

Paraneoplastik Limbik Ensefalit: Olgu Sunumu

Paraneoplastic Limbic Encephalitis (Case Report)

Pelin DOĞAN, Aysu ŞEN, Mustafa ÜLKER,¹ Saygın SARI, Dilek ATAĞLI, Baki ARPACI

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul;

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Başvuru tarihi / Submitted: 17.09.2008 **Kabul tarihi / Accepted:** 06.10.2008

Paraneoplastik limbik ensefalit (PLE), bilinen ya da gizli malignitesi bulunan hastalarda otoimmün reaksiyon sonucu ortaya çıkan iyi tanımlanmış bir sendromdur. Hastalar sıklıkla günler ya da haftalar içinde gelişen psikiyatrik semptomlar, bellek bozukluğu, tekrarlayan epileptik nöbetlerle başvurur. Tanı bu tabloya yol açabilen diğer olası hastalıkların ekarte edilmesi, beyin görüntüleme incelemeleri, EEG, BOS incelemesi ve primer tümörün tespit edilmesi ile konulur. Kliniğimize tekrarlayan jeneralize tonik-klonik nöbet ve sonrasında uzamış konfüzyon tablosu ile başvuran, yapılan tetkikler sonucu PLE tanısı konan bir olguyu literatür eşliğinde sunmayı uygun bulduk.

Anahtar sözcükler: PLE; epileptik nöbetler; antinöronal antikor.

Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) is a result of an autoimmune reaction in patients who have an apparent or an occult malignancy. Patients often present to hospitals with subacute psychiatric symptoms, memory disturbances and epileptic seizures. Diagnosis was made by the elimination of other possibilities presenting similar symptomatology, cerebral radiologic findings, EEG and CSF examination and most importantly detecting the primary tumor. Our case presented to hospital with multiple epileptic seizures, confusion, and was diagnosed as PLE after radiologic, electrophysiologic and laboratory examination. We thought that it is worth to report this rare case and discuss it under the light of literature.

Key words: PLE; epileptic seizures; antineuronal antibodies.

Paraneoplastik nörolojik hastalıklar sıklıkla immün aracılı mekanizmalarla sinir sisteminin herhangi bir kısmını etkileyebilen geniş bir sendromlar grubudur. Bu sendromla en sık ilişkili olarak bilinen neoplastik hastalıklar küçük hücreli akciğer kanseri, timoma ve plazma hücre diskrazileri olarak bildirilmektedir. Klinik sendrom olarak santral sinir sistemi tutulumuna bağlı ensefalomyelit, limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon gibi tablolar görülebileceği gibi, periferik sinir, dorsal kök, kas-sinir kavşağı, göz ve retina tutulumuna bağlı klinik tablolarla da ortaya çıkabilmektedir.

Paraneoplastik limbik ensefalit sıklıkla günler ya da haftalar içinde gelişen bellek bozukluğu ile birlikte çeşitli tipte affektif bozukluklar ve davranış bozuklukları, dirençli jeneralize veya kompleks parsiyel tipte epileptik nöbetlerle prezente olur. Bellek bozukluğu yakın dönem anterograd ve retrograd amnezi, affektif bozukluklar sıklıkla depresyon, anksiyete, emosyonel labilite ve kişilik değişikliklerini içerir. Halüsinasyonlar ve paranoid hezeyanlar diğer sık eşlik eden psikiyatrik semptomlardır. Anormal uyku-uyanıklık siklusu, bozulmuş kan basıncı ve ısı regülasyonu, uygunsuz

antidiüretik hormon salınımı, Kluver-Bucy sendromu daha nadir görülen limbik-diensefalik disfonksiyon belirtileridir.

Bu yazıda daha önce nöbet geçirme öyküsü olmayan ve acil polikliniğimize tekrarlayan jeneralize tonik-klonik nöbet ve sonrasında uzamış konfüzyon tablosu ile başvuran, servise yatırıldıktan sonraki klinik seyri ve yapılan tetkikler sonucu paraneoplastik limbik ensefalit tanısı konan bir olguyu sunduk.

OLGU SUNUMU

Kırk bir yaşında erkek hasta polikliniğimize son bir hafta içinde beş kez tekrarlayan jeneralize tonik-klonik tipte nöbet geçirme şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde özellik olmayan, sigara kullanımı dışında bir alışkanlığı bulunmayan hastanın nörolojik muayenesinde bilinç durumu konfüze, yer ve zaman oryantasyonu bozuk bulundu. Konuşma ve anlaması normal, diğer sistem muayenelerinde patolojik bir bulgusu yoktu. Sistemik muayenesi normaldi. Muayene sırasında aralıklı saldırgan davranışları ve görsel halüsinasyonlarının olduğu gözlemlendi. Hastanın ayırıcı tanısında herpes simpleks ensefaliti, otoimmün limbik ensefalitler (paraneoplastik ya da değil), sistemik otoimmün hastalıkların santral sinir sistemi tutulumları (izole santral sinir sistemi vaskülit, nöropsikiyatrik bulgularla seyreden sistemik lupus, Sjogren sendromu), antifosfolipid antikor sendromu, nörosifiliz, Hashimoto ensefalopatisi, status epileptikus değerlendirmeye alındı. EEG'si normal olan hastanın kranial MR görüntülemesinde sol temporal araknoid kist dışında özellik yoktu. Lomber ponksiyon incelemesinde beyin omurilik sıvısında 20/mm³ lenfosit görüldü. Protein ve glukoz normal bulundu. BOS viral paneli negatif tespit edildi. Tablodan sorumlu olabilecek hastalıklardan biri olarak düşünülen herpes ensefaliti olasılığında zaman kaybını önlemek amacıyla ampirik olarak hastaya antiviral ve nöbetleri kontrol altına almak amacıyla anti-epileptik tedavi başlandı. Nöbetleri kısa sürede kontrol altına alınan hastanın delirium tablosunda düzelme olmadı. Tekrarlanan BOS incelemesi, EEG ve kranial MR'ında özellik saptanmadı. Bu sırada ölçülen serum amonyak değeri normal bulundu. Paraneoplastik sendrom açısından istenen markerlerden alfa-fetoprotein (AFP) yüksek saptandı (44.22 ng/dl). Görüntüleme çalışmalarından toraks BT'de parakardiyak düzeyde plöroparenkimal yoğunluk artışı ve bunun üzerine yapılan tüm vücut PET incelemesinde infraklaviküler, aortikopulmoner, hiler lenf nodlarında malign karakterde hipermetabolik odaklar saptandı. Göğüs hastalıkları ile konsülte edilen hastaya küçük hücreli akciğer kanseri tanısı kondu. Göğüs cerrahisi konsültasyonunda hastanın cerrahi eksizyonla çıkarılabilecek bir odağının bulunmaması ve ileri evre olarak değerlendirilmesi dolayısı ile cerrahi tedaviye uygun bir hasta olmadığı ifade

edildi. Hastaya sadece kemoterapi tedavisinin uygulanmasının yeterli olacağı, ek olarak immünmodülatuar tedavi verilmesine oluşabilecek yan etki riskleri de göz önüne alınarak gerek olmadığı belirtildi. Hastanın takip edilebildiği dönem içinde nöbetleri kontrol altında tutuldu, ajitasyon ve halüsinasyonlarında azalma oldu, fakat oryantasyon kusuru ve şaşkınlıkla karakterize konfüzyon tablosunda bir değişiklik olmadı.

TARTIŞMA

Paraneoplastik sendromlar (PNS) kanser hücreleri tarafından tetiklenen immün reaksiyon sonucu ortaya çıkan ve antinöral antikor olarak adlandırılan moleküllerin, antijen olarak tanınan sinir sistemi yapıları ile kross-reaksiyonu sonucu oluşur. Kross reaksiyona giren antiijenler iki ana gruba ayrılır: *i*) intrasellüler paraneoplastik antijenler (Hu, Ma2, CV2/CRMP5), *ii*) hücre zarı antiijenleri (voltaj-gated potasyum kanalları, NMDA reseptörü, hipokampus ve serebellumdaki nörofil yapıları).^[1] En sık görülen PNS'ler Lambert-Eaton Myastenik sendromu, Limbik ensefalit, subakut serebellar dejenerasyon, duysal nöronopati, opsoklonus-myoklonus sendromu ve dermatomiyozittir.^[2,3]

Paraneoplastik limbik ensefalit tablosunda en sık görülen klinik semptomlar davranış değişiklikleri, epileptik nöbetler, depresyon, irritabilite ve bellek bozukluğudur.^[1,4,5] Bu sendromla en sık birliktelik gösteren malignite küçük hücreli akciğer kanseri olarak bildirilmiştir (%50).^[1,6-8] Diğer birliktelik gösteren maligniteler testis (%20) ve meme (%8) tümörleridir.^[4] Limbik ensefalit, küçük hücreli akciğer kanserinin ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir.

Tanı hastanın tipik kliniği, yapılan tetkiklerde viral ve diğer yapısal nedenlerin ekarte edilmesi sonrası, EEG, MR, BOS incelemesi ve serumda antinöronal antikorların araştırılması ile konur. Olguların çoğunda EEG'de tutulan taraftaki temporalde çeşitli tipte biyoelektrik anormallikler görülebilir. Olgumuzun aralıklarla çekilen EEG'leri normal bulunmuştu. Beyin MR'ında en sık görülen bulgu mesial temporal loblarda kontrast tutmayan sinyal değişiklikleridir.^[5] Literatürde olguların yarıya yakınında MRG'nin normal bulunabileceği bildirilmiştir.^[4] Olgumuzun çekilen MR'larında herhangi bir patolojik görünüm saptanmamıştı. BOS incelemesinde hafif lenfositik pleositoz ve protein artışı görülebileceği bildirilmiştir,^[4] hastamızın BOS bulguları hafif lenfositik pleositoz görüldü, protein artışı saptanmadı. Olgumuzdaki dikkat çekici özellik klinik tablonun ağırlığına rağmen, görüntüleme, elektrofizyoloji ve laboratuvar tetkiklerinde eşlik eden belirgin patolojik bir bulgunun görülmemesiydi. Serum antinöronal antikorları tanıyı büyük ölçüde destekleyici bir tetkiktir ancak Graus ve ark.nın^[9] yayınladıkları bir makalede limbik ensefalit gibi klasik bir paraneoplastik sendrom ve küçük hücreli akciğer kanseri birlikteliğinin gösterilmesi durumunda paraneoplastik

limbik ensefalit tanısının konması için ek bulguya ihtiyaç olmadığı ifade edilmiştir. Yapılan 50 hastalık bir çalışmada 30 hastada serum antinöronal antikörleri pozitif bulunmuştur (18 anti-Hu, 10 anti-Ma2, 2 hem anti Ma-1, hem de anti-Ma2). Yirmi hasta ise antikör negatif bulunmuştur.^[4] Antikör negatifliğinin tanıyı dışlamayacağı unutulmamalıdır. Literatürde olguların üçte birinde antikör negatifliği olduğu, %5-10'luk bir hasta grubunda da henüz tetkik edilemeyen antikörler bulunduğu bildirilmektedir.^[3] Bizim olgumuzda serumda AFP yüksekliği tespit edildi fakat antinöronal antikör tetkikleri yapılmadı. Paraneoplastik limbik ensefalitlerde en iyi sonuç primer tümörün tedavisi ile sağlanmakta olup, zaman zaman immün modülatuar tedavi de denenebilecek seçenek olarak akılda bulundurulmalıdır.^[2-4,6-8]

Sonuç olarak, paraneoplastik limbik ensefalit küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda ilk kez ortaya çıkan epileptik nöbetler, bellek bozukluğu ve psikiyatrik semptomların bir arada görüldüğü durumlarda nadir görülen bir tablo olarak akılda tutulmalıdır. Bu olguyu küçük hücreli akciğer kanserinin ilk bulgusu olarak tipik bir klinik prezantasyonla ortaya çıkan nadir bir tablo olması sebebi ile sunmayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

1. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:261-71.
2. Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Presse Med* 2007;36:1418-26. [Abstract]
3. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22.
4. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94.
5. Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 2007;13:140-7.
6. Abel CG, Kochen S, Cirio JJ, Sica RE. Partial non convulsive epileptic status as initial presentation of limbic encephalitis. *Rev Neurol* 2001;32:734-7. [Abstract]
7. Voutsas V, Mylonaki E, Gymnopoulos K, Kapetangiorgis A, Grigoriadis C, Papaemanuell S, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis as a cause of new onset of seizures in a patient with non-small cell lung carcinoma: a case report. *J Med Case Reports* 2008;2:270.
8. Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis - a review. *J Clin Neurosci* 2008;15:961-71.
9. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40.