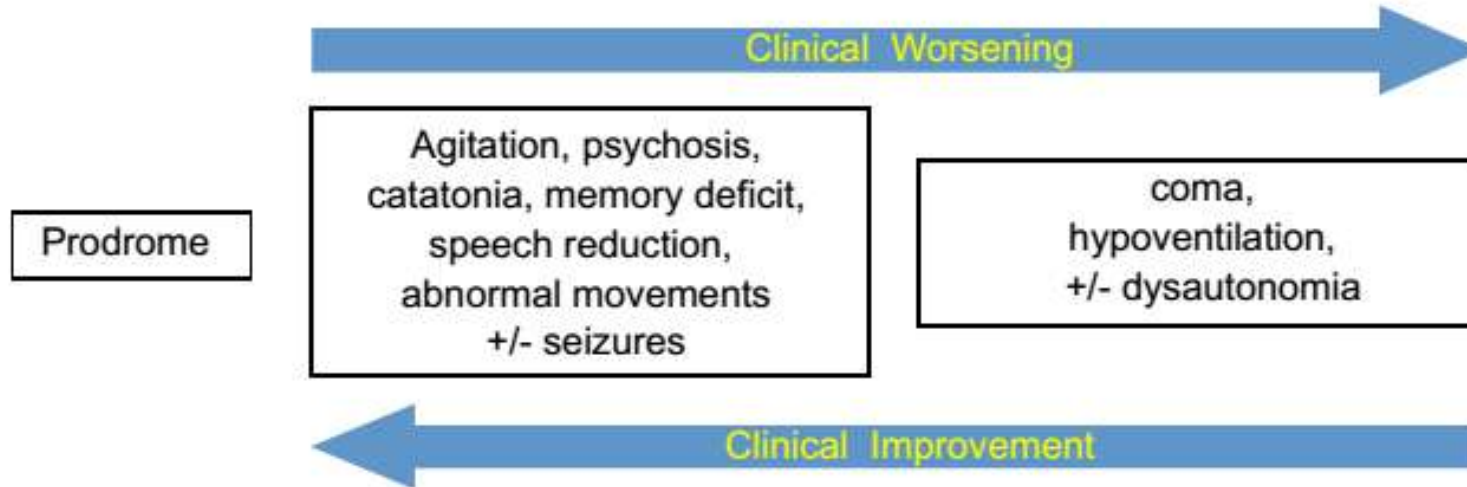
- **Prodromal belirtiler:** Baş ağrısı ve ateştir (%70).
- **Başlangıç belirtileri:**
 - Hızlı gelişen **davranış değişiklikleri:**
 - Önce **pozitif psikotik özellikler**, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk, saldırganlık, görsel veya işitsel halüsinasyonlar, paranoya, büyük hezeyanlar, aşırı dindarlık, cinsel disinhibisyon, mani, psikoz,
 - Ardından **negativizm**, konuşma azalması, katatoni
 - Hafıza kaybı daha az belirgindir.
 - **Nöbet**
- **Ek olarak:**
 - Orofasiyal veya ekstremitelerde diskinezi,
 - Zorlu dil çıkarma,
 - Kol veya bacaklarda stereotipik hareketler,
 - Rijidite veya opistotonus





Hastalık Progresyonu:

- 1-2 ay içinde:
 - **Bilinç bozulması**, (stupor, koma, katatoni ile değişen ajitasyon dönemleri),
 - **Otonomik disregülasyon** (kan basıncında dalgalanma, hipoventilasyon, taşikardi/bradikardi/asistoli, hipertermi, sialore)
- Yoğun bakım ünitesine yatış ve mekanik ventilasyon çoğu zaman gerekir
- Nöbetler ve kompleks status epileptikus hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir.



Tanı:

1. Tipik klinik tablonun tanınması
 2. Aşağıdakilerden en az biri:
 - Anormal EEG (jeneralize yavaşlama, epileptik aktivite veya aşırı delta fırçası),
 - BOS pleositozu,
 - Oligoklonal bant pozitifliği
- MRG çoğu hastada normaldir ve tanıya yardımcı olmaz!
 - ❖ Hastalarım yarısına yakınında **over teratomu** saptanır. Mutlaka araştırılmalıdır!!!
 - Anti-NMDAR **antikor testi**: "Otoimmün ensefalit paneli" istenir.
 - İlk olarak serumda test edilir, negatif ise yüksek klinik şüphe mevcutsa BOS'tan da test edilmesi önerilir.

Tedavi ve Prognoz

Hastaların yaklaşık %50'si birinci basamak immünoterapiye yanıt verir:

IVIg, steroidler
veya plazma
değişimi

Diğer %50'de ikinci basamak tedaviler gerekir

Rituximab

Rituximab+
siklofosfamid
kombinasyonu.

Teratom saptanırsa
hemen çıkartılmalıdır.

Tedaviye yanıt iyidir. Dirençli
olgularda tümör araması iyi
yapılmalıdır (over-dışı
teratom olabilir).

2. Limbik Ensefalit (LE)

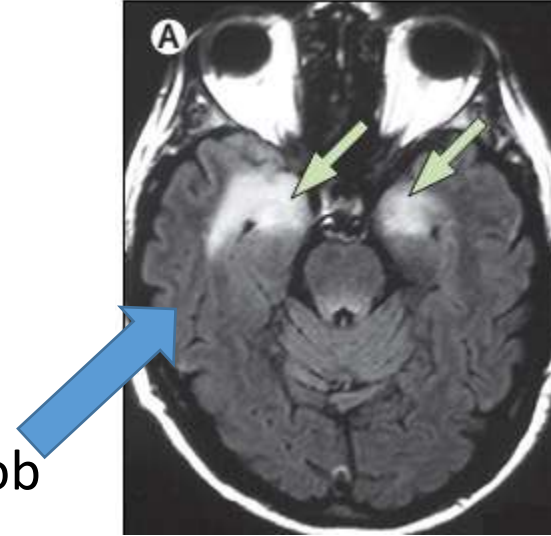
✓ Subakut gelişen:

- Hafıza kaybı,
- Nöbetler
- Psikiyatrik semptomlar,

✓ Ek olarak birisi:

- MRG'de bilateral mezial temporal lob T2-hiperintensitesi,
- BOS pleositozu,
- EEG'de temporal lob dikenleri

✓ Diğer olasılıkların dışlanması



Ayırıcı tanısı:

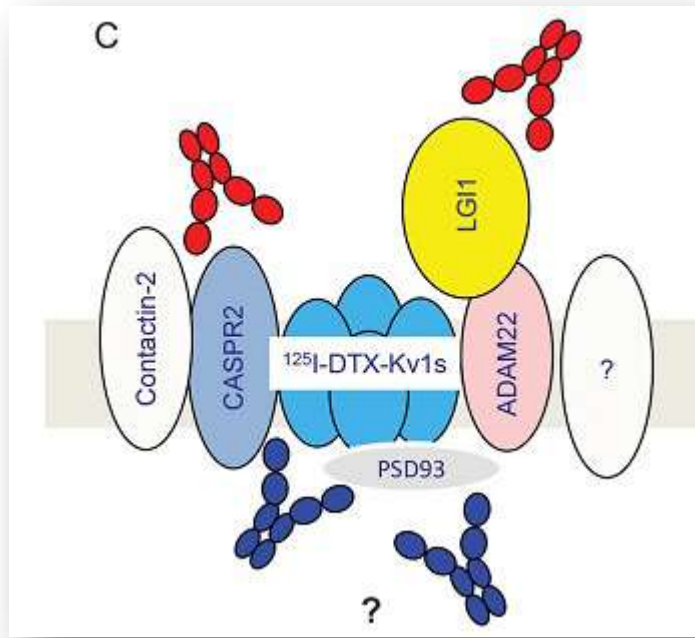
- Herpes simpleks ensefaliti,
- Nörosifiliz
- HHV6-ensefalopatisi
- Nöbetler ve status epileptikus,
- SLE veya Sjögren Sendromu.

Limbik Ensefalit İlişkili Otoantikolar

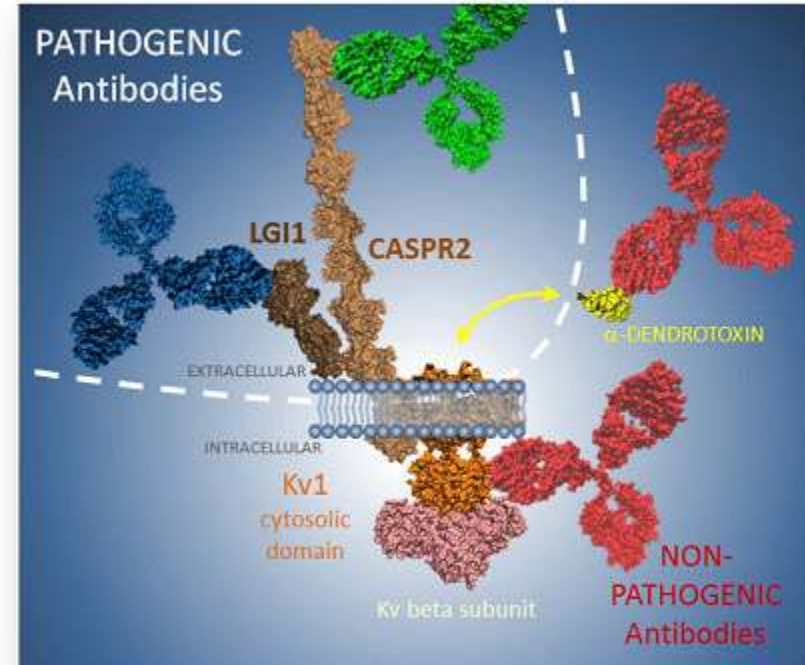
1. **VGKC kompleks proteinlerine (LGI1, Caspr2)** karşı gelişen antikolar
 2. Anti-GAD antikor
 3. Anti-AMPAR
 4. Anti-mGLUR5
 5. Anti-GABAbR
 6. Anti-Glisin reseptörü
- ✓ Limbik ensefalite sebep olan antikor kan veya (kan negatifse) BOS'tan istenecek "Otoimmün ensefalit antikor paneli" ile tanımlanabilir.
 - ✓ Anti-GAD antikor testi ayrıca istenmelidir.

i. VGKC (LGI1 veya Caspr2) IgG-aracılı LE

Patojenik antikorlar VGKC ile ilişkili proteinler LGI1 & Caspr2'yi tanır, VGKC'nin kendisini değil!



Hacohen et al, 2015



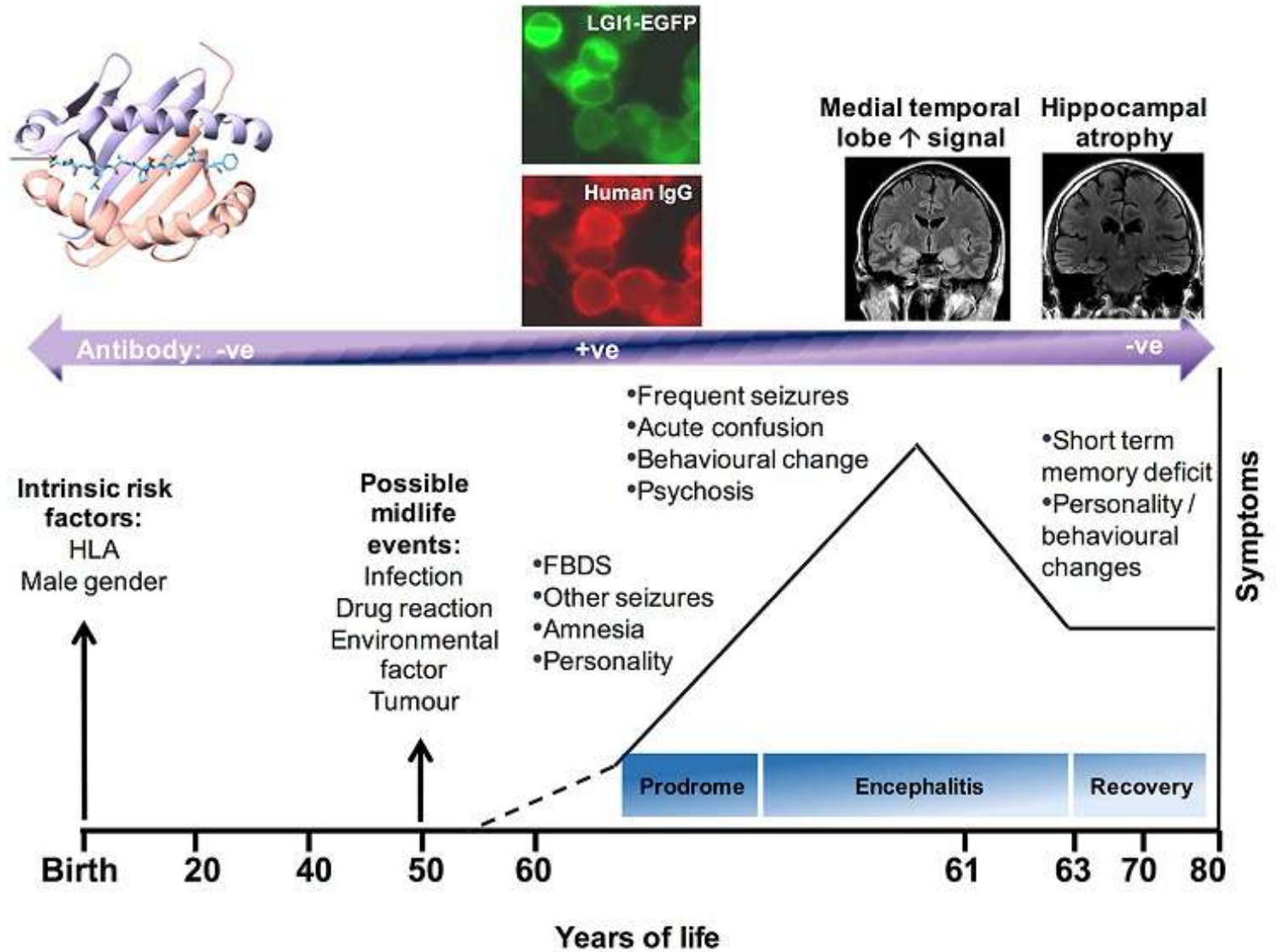
Lang et al, 2017

LGI1-antikoru aracılı limbik ensefalit

- Orta yaş veya yaşlı erkeklerde daha sık.
- Erkek:Kadın oranı 2:1.
- Belirtiler:
 - **Belirgin hafıza kaybı,**
 - **Konfüzyon,**
 - **Sık nöbetler** tipiktir.
- Hastaların %50'sinde **hiponatremi**.
- Bazı hastalarda **facio-brakial distonik nöbetler** (FBDS) olarak tanımlanan yüz, kol veya bacakta karakteristik miyoklonik benzeri sarsıntılar genelde en başta görülür.
- Hızlı göz hareketi (**REM**) **uyku davranış bozukluğu** eşlik edebilir.



Anti-LGI1 ile ilişkili LE'nin klinik seyri

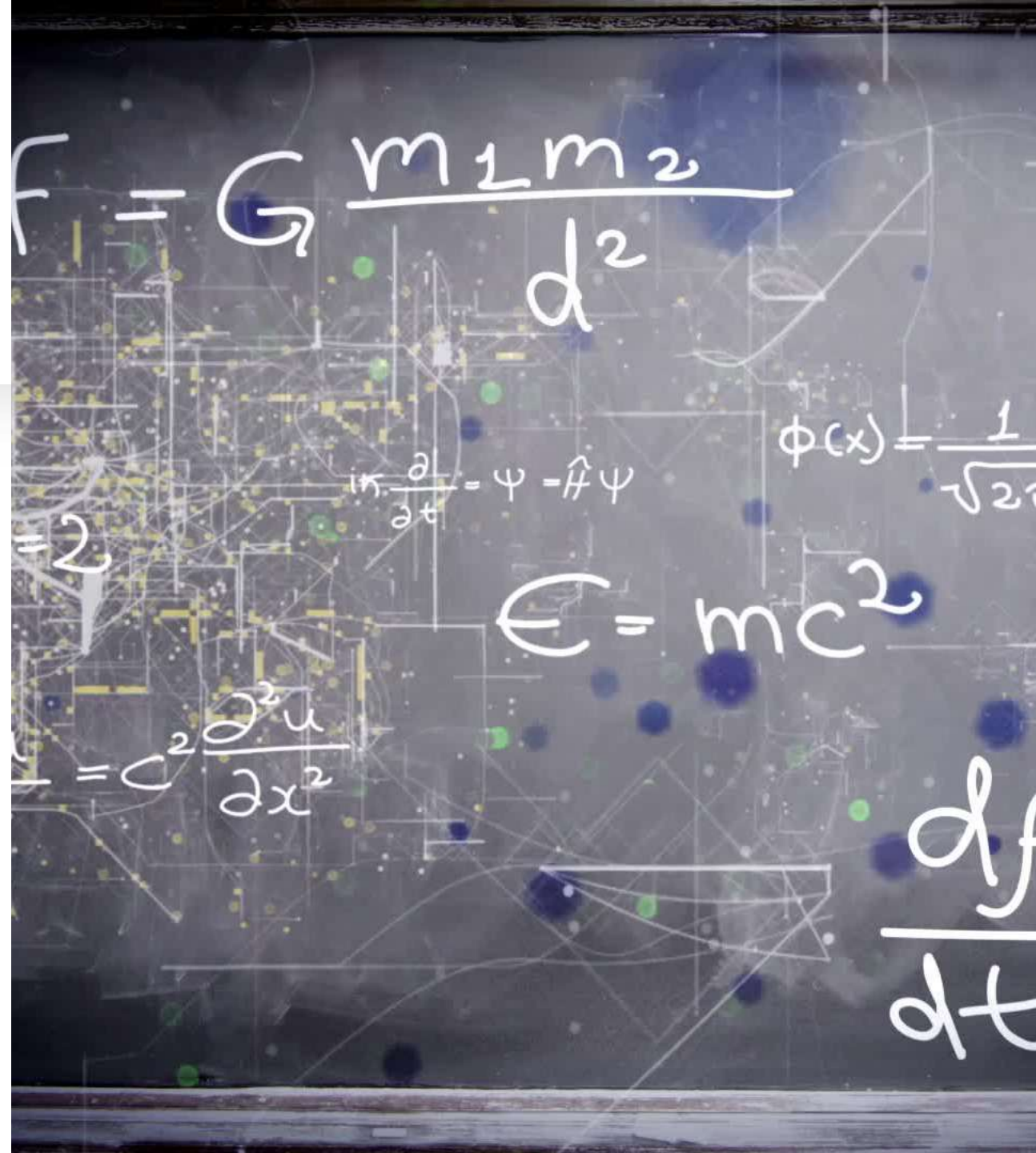


Otoimmün Ensefalitlerin Tedavisi

- ❖ Otoimmün-ensefalit tanısı klinik olarak konulur,
- ❖ Tedaviye erkenden ve antikor test sonucu beklenmeden başlanmalıdır.
- İlk-basamak tedaviler: Steroidler, IVIg, Plasmaferez
- İkinci-basamak tedaviler: Rituksimab, Siklofosfamid
- Tümör ilişkisi nadiren de olsa mümkündür (teratom-ANRE ilişkisi ise sık). Varsa tedavi edilmelidir.
- Çoğu hastada tam veya ciddi oranda bir iyileşme görülür (ileri yaş daha kötü prognoz).

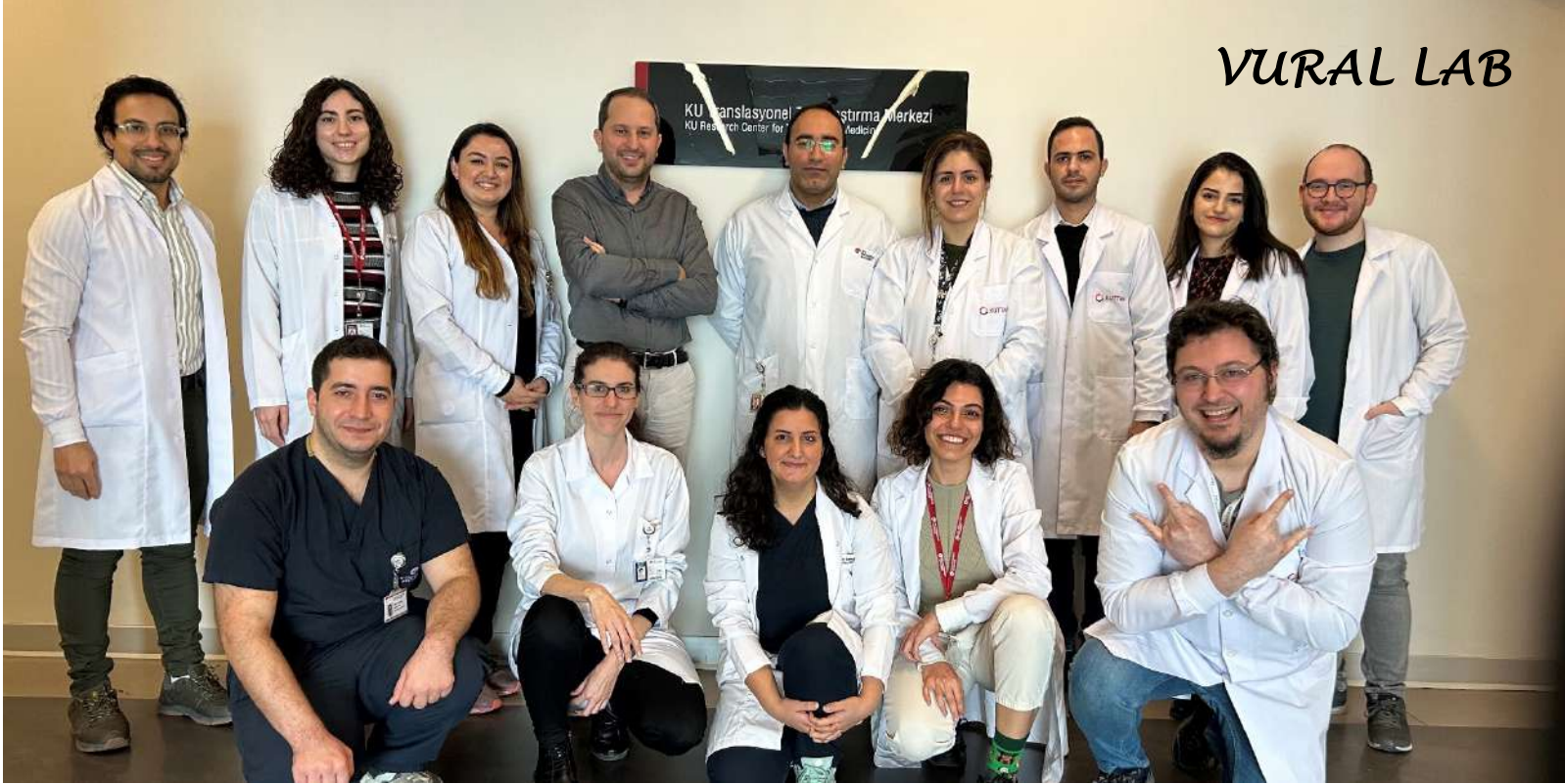
Otoimmün Ensefalit Paneli:

- Testlerin duyarlılığının ve özgüllüğünün %100 olmadığı unutulmamalıdır.
- Her zaman altta yatan otoantikör tanımlanamayabilir.





Teşekkürler...



Anti-MOG ve Anti-NF155
antikor testleri için iletişime
geçebilirsiniz:

İletişim için:
atayvural@ku.edu.tr