

Pembrolizumab Sonrası Gelişen Anti-NMDAR Ensefaliti: Nadir Bir Olgu Sunumu

PB-19

Fatma Gizem Altunsu¹, Hatice Ceyda Ereğli¹, Süleyman Alperen Daşcı¹, Elif İrem Tekeli², Koray Hamza Cihan¹, Canan Togay Işıkey², Kazım Cihan Can¹, Berker Duman¹, Rifat Serav İlhan¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim



Giriş ve Amaç

Anti-NMDAR ensefaliti, ilk kez 2007’de tanımlanan, genç kadınlarda sık görülen ve sıklıkla psikiyatrik belirtiler (psikoz, ajitasyon, katatoni) ile başlayan, immün aracılı bir limbik ensefalittir. İnsidansı yaklaşık 1.5/milyon/yıl olup, kadın/erkek oranı 8:2’dir. Risk faktörleri arasında genç yaş, kadın cinsiyet, tümör varlığı (özellikle over teratomu), viral enfeksiyon öyküsü (HSV ensefaliti) ve immün kontrol noktası inhibitörleri (ör. pembrolizumab) sayılmaktadır. [1,2].

Pembrolizumab, bir immün kontrol noktası inhibitörüdür (ICI). T hücrelerinin tümör hücrelerine karşı bağışıklık yanıtını baskılayan PD-1/PD-L1 yolunu bloke ederek, bağışıklık sisteminin tümöre karşı yeniden etkinleşmesini sağlar.FDA; melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri, baş-boyun yassı hücreli karsinom için onay vermiştir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri içerisinde pembrolizumaba bağlı ensefalit daha az bildirilmişse de, farklı maligniteler için kullanımı sırasında (renal hücreli karsinom, melanom, küçük hücreli akciğer kanseri) pembrolizumab ilişkili ensefalit olguları rapor edilmiştir.Bu olgu sunumunun amacı, immün kontrol noktası inhibitörü pembrolizumab tedavisi sonrası gelişen anti-NMDAR ensefaliti tanısı alan bir hastanın klinik seyrini aktarmak; psikiyatrik belirtilerle başlayan olgularda ayırıcı tanıda otoimmün ensefalitin göz önünde bulundurulmasının önemini vurgulamak ve erken tanı, uygun immünoterapötik tedavi ile prognozun, nasıl etkilendiğini tartışmaktır. [3,4]

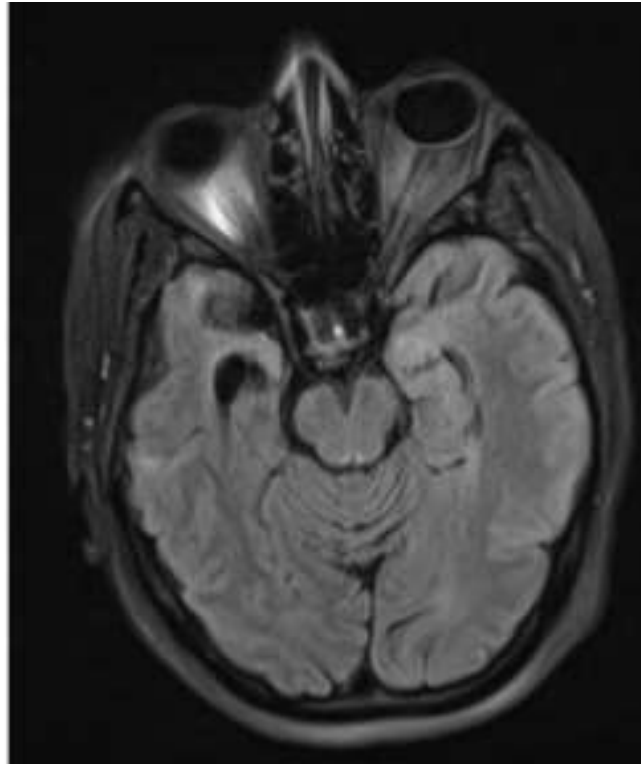
Olgu Sunumu

28 yaşında, nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfoma tanılı kadın hasta. Tanı sonrası hastaya sekiz kür **kemoterapi** uygulanmış; hastalık evresinin ilerlemesi üzerine faz çalışması kapsamında onay aşamasındaki **pembrolizumab** tedavisi üç ayda bir almak üzere başlanılmış. İkinci doz Pembrolizumab uygulamasından yaklaşık 4 gün sonra acil servise **motor yavaşlama, kafa karışıklığı, ajitasyon, uykusuzluk ve katatoni** kliniği ile başvuran hastanın nörolojik muayenesinde yer ve zaman dezoryantasyonu, orolingual diskinezi ve yakın bellek kusurları mevcut olup. Kranial MR görüntülemesinde sağda belirgin bilateral medial temporal hiperintensiteler ve atrofi saptanmıştır(Şekil 1,2). EEG’sinde **diffüz yavaşlama** izlenmiştir. BOS incelemesinde **11 lökosit, IgG 3.03 mg/dL** ve **NMDA antikor pozitifliği (1/100)** saptanmıştır. Serumda **IgG 9.45 g/L** ve **NMDA antikor pozitifliği (1/320)** mevcuttur.**TAP-BT** ile over teratomu dışlanmıştır. Hasta anti NMDA ensefaliti ön tanısı ile nöroloji kliniğinde takibe alınmıştır.Tedavi sürecinde yüksek doz **IV metilprednizolon** uygulanmasına rağmen yanıt alınamadığı için; sonrasında başlanan **plazmaferez ve rituksimab** tedavileri ile belirgin klinik düzelme sağlanmıştır. **Hastanın taburculuk sonrası ikinci ay kontrolünde** hastalık dönemine ait retrograd bellek kusuru devam etmekle birlikte, genel bilişsel işlev kaybına işaret eden belirgin bir bulgu saptanmamıştır.

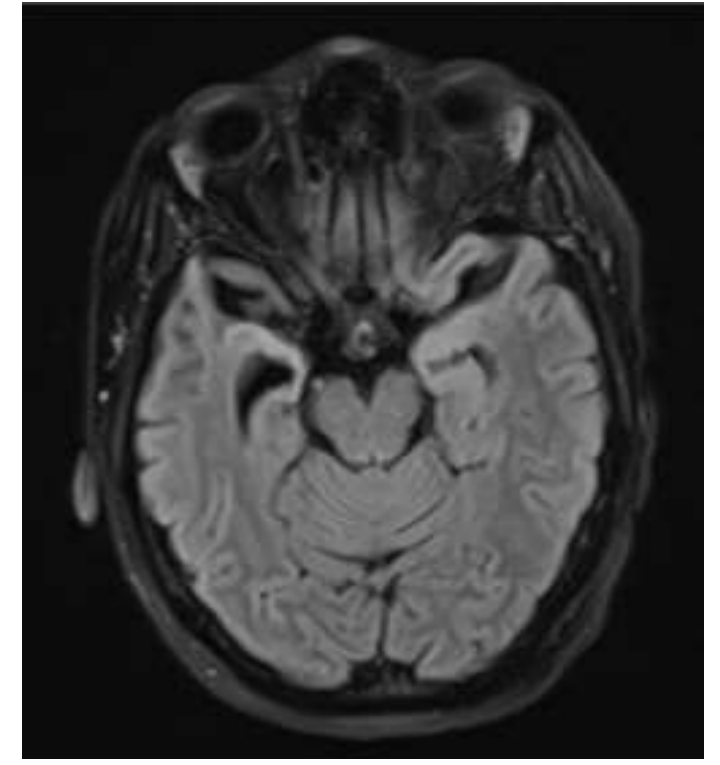
Tartışma

Pembrolizumab tedavisine bağlı gelişen anti-NMDAR ensefaliti, immün kontrol noktası inhibitörlerinin nadir fakat ciddi nörolojik yan etkilerindendir. Anti-NMDAR ensefalitinin patogenezinde GluN1 alt birimine karşı gelişen IgG antikorları rol oynamakta, bu antikorlar özellikle hipokampus ve prefrontal korteksteki NMDA reseptörlerini etkileyerek hafıza, dikkat ve yürütücü işlev bozukluklarına yol açmaktadır [5,6].

Kognitif bozukluklar, hastalığın uzun dönem morbiditesinin ana belirleyicisidir. Çalışmalar, akut dönemin ardından hastaların %80’inden fazlasında orta-ileri düzey kognitif defisit bulunduğunu, özellikle sözel bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde kalıcı sorunlar kaldığını göstermektedir [6,7]. İlginç olarak, bu defisitler çoğu zaman fiziksel bağımsızlık ölçütü (mRS) ile uyumlu değildir; yani hastalar nörolojik olarak iyi görünse bile, bilişsel işlevleri ciddi şekilde etkilenebilir [8,9]. Uzun dönem takip çalışmaları, kognitif iyileşmenin en hızlı ilk altı ayda olduğunu, fakat üç yıla kadar devam edebildiğini göstermiştir [9,10]. Tedavi, öncelikle yüksek doz kortikosteroidlerle başlanmalı; yanıtı olmayan olgularda plazmaferez, IVIG ve ikinci basamak tedaviler (rituksimab, siklofosfamid) uygulanmalıdır [3,4]. Hastaların yaklaşık %80’i immünoterapiyle iyileşir, ancak iyileşme süreci yavaş ve yıllara yayılabilir [3,5]. Bu nedenle uzun süreli ve bireyselleştirilmiş kognitif rehabilitasyon programlarının tedaviye eklenmesi önerilmektedir [11].



Şekil 1 - Aksiyal T2 ağırlıklı FLAIR MR görüntüsü- 18 Temmuz 2025



Şekil 2 - Aksiyal T2 ağırlıklı FLAIR MR görüntüsü- 6 Ağustos 2025

Kaynakça

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. *Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma*. Ann Neurol. 2007;61(1):25–36.
2. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. *Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis*. Lancet Neurol. 2011;10(1):63–74.
3. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, 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(2):157–65.
4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. *A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis*. Lancet Neurol. 2016;15(4):391–404.
5. 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):1045–57.
6. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. *Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(2):195–8.
7. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. *Impairment of cognition and hippocampal structure in anti-NMDAR encephalitis*. Eur J Neurol. 2018;25(1):130–6.
8. Peer M, Prüss H, Ben-Dayana I, Paul F, Arzy S, Finke C. *Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study*. Lancet Psychiatry. 2017;4(10):768–74.
9. Hansen HC, Klingbeil C, Dalmau J, Li W, Weissbrich B, Wandinger KP, et al. *Long-term cognitive outcome in anti-NMDA receptor encephalitis*. Neurology. 2022;99(7):e701–12.
10. Keller J, Bohn M, Finke C, Prüss H. *Predictors of cognitive long-term outcome in anti-NMDA receptor encephalitis*. Ann Neurol. 2023;93(4):666–79.
11. Peer M, Ben-Dayana I, Arzy S, Finke C. *Long-term psychiatric and cognitive outcomes in anti-NMDAR encephalitis*. Brain. 2022;145(3):1050–63.