

A-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoxazolepropionik Asit Reseptörüne ve γ -Aminobütirik Asit-Beta Reseptörüne Karşı Antikorları Olan Otoimmün Ensefalit: Olgu Sunumu

Autoimmune Encephalitis with Antibodies Against A-Amino-3hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor and γ -Aminobutyric Acid-Beta Receptor: Case Report

Faruk Uğur DOĞAN¹, Bedia SAMANCI¹, Vuslat YILMAZ², Haşmet Ayhan HANAĞASI¹, İbrahim Hakan GÜRVİT¹, Erdem TÜZÜN², Başar BİLGİÇ¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Aziz Sancaç Deneysel Tıp Enstitüsü, Sinir Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Limbik ensefalit; nöbetler, psikiyatrik semptomlar ve yakın dönem bellek kaybı ile kendini gösteren, hızlı progrese olan bir hastalıktır. Sıklıkla altta yatan tek otoantikörün saptandığı bu hastalıkta birden fazla otoantikörün saptanması nadir bir durumdur. Literatürde birden fazla otoantikörün birlikte saptandığı vakalara bildirilse de, anti- γ -aminobütirik asit beta reseptör (anti-GABA_BR) ve anti- α amino-3-hidroksi-6-metil-4-izoksazolepropionik asit (anti-AMPAR) birlikteliğinin görüldüğü bir vakaya rastlanılmamıştır.

Olgu: Bu vaka sunumunda, subakut gelişen psikiyatrik semptomlar ve yakın dönem bellek kaybı belirtileri olan 46 yaşında bir kadın hasta anlatılacaktır. Beyin omurilik sıvısı ve serumda bakılan anti-nöronal

otoantikör panelinde Anti-GABA_BR ve anti-AMPAR pozitifliği. Kanser tarama testlerinde küçük hücreli akciğer kanseri saptandı. İmmünoterapi sonrası hastanın şikâyetleri ve otoantikör pozitifliği gerilemişti.

Sonuç: Bu vaka sunumunda literatürde daha önce bildirilmemiş olan ve anti-GABA_BR ve anti-AMPAR birlikteliği saptanan bir olgu anlatılmıştır. Bu iki antikörün birlikteliği olan vakalar saptandıkça, klinik, laboratuvar ve tedavi ile ilgili bilgiler artacaktır.

Anahtar Sözcükler: Anti- α amino-3-hidroksi-6-metil-4-izoksazolepropionik asit antikörü, anti- γ -aminobütirik asit beta reseptör antikörü, antinöronal otoantikörlerin birlikteliği, limbik ensefalit

ABSTRACT

Introduction: Limbic encephalitis is a rapidly progressing disease that presents with seizures, psychiatric symptoms, and recent memory loss. Detection of more than one autoantibody is a rare condition in this disease where an underlying autoantibody is frequently detected. Although different autoantibodies have been reported in the literature, no case has been reported regarding the association of anti- γ -aminobutyric acid-beta-receptor (anti-GABA_BR) and anti- α -amino-3 hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (anti-AMPAR).

Case: In this presentation, a 46-year-old female patient with subacute development of short-term memory loss and behavioral symptoms will be described. Anti-GABA_BR and anti-AMPAR were positive in the anti-neuronal antibody panel sent from the cerebrospinal fluid and serum.

Small cell lung cancer was detected as a result of malignancy screening tests. The patient's complaints and autoantibody positivity regressed after immunotherapy.

Conclusion: In this case report, a case with coexistence of anti-GABA_BR and anti-AMPAR antibodies, which has not been previously reported in the literature, is described. As more cases with the coexistence of these two antibodies are detected, knowledge on clinical aspect, laboratory and treatment will increase.

Keywords: Anti- α -amino-3 hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (anti-AMPAR), anti- γ -aminobutyric acid-beta-receptor (anti-GABA_BR), Coexistence of anti-neuronal antibody, limbic encephalitis

Cite this article as: Doğan FU, Samancı B, Yılmaz V, Hanağası HA, Gürvit İH, Tüzün E ve ark. A-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolepropionik Asit Reseptörüne ve γ -Aminobütirik Asit-Beta Reseptörüne Karşı Antikorları Olan Otoimmün Ensefalit: Olgu Sunumu. Arch Neuropsychiatry 2024;61:94–96.

GİRİŞ

Limbik ensefalit, subakut dönemde ortaya çıkan nöbetler, hafıza kaybı, psikiyatrik semptomlar ve konfüzyon semptomları ile karakterize bir hastalıktır. Şimdiye kadar limbik ensefalite neden olabilen birçok otoantikör tanımlanmıştır. Limbik ensefalit ile ilişkili otoantikörler, nöronal hücre içi antijenlere karşı otoantikörler ve nöron hücre yüzeyinde gelişen otoantikörler olarak ikiye ayrılabilir. İkincisi anti- γ -aminobütirik asit-beta-reseptör (anti-GABA_BR) ve anti- α -amino-3 hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörü (anti-AMPAR) antikörlerini içerir.

Anti-GABA_BR antikörü, limbik ensefalit ile ilişkili olmasına rağmen, opsoklonus-miyoklonus sendromu ve serebellar ataksi gibi yaygın olmayan klinik fenotiplere neden olabilir. Anti-GABA_BR'li hastaların yaklaşık %50'sinde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) saptanırken, literatürde daha nadir olarak timoma, malign melanom, meme kanseri, rektum kanseri ve yemek borusu kanseri vakalarına rastlanmaktadır. Limbik ensefalite neden olan başka bir otoantikör tipi, glutamat reseptörlerini hedef alan anti-AMPAR'dır. Anti-AMPAR antikörleri, başta

Öne Çıkan Noktalar

- Limbik ensefalit hastalarında birden fazla antinöronal antikorun saptanması nadir görülür.
- Bu makalede anti GABA_BR ve anti AMPAR birlikteliğinin saptandığı bir olguyu sunuyoruz.
- Bu olgu multipl nöronal antikor saptanan limbik ensefalit vakalarındaki bilgiyi arttıracaktır.

akciğer ve timoma olmak üzere birçok kanser türü ile de ilişkilidir. Hem AMPAR hem de GABA_BR, öğrenme, hafıza ve davranış gibi farklı süreçlerde sinaptik plastisite oluşumunda yer alır (1,2).

Limbik ensefaliti olan hastaların çoğunda sadece bir antikor bulunurken, literatürde birden fazla otoantikoru olan çok az sayıda limbik ensefalit vakası bildirilmiştir. Bu yazıda, anti-GABA_BR ve anti-AMPAR antikorları birlikteliği saptanan ve literatürde daha önce bildirilmemiş bir limbik ensefalit vakası sunulacaktır.

OLGU

Kırk altı yaşında kadın hasta bir ay önce başlayan yakın zamanda yaşananları unutma, konu ve soru tekrarları, anormal davranışlarda bulunma şikâyetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Aktif sigara içicisiydi (47 paket-yıl). Nörolojik muayenesinde yer ve zaman oryantasyonu bozuk, apatik, reaksiyon süresi uzamıştı. Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) puanı 25 idi (yer yöneliminden 1 puan, zaman yöneliminden 2 puan ve dikkatten 2 puan kaybetti).

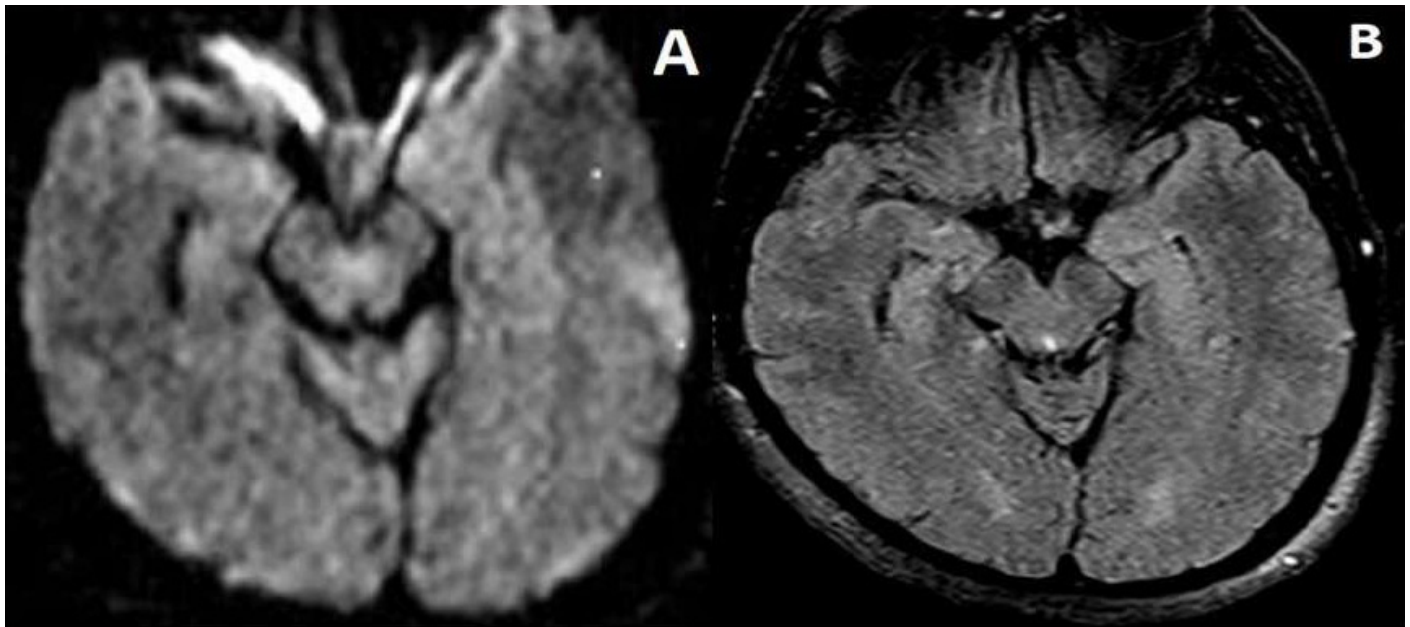
Tam kan sayımı, tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, glukoz, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri gibi hematoloji ve serum biyokimya parametreleri normal sınırlardaydı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde FLAIR sekansında sol parahipokampal, bilateral hipokampal ve amigdalada hiperintensite saptandı (Şekil 1). Elektroensefalografi ve elektromiyografi incelemeleri normal sınırlardaydı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) berrak ve renksizdi. Beyin omurilik sıvısı hücre

sayısında 13/mm³ lenfosit ve 6/mm³ polimorfonükleer hücre saptandı. Beyin omurilik sıvısı sitolojisi "lenfositler ve monositler/makrofajlar içeren hafif hiperselüler BOS" olarak rapor edildi ve atipik hücre gözlenmedi. Beyin omurilik sıvısı biyokimya parametrelerinde (IgG endeksi dâhil) ve BOS kültüründe patolojik sonuç saptanmadı. Otoimmün ensefalit için anti-nöronal antikor paneli, hem BOS'ta hem de serumda anti-GABA_BR ve anti-AMPAR pozitifliği saptandı (Şekil 2). Nöropsikolojik değerlendirmede hastada karmaşık dikkat bozukluğu, sözel acıklılıkta azalma, çeldiricilerle başa çıkma ve tepki ketlemede bozulma, sözel bellekte öğrenme sürecinde bozulma ve hem frontal (dikkatin ikincil) hem de birincil (temporolimbik) tip bellek bozukluğu gibi frontal sistemle ilgili bulgular elde edildi.

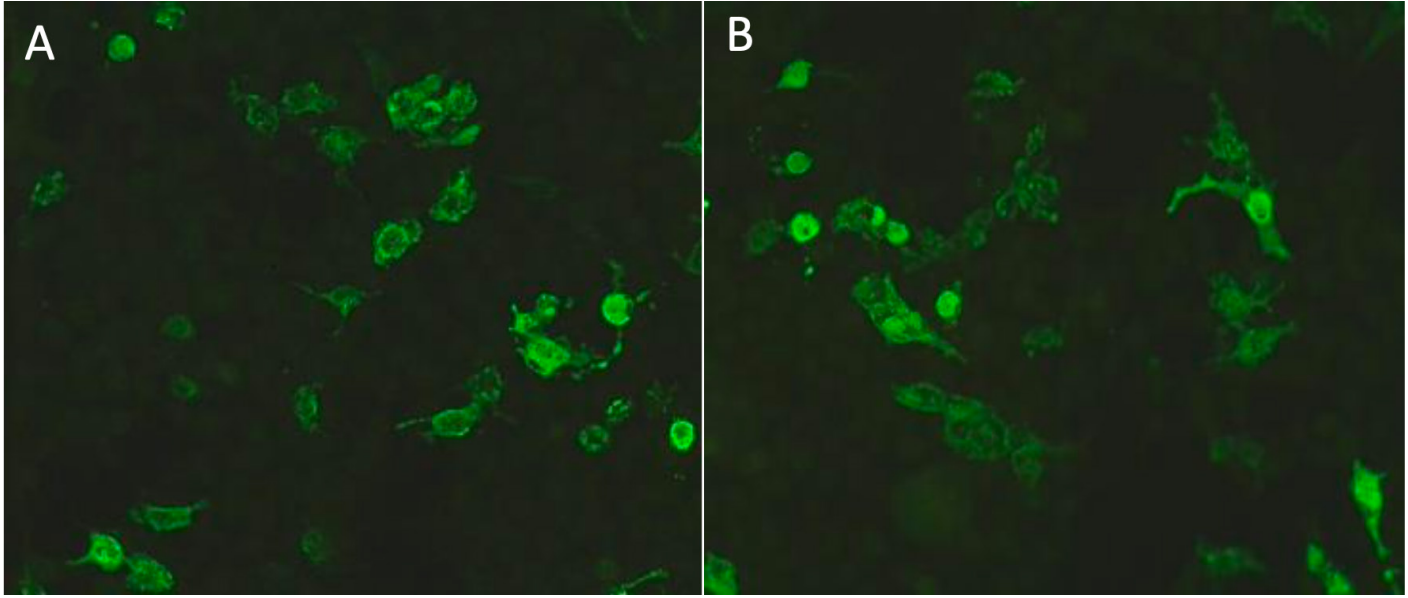
Malignite taraması için yapılan tüm vücut pozitron emisyon tomografi incelemesinde sol akciğer üst lobda 4,5×3,7 cm boyutlarında ve yakınında uydur lezyonu saptanan kitle izlendi. Bronkoskopiden alınan örneğin patolojik incelemesi KHAK ile uyumlu geldi.

Hastaya klinik özellikleri, görüntüleme bulguları ve serum/BOS'ta anti-AMPAR ve anti-GABA_BR antikor pozitifliği ile paraneoplastik limbik ensefalit tanısı konuldu. Hasta beş gün 1 gr/gün pulse intravenöz metilprednizolon (İVMP) ve 0,4 gr/kg/gün doz hesabı ile 30 gr/gün (75 kg hasta) intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisi aldı. Tedavi sonrası bulantı ve kusma şikâyeti olan hastada serum sodyum düzeyi 120 mmol/L (aralık, 135–145) olarak saptandı ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu düşünüldü. Hipertonik solüsyon infüzyonu ve sıvı kısıtlama tedavisi sonrası sodyum düzeyi normale döndü.

Hastanın tedavisi 1 gr/hafta İVMP ve 30 gr/ay İVİG olarak planlandı. Küçük hücreli akciğer kanseri için sisplatin ve etoposid tedavisi başlandı. Tedavi sonrası hastanın şikâyetleri geriledi. Tekrarlanan BOS incelemesinde hücre saptanmadı. Tedavi başladıktan bir ay sonra serum otoimmün ensefalit panel testleri negatif geldi. BOS'ta AMPAR antikoru izlenmezken, GABA_BR antikoru pozitif saptandı. Tedaviden üç ay sonra alınan kontrol BOS örneğinde hem AMPAR hem de GABABR antikorları kayboldu. Beyin omurilik sıvısı sitolojisi hücresiz materyal olarak rapor edildi. Mini mental durum muayenesi puanı 28'e yükseldi (yer yöneliminden 1 puan ve dikkatten 1 puan kaybetti).



Şekil 1. Hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesinde, FLAIR ve difüzyon ağırlıklı kesitlerde sol parahipokampal, bilateral amigdala ve ve hipokampal bölgede sinyal artışı görülmektedir (a, b).



Şekil 2. Hastanın serum antikorları γ -aminobutirik asit (GABA) tip B reseptör (GABA_BR) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionik asit reseptör (AMPA) ifade eden insan embriyonik böbrek 293 (HEK293) hücreleri ile etkileşmektedir (yeşil floresans, panel **a** ve **b**). Özgün büyüme 20x. EUROIMMUN, Otoimmün Ensefalit Mozaği 1, FA 112d-1005-1.

TARTIŞMA

Otoantikorlar yoluyla gelişen immün yanıt ile kanser arasındaki ilişki uzun süredir bilinmesine rağmen otoantikor oluşum mekanizmasına ilişkin veriler sınırlıdır. Muhtemel bir mekanizma, tümöral dokuda gelişen mutasyonlar sonucu nöronal antijenlere benzer antijenlerin ortaya çıkması ve immün sistemin bu antijenlere karşı aktive olmasıdır. Bu süreçte birden fazla antijen eksprese edilebildiğinden, aynı anda birden fazla otoantikor üretilebilir (3).

Arino ve ark. birden fazla nöronal yüzey otoantikoru saptanan hastalarda etiyojide kanser saptanma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (4). Aynı anda saptanan birden fazla otoantikoru, alta yatan kanser tipini tahmin etmeye yardımcı olabileceği de bilinmektedir. Horta ve ark. anti-Hu antikoru tek başına saptandığında %83 olan KHAK olasılığının, anti-Hu antikoru, anti-collapsin yanıt aracı protein-5 (CRMP-5) antikoru veya P/Q voltaj kapılı kalsiyum kanalı antikoru ile bir arada bulunduğu bu olasılığın %100 olduğunu belirtmiştir (5). Hem anti-GABA_BR hem de anti-AMPA nöronal otoantikorlarının en sık SCLC ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bilgiyle uyumlu olarak vakamızda KHAK saptanmıştır.

Birden fazla otoantikoru saptandığı durumlarda, otoantikoru tek başına bulunduğu durumdaki özel klinik tablolardan farklı klinik tablolar gözlemlenebilmektedir. Örneğin anti-GABA_BR ilişkili limbik ensefalitte anti-Hu antikoru da varsa progresif sensorimotor nöropati görülebilirken, anti-NMDA reseptör antikoru ile kombinasyon halinde psikiyatrik bulgular belirgindir. Anti-AMPA limbik ensefalitinde, anti-CRMP-5 ile birlikte bulunduğu optik nöropati ve anti-amfifizin ile birlikte bulunduğu duyuşal nöropati olabileceği bildirilmiştir. Olgumuzda limbik ensefalit kliniğini aşan bir bulguya rastlanılmamıştır. Bununla birlikte, AMPAR ve GABA_BR ensefaliti ile yaygın olarak ilişkili olan psikoz ve nöbetlerin gözlenmemesi, iki farklı antikoru bir arada bulunmasının, bu antikorumun davranışsal ve epilepsi ağı üzerindeki etkisini bir şekilde zayıflatıyor olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, antikorumun BOS'tan önce serumdan geri çekilmesi ve anti-AMPA'nın GABA_BR'den önce kesilmesi, farklı anti-nöronal antikorumun antikor üretim dinamiklerinin çeşitliliğini vurgular.

Birden fazla anti-nöronal antikoru saptandığı durumlar nadirdir. Ren ve ark. yayımladıkları 531 vakalık otoimmün ensefalit serisinde

sadece 10 vakada birden fazla anti-nöronal antikorlar bulmuşlardır (6). Literatür taramasında anti-AMPA ve anti-GABA_BR antikor birlikteliğinin saptandığı bir olguya rastlanmamıştır.

Bu olgu sunumunda anti-AMPA ve anti-GABA_BR birlikteliğinin saptandığı ilk otoimmün ensefalit olgusunu sunuyoruz. Sunulan olgunun klinik özellikleri, yaygın olarak limbik ensefalite neden olduğu bilinen anti-GABA_BR ve anti-AMPA antikorumun özelliklerini göstermektedir. Anti-GABA_BR ve anti-AMPA otoantikorlarının bir arada bulunduğunu gösteren vaka sayısı arttıkça klinik tablo, tedavi ve prognoz hakkında daha fazla veri elde edilecektir.

Hasta Onamı: Hastadan imzalı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- FUD, BS, BB; Tasarım- FUD; Denetleme- BS, BB, ET; Kaynaklar- BB, İHG, HAH, VY, ET; Malzemeler- VY, ET; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- FUD, BS; Analiz ve/veya Yorum- BB, ET; Literatür Taraması- FUD; Yazıyı Yazan- FUD, BB; Eleştirel İnceleme- HAH, ET, İHG, BB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sanchez-Vives MV, Barbero-Castillo A, Perez-Zabalza M, Reig R. GABAB receptors: modulation of thalamocortical dynamics and synaptic plasticity. *Neuroscience*. 2021;456:131-142. [Crossref]
2. Keifer J. Regulation of AMPAR trafficking in synaptic plasticity by BDNF and the impact of neurodegenerative disease. *J Neurosci Res*. 2022;100(4):979-991. [Crossref]
3. Zaenker P, Gray ES, Ziman MR. Autoantibody production in cancer-the humoral immune response toward autologous antigens in cancer patients. *Autoimmun Rev*. 2016;15(5):477-483. [Crossref]
4. Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernández E, Armangue T, Kruer MC, et al. Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies. *JAMA Neurology*. 2015;72(8):874-881. [Crossref]
5. Horta ES, Lennon VA, Lachance DH, Jenkins SM, Smith CY, McKeon A, et al. Neural autoantibody clusters aid diagnosis of cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(14):3862-3869. [Crossref]
6. Ren HT, Yang XZ, Guan HZ, Gao XY, Peng B, Zhu YC. Clinical analysis of autoimmune encephalitis with co-existence of multiple anti-neuronal antibodies. *Chin J Neurol*. 2016;12:21-25. [Crossref]