

Psikiyatri Uygulamasını Değiştirme Potansiyeli Taşıyan Otoimmün Etyolojiler: Nöropsikiyatri Ünitesinden Deneyimler

Autoimmune Etiologies with the Potential to Transform Psychiatric Practice: Experiences from a Neuropsychiatry Unit

Rifat Serav İLHAN¹, Berker DUMAN^{1,2,3,4,5}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Nöropsikiyatri Birimi, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Konsültasyon ve Liyezon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinler Arası Nörobilim Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Merkezi, Ankara, Türkiye

⁵Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmelliyet Merkezi (NÖROM), Ankara, Türkiye

Nöroloji ve psikiyatri arasındaki ilişki, Constantin von Economo gibi öncülerinin çığır açan çalışmalarıyla zengin bir geçmişe sahiptir. Von Economo'nun 20. yüzyılın başlarındaki ensefalitis lethargica üzerine yaptığı araştırmalar—alanı önemli ölçüde etkileyen bir hastalık—nörolojik ve psikiyatrik belirtilerin karmaşık etkileşimine ışık tutmuştur (1). Günümüzde, otoimmün tablolar nöroloji ve psikiyatri klasik ayrımını sarsmaktadır.

Otoimmün ensefalit (OE) ve ilgili otoimmün psikiyatrik sendromların artan farkındalığı, otoimmün psikoz ve otoimmün katatoni gibi kavramların ortaya çıkmasına yol açmıştır (2,3,4). Dalmau ve arkadaşları tarafından 2007 yılında tanımlanan anti-NMDA reseptör ensefaliti, nöroloji/nöroimmünoloji ile psikiyatri arasındaki kritik örtüşmenin en iyi örneklerinden biridir. Bu hastalık tipik olarak, psikoz, ajitasyon, katatoni ve bilişsel bozukluklar gibi subakut psikiyatrik semptomlarla başlar ve ardından nöbetler, otonom disfonksiyon ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden nörolojik bozukluklarla ilerler (5,6). Anti-NMDA reseptör ensefaliti olan hastaların neredeyse %80'inin ilk olarak psikiyatri servislerine başvurması, birçok vakanın primer psikiyatrik bozukluklar olarak yanlış teşhis edilerek, yaşam kurtarıcı olabilecek immünoterapinin gecikmesine yol açabileceği yönünde ciddi endişelere neden olmaktadır (7, 8, 9). Bu tanınan zorluk, klasik OE vakalarının da ötesine geçmektedir. Çok sayıda vaka bildirimi, otoantikörlerin eşlik etmediği -seronegatif OE-, salt psikiyatrik belirtilerle ortaya çıkan OE vakalarını olası etyoloji olarak ileri sürmektedir ki tanındaki karmaşıklıkla artırmaktadır (2, 3, 8).

Artan kanıtlar, psikiyatristlerin otoimmün nöropsikiyatrik durumları tanınması ve uygun olduğunda, tedaviye dirençli nörobilişsel bozukluk, uzamış psikiyatri hastalık ve mortalite gibi komplikasyonları engellemek için immünoterapiyi gecikmeden başlatması gerektiğini vurgulamaktadır (8,9).

Bu bağlamda, erken tanıya yardımcı olabilecek bazı tanınan çerçeveler önerilmiştir. Otoimmün psikozun "olası," "muhtemel" ve "kesin" kategorilerine ayrılması, otoimmün patolojiden şüphelenilen izole psikiyatrik tabloları değerlendirmek için yapılandırılmış bir yaklaşım sağlar (2). Graus kriterleri, "olası OE," "muhtemel ancak otoantikör (-) OE," "kesin Limbik Ensefalit (LE)," "kesin NMDAR ensefaliti" ve

Öne Çıkan Noktalar

- Otoimmün nedenler, psikiyatri ve nöroloji arasındaki sınırları bulanıklaştırır.
- Otoimmün hastalıkların erken tanısı, hayatı tehdit eden gecikmeleri önler.
- BOS analizi, otoimmün nöropsikiyatrik hastalıkların tespitinde kritik rol oynar.
- Psikiyatri ortamında ampirik immünoterapi başlanması seçilmiş hastalar için hayattır.
- Otoimmün nöropsikiyatrik tabloların yönetimi için multidisipliner yaklaşım gerekir.

Cite this article as: İlhan RS, Duman B. Psikiyatri Uygulamasını Değiştirme Potansiyeli Taşıyan Otoimmün Etyolojiler: Nöropsikiyatri Ünitesinden Deneyimler. Arch Neuropsychiatry 2025;62:1–2.

“muhtemel NMDAR ensefaliti” gibi OE'nin farklı formlarını teşhis etmek için kanıta dayalı bir sistem sunmaktadır (10). Ayrıca, belirli vakalarda genişletilmiş tıbbi ve tanısal incelemelere yol göstermesi için «kırmızı bayrak» ve «sarı bayrak» özellikleri önerilmiştir (11).

Bu ilerlemelere rağmen pratik zorluklar devam etmektedir. Beyin-omurilik sıvısında (BOS) otoantikörlerin varlığı genellikle otoimmün bir sürecin kesin kanıtı olarak kabul edilse de, klinik tedavi kararları kesin serolojik belirteçlere dayanmaz (8,10). Uzman uzlaşma raporları “olası OE” tanısını karşılayan durumlarda, muhtemel NMDA reseptör ensefaliti tanı ölçütünü karşılayan durumlarda, enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra ampirik immünoterapinin başlanabileceğini bildirmektedir (8, 9). Yataklı servisimizdeki klinik deneyimlerimizle bu öneriler örtüşmektedir. Son iki yıl içinde, şiddetli nöropsikiyatrik belirti ve semptomlarla başvuran ve otoimmüniteden şüphelenilen hastalar arasında 17 vakada BOS'ta belirgin otoantikör saptanmamasına rağmen merkezi sinir sistemi (CNS) inflamasyonunun dolaylı belirteçleri tespit edilmiştir. Bu hastalarda, genellikle yüksek doz kortikosteroidlerden oluşan 5 ila 7 günlük ampirik immünoterapinin başlatılması, hızlı ve önemli klinik iyileşmeye yol açmıştır. Ek olarak, iki hasta BOS'ta NMDA reseptör otoantikörlerinin doğrulanması sonrası kesin NMDA reseptör ensefaliti tanısı almıştır. Merkezimizden elde ettiğimiz deneyimler, otoimmün bir durumu düşündüren psikiyatrik hastalarda BOS analizinin rutin olarak yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Kesin otoantikör doğrulaması yapılamayan otoimmün vakaları belirlemeyi kolaylaştırmak için çeşitli puanlama sistemleri ve tanı algoritmaları önerilmiştir (4,12). Klinik deneyimlerimize ve tanısal algoritmalara dayanarak, bu puanların erişkin psikiyatrik hastalar için uyarlanması, özellikle izole psikiyatrik semptomları, psikoz, katatoni ve deliryum benzeri sunumları olan vakalarda tanısal değerlendirmeleri yönlendirmede yararlı bir yaklaşım olabilir. Ayrıca, “otoimmün psikoz” kavramı, otoimmüniteyi düşündüren izole psikiyatrik belirtileri olan hastaları belirlemek için yapılandırılmış bir çerçeve sağlayabilir (2). Bu kriterler, psikiyatristlerin vakaları sistematik olarak değerlendirmesine ve seçilmiş hastalar için immünoterapiyi düşünmesine yardımcı olmaktadır. Önerilen bu tür kriterlerin uygulanması, hem eksik tanı konulmasını hem de aşırı tanı ve gereksiz immünoterapinin önlenmesine yardımcı olabilir ve psikiyatrik bozukluklarda otoimmün katkıların tanınmasına yönelik dengeli bir yaklaşım sağlar.

Bir diğer zorluk, mevcut OE tanı kriterlerine sıkı sıkıya bağlı kalınmasıdır. Muhtemel NMDAR ensefaliti için Graus kriterleri yaygın olarak tanınsa da, izole psikiyatrik semptomlar gösteren vakaları istemeden dışlayabilir (10). Buna karşılık, psikiyatrik bozuklukların otoimmün sendromlar olarak aşırı teşhisi ve yanlış sınıflandırılması konusunda da endişeler dile getirilmiştir. OE yanlış pozitif tanıların konulmasında, yeterli BOS analizinin yapılmamasının önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir ve bu durum, duyarlılık ve özgüllük arasında denge sağlayan titiz tanısal protokollerin gerekliliğini ortaya koymaktadır (13).

Bu karmaşıklıklar göz önüne alındığında; nöroloji, romatoloji ve radyolojiyi içeren multidisipliner bir yaklaşım şarttır. Psikiyatristler, OE tanı ve tedavi sürecine aktif olarak katılmalı, nöroimmünoloji ilkelerini rutin psikiyatrik değerlendirmelere entegre etmeli ve psikiyatri eğitimlerini genişleterek nöroloji alanında temel yetkinlikleri edinmelidir. Bunlar lomber ponksiyon yapma, nöroradyolojik görüntüleme (MR, EEG, FDG-PET) yorumlama ve BOS'taki inflamatuvar belirteçleri değerlendirme becerilerini içermelidir.

Von Economo'nun psikiyatrik ve nörolojik durumların ayrılmazlığı konusundaki erken görüşlerinden, günümüzde otoimmün aracılı nöropsikiyatrik klinik durumlara yönelik gelişmelere kadar, psikiyatrik hastalık anlayışımız geleneksel Neo-Kraepelinyen tanı modellerinin sınırlarını aşmaktadır. Nöropsikiyatrik ve nöroimmünolojik yaklaşımların psikiyatri pratiğine entegrasyonu, otoimmün durumdan şüphelenilen hastalar için daha doğru tanıların konma olasılığını artmaktadır. Sonuç olarak psikiyatristlerin immün aracılı nöropsikiyatrik tabloların rutin ayırıcı tanısı ve yönetiminde deneyimli ve yetkin olmaları gerekmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- BD, RSİ; Tasarım- BD, RSİ ; Denetleme- BD; Literatür Taraması- BD, RSİ; Yazıyı Yazan- BD, RSİ; Eleştirel İnceleme- BD, RSİ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu makalede yer alan çalışma ile ilgili herhangi bir fon bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Hoffman LA, Vilensky JA. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain*, 2017; 140(8): 2246-2251. [Crossref]
- Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L. et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry* 2020;7(1): 93-108. [Crossref]
- Najjar S, Steiner J, Najjar A, Bechter K: A clinical approach to new-onset psychosis associated with immune dysregulation: the concept of autoimmune psychosis. *J Neuroinflammation* 2018; 15: pp. 40. [Crossref]
- Ferrafiat V, Raffin M, Freri E, Granata T, Nardocci N, Zibordi F. et al. A causality algorithm to guide diagnosis and treatment of catatonia due to autoimmune conditions in children and adolescents. *Schizophr Res* 2018; 200:68-76. [Crossref]
- Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36 [Crossref]
- Tuzun E, Zhou L, Baehring JM, Bannayk S, Rosenfeld MR, Dalmau J: Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118: pp. 737-743. [Crossref]
- Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* 2019;18(11):1045-1057. [Crossref]
- Steiner J, Prüss H, Köhler S, Frodl T, Hasan A, & Falkai P. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2019; 21(4), 241-254. [Crossref]
- Marques FMC, Nardi AE, Teixeira AL, Caixeta L. 2022. “Immunopsychiatry: An Update on Autoimmune Encephalitis for Neuropsychiatrists.” *Expert Review of Neurotherapeutics* 2022; 22 (2): 155-67. [Crossref]
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The lancet neurol* 2016; 15(4): 391-404. [Crossref]
- Herken J, Prüss H: Red flags: clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Front Psychiatry* 2017; 8: pp. 25. [Crossref]
- Dubey D, Kothapalli N, McKeon A, Flanagan EP, Lennon VA, Klein CJ et al. Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. *Journal of neuroimmunology* 2018; 323, 62-72. [Crossref]
- Dalmau J, Graus F. “Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease.” *Lancet Neurol* 2023; 22.6 (2023): 529-540. [Crossref]