

# Sitoplazmik ANA Pozitifliği Olan Antikor-Negatif Ensefalopati: Paraneoplastik Süreç Göstergesi Olabilir Mi? : Olgu Sunumu

PB-20

Hatice Ceyda EREÇLİ<sup>1</sup>, Süleyman Alperen DAŞCI<sup>1</sup>, Elif İrem TEKELİ<sup>2</sup> Koray Hamza CİHAN<sup>1</sup>, Canan Togay IŞIKAY<sup>2</sup> Rifat Serav İLHAN<sup>1</sup>, Kazım Cihan CAN<sup>1</sup>, Berker DUMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, <sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

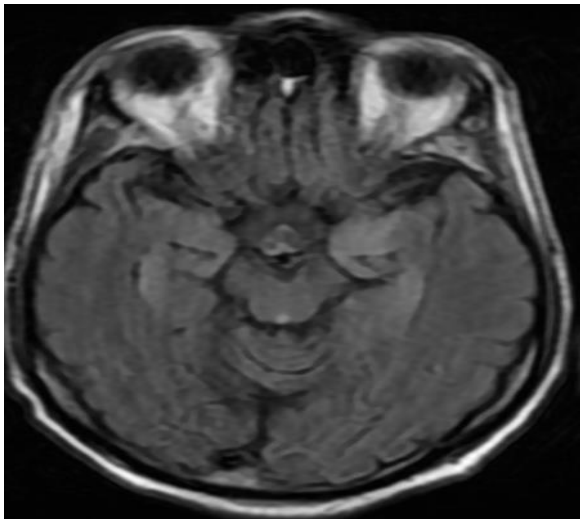


## Giriş ve Amaç

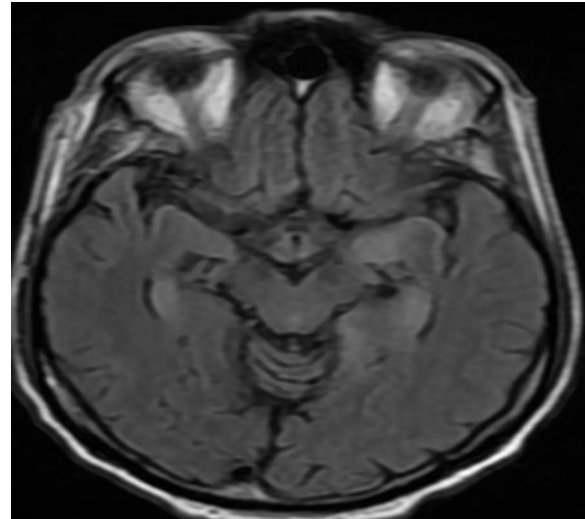
Otoimmün ensefalit, beyin iltihabına yol açan immün aracılı bir durumdur, genellikle altı haftadan daha kısa bir sürede gelişir ve enfeksiyöz olmayan ensefalitlerin en sık nedenlerinden biridir (1,2). Otoimmün ensefalitlerin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, güncel literatür otoimmün antikorların sinaptik proteinleri hedef aldığını ve yaygın inflamasyona yol açtığını düşündürmektedir. Otoimmün ensefalit genellikle yeni başlangıçlı bellek kaybı, psikoz, mental durum değişiklikleri veya nöbetlere yol açar. Tanı, klinik bulgularla birlikte serum veya beyin omurilik sıvısında (BOS) antikor tespit edilmesi gibi laboratuvar testleri, nörogörüntüleme ve elektroensefalogram (EEG) gibi çoklu yöntemlerle doğrulanabilir (1). Mevcut otoimmün ensefalit tanı kriterleri, antikor testlerine ve immünoterapiye yanıt üzerine aşıırı bağımlıdır fakat otoantikorların olmaması hastalığın immün aracılı olmadığını göstermez ve pozitif test sonucu da her zaman doğru tanı anlamına gelmez (2). Diğer yandan, sistemik otoantikorların, özellikle antinükleer antikorların (ANA), nörolojik otoimmün durumlarla birlikteliğine dair bazı çalışmalar mevcuttur. Örneğin, anti-N-metil D-aspartat reseptör (NMDAR) ensefalit olgularında %28 oranında ANA pozitifliği bildirilmiş ve bu pozitifliğin kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Otoimmün ensefalitlerin bazı formları paraneoplastik nörolojik sendromlarla ilişkili olup, özellikle antikor- negatif olgularda malignite taraması düşünülmelidir (4). Bazı vakalarda, antinöronal antikorların bulunmaması tanıyı dışlamaz; bu nedenle ileri yaş, kilo kaybı veya tümör belirteçlerindeki yükselme paraneoplastik sürecin olası bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (5). Bu olgu sunumunda, antikor-negatif ve sitoplazmik ANA pozitifliği bulunan ileri yaş bir hastada subakut bilinç değişikliği ile başlayan otoimmün ensefalitin değerlendirilmesi ve paraneoplastik süreç olasılığının tartışılması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

69 yaşında erkek hasta, ani başlayan yorgunluk, zaman kavramında bozulma, bilinç bulanıklığı, uykusuzluk ve bulunduğu odada olmayan cisimler görme(dizilmiş mermiler gibi) şeklinde görsel halüsinasyon yakınmaları ile kliniğimize başvurmuştur. İlk muayenesinde konfüze hal, yer ve zaman oryantasyonunda bozukluk olan hastanın yapılan nörolojik muayenesinde ense sertliği ve lateralizan bulgu saptanmamıştır. Ayrıca hastanın bu şikayetleri ile eş zamanlı olarak yüz, sırt ve skalpte kaşıntılı papüler döküntüler çıktığı öğrenilmiştir. Bilinen psöriyazis ve diyabetes mellitus tanıları olan hastanın daha önce buna benzer yakınmaları ya da psikiyatri başvurusu olmamıştır. Başvurusunda çekilen kraniyal MRG'da patoloji saptanmayan hastanın bir hafta sonra çekilen kontrastlı kraniyal MRG'da solda belirgin olmak üzere bilateral medial temporal bölgelerde, T2 flair ve diffüzyon sekanslarında hiperintensiteler izlenmiş (şekil 1-2), EEG'de ise diffüz yavaşlama görülmüştür. Yapılan lomber ponksiyon (LP) sonucunda BOS'ta hücre izlenmemiş, protein düzeyi normal ve glukoz 75 mg/dl şeklinde hafif yüksek olarak gözlenmiştir.



Şekil 1 : T2 flair MRG kesiti



Şekil 2 : Diffüzyon MRG kesiti

Ensefalit ön tanısı olan hastaya bu aşamada nöroloji önerisi ile asiklovir 3x10mg/kg/gün şeklinde başlanılmış olup takiplerinde BOS'ta NMDAR antikorunu negatif, sitoplazmik ANA pozitifliği saptanmıştır. Takiplerinde genel durumunda kötüleşme olan, bradikardi gelişen hastanın nöroloji kliniğinde takiplerine devam edilmesi uygun görülmüş olup ön planda otoimmün ensefalit düşünülen hastaya paraneoplastik süreçler açısından tümör taraması planlanmış, tümör belirteçlerinden karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) düzeyi 65 olarak yüksek sonuçlanmış ancak yapılan FDG-PET görüntülemeye malignite bulgusu saptanmamıştır. Beş gün süreyle uygulanan 1g/gün yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisinden kısmi yanıt alınmış, hastanın genel durumu, konfüzyon hali ve görsel varsanılarının düzeldiği; uykusuzluk, yorgunluk ve yer - zaman oryantasyon kusurunun kısmi olarak devam ettiği görülmüştür. Hasta 16 mg/gün deksametazon oral steroid tedavisi ile takip ve tedavisine ayaktan devam edilmek üzere taburcu edilmiştir. Taburculuktan bir hafta sonra nöroloji polikliniğinde belirti ve bulguları stabil olarak değerlendirilen hastanın steroid tedavisinin aynı dozda devamı uygun görülmüştür.

## Tartışma

Sitoplazmik ANA pozitifliği, özellikle antikor-negatif otoimmün ensefalit olgularında paraneoplastik süreci düşündürülebilir (6,7). Bununla birlikte, antikor-negatif olguların varlığı tanıyı dışlamaz; çünkü bazı hastalarda serum veya BOS'ta henüz tanımlanmamış veya düşük düzeyde antikorlar bulunabilir (8). Bu olguda, hastanın ileri yaşı, sigara öyküsü, hafif kilo kaybı ve CA 19-9 tümör belirtecinin yüksekliği paraneoplastik süreci düşündürmekte, yüksek doz steroid tedavisine kısmi klinik yanıt alınması otoimmün bir mekanizmayı desteklemektedir. Bu durum, literatürde antikor-negatif otoimmün ensefalit olgularında immün modülatör tedaviye yanıtın, hastalığın otoimmün kökenini gösterebileceğine dair verilerle uyumludur (1,9). BOS'ta sitoplazmik ANA varlığı ve diğer otoantikor paternlerinin dikkatle değerlendirilmesi, hem paraneoplastik hem de antikor-negatif otoimmün ensefalitlerin tanısında yol gösterici olabilir (10). Sonuç olarak, antikor-negatif olgularda ANA pozitifliği, özellikle paraneoplastik risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde tanısal önem taşımakta ve hastaların yönetiminde immün tedavi seçeneklerini değerlendirmek açısından kritik bir bilgi sunmaktadır. Bu nedenle, hem serum hem de BOS'taki otoantikor paternlerinin sistematik incelenmesi, hem erken tanı hem de uygun tedavi planlaması için önerilmektedir (8,11).

## Kaynakça

- Armangué T, Leypoldt F, Dalmau J. *Autoimmune encephalitis in adults: clinical presentation, diagnostic approach, and management*. Lancet Neurology. 2020;19(2):165-178.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. *A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis*. Lancet Neurology. 2016;15(4):391-404.
- Dalmau J, Rosenfeld MR. *Paraneoplastic syndromes of the CNS*. Lancet Neurology. 2008;7(4):327-340.
- Kerstens A, et al. *Autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes: Clinical features and diagnostic challenges*. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation. 2024;11:e20318.
- Aydin K, et al. *Antibody-negative autoimmune encephalitis: Clinical characteristics and paraneoplastic associations*. PMC Neurology. 2018;14:62.
- Graus F, et al. *Paraneoplastic neurological syndromes in the age of immune checkpoint inhibitors*. Lancet Neurol. 2022;21:501-515.
- Dalmau J, Graus F. *Antibody-mediated encephalitis*. N Engl J Med. 2018;378:840-851.
- Titulaer MJ, et al. *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.
- Lancaster E. *The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis*. J Clin Neurol. 2016;12:1-13.
- Jarius S, et al. *Cytoplasmic antinuclear antibodies in paraneoplastic neurological disorders*. J Neuroimmunol. 2017;309:1-10.
- Dubey D, et al. *Evaluation of seronegative autoimmune encephalitis in adults*. Neurology. 2018;90:e1250-e1258.