

## NMOSD ve Sjögren Sendromu Tanılı Bir Hastada HSV Ensefaliti ile Tetiklenen Anti-NMDAR Ensefaliti

### Life After Tetra Hit: Anti-NMDAR Encephalitis After HSV Encephalitis in a NMOSD Coexistent with Sjögren's Syndrome

Cansu AYVACIOĞLU ÇAĞAN<sup>1</sup> , Rahşan GÖÇMEN<sup>2</sup> , Nazire Pınar ACAR ÖZEN<sup>1</sup> , Aslı TUNCER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZ

Herpes simpleks ensefaliti (HSE) ve anti-N-metil-D-aspartat reseptör (anti-NMDAR) ensefaliti birlikteliği bilinen antitelere sahiptir. Ancak her ikisi de otoimmün etiolojide olmasına rağmen, nöromiyelitis optika spektrum hastalığı (NMOSD) ve anti-NMDAR ensefalitinin ilişkisi iyi açıklanamamıştır. NMOSD ve Sjögren sendromunun bir arada bulunduğu vakamızda ek olarak gelişen post-herpetik anti-NMDAR ensefalitini literatüre sunmaktayız. Hastamızda NMOSD için immünsupresif ilaç uygulaması sonrası HSE tanısı MRG ve klinik bulgular ile konuldu. Bunun üzerine HSE, NMDAR ensefalitini tetikledi. Birçok yazar, hareket

bozuklukları, psikiyatrik belirtiler ve bilişsel işlev bozukluğunun varlığıyla herpes ensefaliti üzerinde anti-NMDAR ensefalitinin induksiyonunu göstermiştir. Bizim hastamızda bifazik hastalık aktivitesi olmadan; semptomların devamı, yeni MRG bulguları ve anti-NMDAR antikorunun pozitifliği anti-NMDAR ensefaliti tanısını doğruladı. Hastamız nöroimmünolojide hastanın yakın takibinin önemini gösteren bir vakadır.

**Anahtar Kelimeler:** Nöromiyelitis optika spektrum hastalığı, herpes simplex ensefaliti, anti-N-methyl-D-aspartat reseptör ensefaliti

#### ABSTRACT

Herpes simplex encephalitis (HSE) and anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis are associated entities. On the contrary, although both are autoimmune diseases, the association of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and anti-NMDAR encephalitis is not well explained. Herein, we present consecutively developed post-herpetic anti-NMDAR encephalitis in a patient with the coexistence of NMOSD and Sjögren syndrome. In our patient evaluation with MRI and clinical findings, the diagnosis of HSE after immunosuppressive drug application for NMOSD was made. Whereupon, HSE triggered NMDAR encephalitis. Many authors

demonstrated the induction of anti-NMDAR encephalitis over herpes encephalitis with the presence of movement disorders, psychiatric manifestations, and cognitive dysfunction. In our patient, without biphasic disease activity; the persistence of symptoms, new MRI findings, and the positivity of anti-NMDAR antibody confirmed the anti-NMDAR encephalitis diagnosis. Our patient is a representative case mentioning the importance of close follow-up of a patient in neuroimmunology.

**Keywords:** Neuromyelitis optica spectrum disorder, herpes simplex encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

**Cite this article as:** Ayvacioğlu Çağan C, Göçmen R, Acar Özen NP, Tuncer A. NMOSD ve Sjögren Sendromu Tanılı Bir Hastada HSV Ensefaliti ile Tetiklenen Anti-NMDAR Ensefaliti. Arch Neuropsychiatry 2022;59:161-163.

#### GİRİŞ

Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalığı (NMOSD) ve Sjögren sendromu tanısı alan bir hastada gelişen post-herpetik anti-N-metil-D-aspartat reseptör (anti-NMDAR) ensefaliti sunulmaktadır.

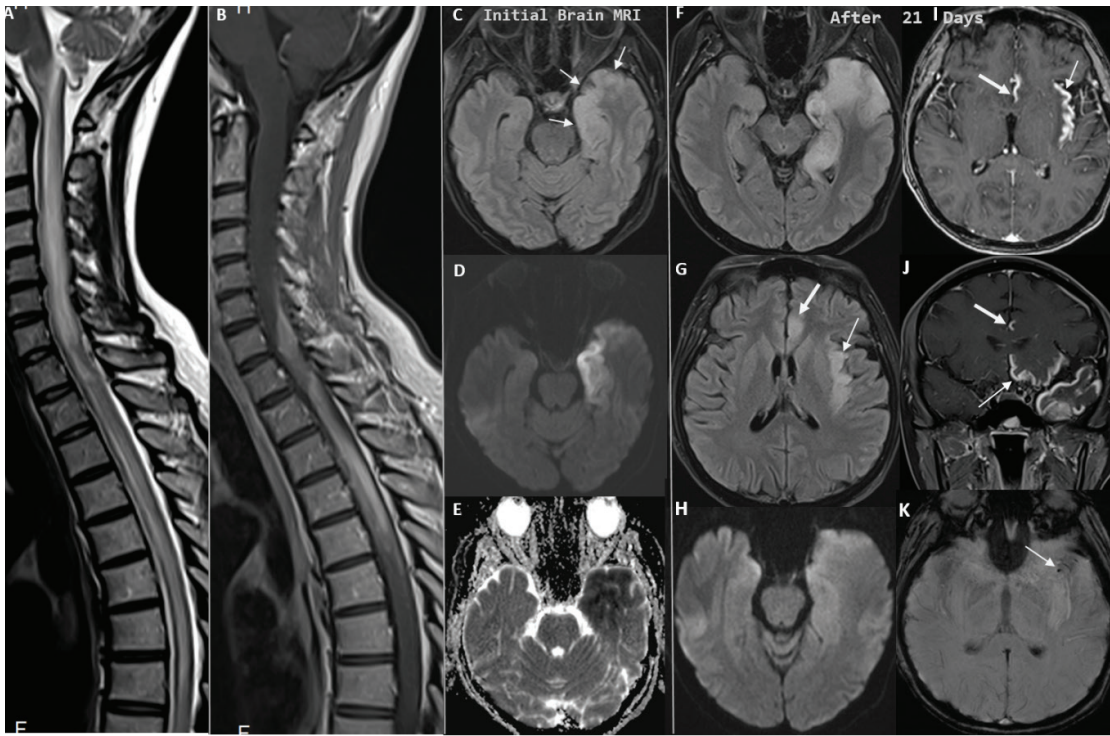
#### OLGU

52 yaşında bilinen dahili bir hastalığı olmayan göz kuruluğu ve ağız kuruluğu şikayetleri olan kadın hasta, subakut başlangıçlı sırt ağrısı, paraparezi ve T2 seviyesinde anestezi ile kliniği ile hastanemize başvurdu. Nörolojik muayenede ciddi paraparezi, alt ekstremitelerde bilateral hiperrefleksi, T2 seviyesi altında dokunma ve ağrı-ısı kaybı saptandı. Spinal manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) medulla oblongatadan alt torasik segmentlere kadar uzanan ve heterojen kontrast tutan miyelit ile uyumlu görünüm saptandı (Şekil 1. a, b). Beyin MRG'de özellik yoktu. Transvers

#### Öne Çıkan Noktalar

- İmmünsupresan tedaviler Herpes simplex ensefaliti gibi enfeksiyonları tetikleyebilir.
- Anti-NMDAR ensefaliti, HSE ile tetiklensin veya tetiklenmesin; NMOSD ile görülebilir
- NMOSD, ilaç yan etkileri ve eşlikçi otoimmün bozukluklar açısından yakından takip edilmelidir

miyelit etiyojisi için tanısız araştırma yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde; glukoz ve protein seviyeleri sırasıyla 66 mg/dl (serum: 121 mg/dl) ve 342 mg/dl idi. Oligoklonal bant negatifti. Sitopatolojik incelemede



**Şekil 1. a-k.** Sagittal T2W (a) ve post-kontrast T1W (b) spinal manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde medulla oblongata'dan 9. torakal vertebra seviyesine uzanan T2-hiperintens (a), heterojen olarak kontrast tutan (b) ve ekspansiyon intramedüller lezyon görülmekte. Aksiyel FLAIR MR görüntülemesinde (c) sol mezial temporal kortikal hiperintensite ve ödem (oklar) gözlenmekte. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) (d) ve ADC haritası (e) lezyonda sitotoksik ödem göstermekte. Asiklovir tedavisi başlangıcından 3 hafta sonra, aksiyel FLAIR (f, g) ve post-kontrast T1W görüntülerde (i, j) lezyonun diğer limbik yapılara -cingulate gyrus (g, i, j, kalın ok) insula (g, i, ince ok) ve frontal lob (i, ince ok)- uzanışı ve yeni giral kontrastlanma görülmekte. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) sitotoksik ödemin rezolüsyonunu göstermekte (h). Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) (k) lezyonda mikro kanamayı göstermektedir (ok)

atipik hücre görülmedi. Antiaquaporin4 (anti-AQP4) antikorunu 1/100 titrede pozitif ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorunu negatif. Anti-AQP4 pozitif nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) ilk tanımıydı. Eritrosit sedimentasyon hızında ve C-reaktif protein seviyelerinde hafif bir artış dışında, anti-Ro/SSA antikorunu ve Schirmer testi pozitif ve tükürük bezi biyopsisi 4.derece değişiklik gösterdi.

HLA B51 testi pozitif bulundu. Bu iki bulgu bizi Sjögren hastalığının eşlik ettiği NMOSD teşhisine yönlendirdi. Yedi günlük intravenöz metilprednizolon tedavisine yanıt alınamaması nedeniyle yapılan plazma değişiminden sonra hafif bir düzelmeye gözlemledik. İdame tedavisi için siklofosfamid planlandı ancak kullanım zorluğu nedeniyle azatioprin (AZA) ve hidroksiklorokin tedavisine geçildi. Semptomların başlamasından bir ay sonra hafif paraparezi sekeli kalmıştı.

Bir ay sonra, acil servise dalgalı ve değişen mental durum ve hafıza bozukluğu ile başvurdu. Nörolojik muayenede kısmi koopere idi, yer ve zaman oryantasyonu bozuk saptandı. Tekrarlama ve isimlendirme bozukluğu ve anlamsız bir veya iki kelime çıkışı mevcuttu. Motor ve duyu muayenesinde hafif paraparezi, hipoestezi ve hiperrefleksi görüldü. Beyin MRG'de sol medial temporal, hipokampal ve insular alanlarda sitotoksik ödem ile birlikte Herpes ensefalitini düşündüren T2-hiperintens tutulum mevcuttu (HSV, Şekil 1. c-e).

Olası HSV ensefaliti için intravenöz asiklovir tedavisi başlandı. Lomber ponksiyon yapıldı, BOS'taki glukoz ve protein seviyeleri sırasıyla 61 mg/dl (serum: 103 mg/dl), 47 mg/dl idi. Oligoklonal bant incelemesi tekrar negatif ve sitolojik incelemede hafif lenfositoz saptandı. BOS analizinde Herpes simplex tip-1 IgG ve HSV PCR tip 1 pozitif. BOS'ta otoimmün ensefalit antikorları (NMDAR, AMPA1, AMPA2, CASPR2, LGI1, GABAB) negatif. Elektroensefalografi (EEG) sol frontotemporal bölgede periyodik epileptiform deşarjlar ile uyumluydu. Levetirasetam 2000 mg/gün ve lakozamid 200 mg/gün başlandıktan sonra hastanın oryantasyonunda ve konuşmasında düzelmeye gözlemledik. HSV ensefaliti için yirmi bir gün intravenöz asiklovir aldı. Semptomlarında düzelmeye olmadığı için asiklovir tedavisi sonrası çekilen takip beyin MRG'de sol limbik alanda T1A görüntülerinde artmış Gadolinium (Gd) tutulumu ve T2 hiperintensitesi

görüldü. (Şekil 1. f-k) Bu nedenle yeni bir BOS değerlendirilmesi yapıldı. BOS protein düzeyi daha yüksek bulundu (102.1 mg/dL). Asiklovir tedavisi sonrası HSV PCR tip 1 negatif bulundu. Semptomların düzelmemesi, yeni MRG bulguları ve BOS sonuçları, yeni anti-NMDAR ensefaliti tanısını güçlü bir şekilde desteklemekteydi ve yeni gönderilen limbik ensefalit panelinde BOS anti-NMDAR antikorunu pozitif.

Anti-NMDAR ilişkili otoimmün ensefalit tanısı ile beş günlük intravenöz immüno globulin tedavisine (iViG) (0,4 g/kg) başlandı ve haftalık 0,4 g/kg rejimiyle devam ettirildi. Alttı yatabilecek malign süreçler için laboratuvar ve radyolojik taramalarda herhangi bir anormallik saptanmadı. iViG tedavisinden bir ay sonra oryantasyonu ve kooperasyonu düzelmişti ve hafif paraparezi sekeli mevcuttu. Ek olarak, viral ensefalit serolojisinin negatifliği gözlemlendikten sonra NMOSD için rituximab (RTX) tedavisine başlandı. RTX tedavisi ve nöbetlerinin kontrol altına alınması ile nörolojik muayene düzeldi: oryantasyonu ve kooperasyonu tam olan hasta desteksiz yürüyebilmekte ve günlük işlerini yapabilmekteydi.

## TARTIŞMA

Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları, tekrarlayıcı özellikle otoimmün santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarının bir alt grubudur ve tanımlayıcı kriterler Wingerchuck ve ark. tarafından belirlenmiştir. Mutlak kriterler optik nörit ve miyelit varlığıdır. Destekleyici kriterler ise MRG ile spinal lezyonu (üç veya daha fazla segment uzunluğunda), Multipl Skleroz (MS) düşündürmeyen SSS demiyelinizan lezyonları ve NMO-IgG veya anti-AQP4 antikorlarının serolojik olarak gösterilmesidir (1).

NMOSD ile Sjögren birlikteliği sunulan hastada primer tanı olarak kabul edilmiştir. Steroidler ve plazmaferezden sonra idame tedavi için AZA önerilmiştir. Hasta AZA tedavisi altındayken kısmi kooperasyon, yer ve zaman oryantasyon bozukluğu ve konuşma güçlüğü ile başvurmuştur. Literatürde, NMOSD'nin diensefalik tutulumu veya posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) nedeniyle mental konfüzyon ile başvuran birkaç NMOSD vakası vardır (2). Bu hastada MRG'de, yeni temporal tutulum görülmüştür. Ayrıca BOS protein düzeyi ilk BOS proteininden

daha yüksek ve HSV PCR HSV Tip 1 pozitif saptanmıştır. Hasta klinik ve radyolojik değerlendirme ile HSV ensefaliti tanısı almıştır.

Sunulan vaka, HSV ensefaliti varlığı ile iki SSS otoimmün bozukluğunun bir arada bulunmasıyla benzersizdir. Literatürde, AZA tedavisi altında HSV ensefaliti ile başvuran NMOSD vakası bildirilmemiştir. Ancak akut lenfoblastik lösemi, Crohn hastalığı ve meme kanseri gibi çeşitli tanılar için AZA tedavisini kullanmakta iken bildirilen HSV ensefaliti vakaları mevcuttur (3-5). Nörologların, bu immüno-supresif ilaçların yan etkilerinin farkında olmak için yeni semptomları takip etmesi esastır.

Olgunun bir diğer dikkat çekici noktası ise HSV ensefalitinden sonra anti-NMDAR antikollarının tespit edilmesidir. Yukarıda bahsedildiği gibi, ilk antikor sonuçları negatiftir. Birçok yazar, herpes ensefalitinden sonra anti-NMDAR otoimmün ensefalitinin indüklendiğini göstermiştir (6). Bu iki tanı arasındaki süre yaklaşık kırk gün olarak bildirilmiştir (6). Bizim hastamızda ise yakın monitörizasyonun devam etmesi nedeniyle bu süre nispeten kısa saptanmıştır (26 gün). HSV ensefalitli bir hastada hareket bozuklukları, psikiyatrik belirtiler, konuşma bozukluğu, otonomik ve bilişsel işlev bozukluğunun varlığı, anti-NMDAR ensefalit tanısını kuvvetle düşündürmektedir (6). Bizim hastamızda yeni gelişen semptom olmamakla birlikte, semptomların devam etmesi, yeni MRG bulguları ve BOS'ta anti-NMDAR antikorumun pozitifliği tanıyı doğrulamıştır.

Bu olguda literatürde sıklıkla belirtilen bifazik klinik tablo gözlenmemiştir. Ancak üç haftalık asiklovir tedavisine rağmen klinik düzleme sağlanamamıştır. HSV ensefalitinin klinik ve radyolojik iyileşme dönemi olmaması nedeniyle Anti-NMDAR ensefaliti düşünülmüştür. Kontrol beyin MRG ile lezyonların progresyonu gösterilmiştir. Anti-NMDAR-ensefaliti ve HSV ensefalitini radyolojik olarak, özellikle HSV ensefaliti seyirinin başlarında ayırt etmek zordur. Bununla birlikte, ayırt etmede yararlı olan birkaç yararlı MRG özelliği vardır. HSV ensefalitinin karakteristik özellikleri olan kanama, giral kontrast tutulumu ve nekroz olgumuzda olduğu gibi erken dönemde görülmeyebilir. Difüzyon kısıtlılığı HSV ensefalitinin erken evresinde sık görülen bir bulgudur. Anti-NMDAR ensefalitli hastaların çoğunda kontrast tutulumu veya anormal difüzyon lezyonu yoktur. Anti-NMDAR ensefalitli hastalarda beyin MRG, hastaların yaklaşık %60'ında normal olabilir (7). Her iki hastalık da limbik sistemleri tutabilir; ancak HSV ensefalitinde karakteristik olarak bazal ganglionlarda tutulum görülmez ve hastalık limbik sistemle sınırlıdır. Oysa anti-NMDAR ensefaliti parietal ve oksipital loblar, talamus, bazal ganglionlar, korpus kallozum ve beyin sapı gibi ekstra-limbik bölgeleri de tutabilir (8). Sunulan olguda anti-NMDAR antikor pozitifliği sırasında ekstra limbik bölgelerde tutulum gözlenmemiştir. Limbik sistem tutulumu olsa bile ilerleyen HSV ensefalitinin görüntüleme bulguları ile gizlenebilir.

Anti-NMDAR ensefalitini tetikleyen HSV ensefalitinin patogenezi yazarlar tarafından sıklıkla tartışılmıştır (6). En çok kabul gören hipotez, HSV enfeksiyonunun SSS'de neden olduğu nöronal yıkımın, nöronal antijenleri sistemik immüniteye maruz bırakarak bir otoimmün yanıtı tetikleyebileceği ve anti-NMDAR antikollarının üretimi ile sonuçlanabileceğidir (6). Diğer hipotezler, HSV ve NMDAR arasında paylaşılan epitoplara bağlı olarak spesifik olmayan B hücresi aktivasyonu ile otoimmün yanıtın başlatılmasını içerir (7).

Bu olgunun bir başka ilginç özelliği de NMOSD ve anti-NMDAR ensefalitinin birlikteliğine dikkat çekmesidir. Literatürde NMOSD ve anti-NMDA ensefaliti olan sadece 11 erişkin vaka mevcuttur (9-15). Bu olgular arasında bu iki hastalığın tanı aralığı 5-84 ay (9-15) arasında değişmektedir. Kronolojik olarak ilk hastalık, NMOSD veya anti-NMDAR ensefaliti olabilir. Hiçbirinde bilinen bir HSV pozitifliği yoktur. Hastamız yukarıda bahsedilen tüm bu özellikleri ile nöroimmünolojide hastanın yakın takibinin öneminden bahseden temsili bir olgudur.

**Hasta Onamı:** Alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - CAÇ; Tasarım - CAÇ; Denetleme - AT, PAÖ; Kaynaklar - (-); Malzemeler - AT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - (-); Analiz ve/veya Yorum - AT, RG; Literatür Taraması - CAÇ, RG; Yazıyı Yazan - CAÇ, RG, AT; Eleştirel İnceleme - AT, RG.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu araştırma; kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir finansman kuruluşundan özel bir hibe almamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489. [Crossref]
2. Poppe AY, Lapierre Y, Melançon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM ve ark. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005;11:617-621. [Crossref]
3. Cathomas R, Pelosi E, Smart J, Murray N, Simmonds P. Herpes simplex encephalitis as a complication of adjuvant chemotherapy treatment for breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:292-3. [Crossref]
4. Robineau O, Enrico J, Lemaire X, Poissy J, Legout L, Senneville E ve ark. Herpes simplex virus meningoencephalitis in a patient with Crohn's disease on azathioprine therapy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:240-241. [Crossref]
5. Lauten M, Guttel C, Hartel C, Erdlenbruch B. Herpes simplex virus reactivation and disease during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 2014;226:188-189. [Crossref]
6. Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, Ruga EM, Kothur K, Perilongo G ve ark. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:796-805. [Crossref]
7. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T ve ark. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-165. [Crossref]
8. Zhang T, Duan Y, Ye J, Xu W, Shu N, Wang C ve ark. Brain MRI Characteristics of Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Their Associations with 2-Year Clinical Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:824-829. [Crossref]
9. Qin K, Wu W, Huang Y, Xu D, Zhang L, Zheng B ve ark. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibody encephalitis presents in atypical types and coexists with neuromyelitis optica spectrum disorder or neurosyphilis. *BMC Neurol* 2017;17:1. [Crossref]
10. Tao S, Zhang Y, Ye H, Guo D. AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) coexisting with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis: A case report and literature review. *Mult Scler Relat Disord* 2019;35:185-192. [Crossref]
11. Fan S, Xu Y, Ren H, Guan H, Feng F, Gao X ve ark. Comparison of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody disease and AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) when they coexist with anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;20:144-152. [Crossref]
12. Zoccarato M, Saggi MV, Serra G, Pelizza MF, Rosellini I, Peddone L ve ark. Aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol* 2013;260:3185-7. [Crossref]
13. Ran Y, Wang L, Zhang F, Ao R, Dong Z, Yu S. Anti-NMDAR encephalitis followed by seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;155:75-82. [Crossref]
14. Luo J-J, Lv H, Sun W, Zhao J, Hao H-J, Gao F ve ark. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2016;8:74-77. [Crossref]
15. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T ve ark. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;75:411-428. [Crossref]