

## **Paraneoplastik Limbik Ensefalit: Olgı Sunumu**

*Paraneoplastic Limbic Encephalitis (Case Report)*

Pelin DOĞAN, Aysu ŞEN, Mustafa ÜLKER,<sup>1</sup> Saygın SARI, Dilek ATAKLI, Baki ARPACI

<sup>1</sup>Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul;  
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

**Başvuru tarihi / Submitted:** 17.09.2008 **Kabul tarihi / Accepted:** 06.10.2008

Paraneoplastik limbik ensefalit (PLE), bilinen ya da gizli malignitesi bulunan hastalarda otoimmün reaksiyon sonucu ortaya çıkan iyi tanımlanmış bir sendromdur. Hastalar sıkılıkla günler ya da haftalar içinde gelişen psikiyatrik semptomlar, bellek bozukluğu, tekrarlayan epileptik nöbetlerle başvurur. Tanı bu tabloya yol açabilen diğer olası hastalıkların ekarte edilmesi, beyin görüntüleme incelemeleri, EEG, BOS incelemesi ve primer tümörün tespit edilmesi ile konulur. Kliniğimize tekrarlayan jeneralize tonik-klonik nöbet ve sonrasında uzamiş konfüzyon tablosu ile başvuran, yapılan tetkikler sonucu PLE tanısı konan bir olguya literatür eşliğinde sunmayı uygun bulduk.

**Anahtar sözcükler:** PLE; epileptik nöbetler; antinöronal antikor.

Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) is a result of an autoimmune reaction in patients who have an apparent or an occult malignancy. Patients often present to hospitals with subacute psychiatric symptoms, memory disturbances and epileptic seizures. Diagnosis was made by the elimination of other possibilities presenting similar symptomatology, cerebral radiologic findings, EEG and CSF examination and most importantly detecting the primary tumor. Our case presented to hospital with multiple epileptic seizures, confusion, and was diagnosed as PLE after radiologic, electrophysiologic and laboratory examination. We thought that it is worth to report this rare case and discuss it under the light of literature.

**Key words:** PLE; epileptic seizures; antineuronal antibodies.

Paraneoplastik nörolojik hastalıklar sıkılıkla immün aracılı mekanizmalarla sinir sisteminin herhangi bir kısmını etkileyebilen geniş bir sendromlar grubudur. Bu sendromla en sık ilişkili olarak bilinen neoplastik hastalıklar küçük hücreli akciğer kanseri, timoma ve plazma hücre diskrazileri olarak bildirilmektedir. Klinik sendrom olarak santral sinir sistemi tutulumuna bağlı ensefalomiyelit, limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon gibi tablolar görülebileceği gibi, periferik sinir, dorsal kök, kas-sinir kavşağı, göz ve retina tutulumuna bağlı klinik tablolarla da ortaya çıkılmaktadır.

Paraneopastik limbik ensefalit sıkılıkla günler ya da haftalar içinde gelişen bellek bozukluğu ile birlikte çeşitli tipte affektif bozuklıklar ve davranış bozukları, dirençli jeneralize veya kompleks parsiyel tipte epileptik nöbetlerle prezente olur. Bellek bozukluğu yakın dönem anterograd ve retrograd amnezi, affektif bozuklıklar sıkılıkla depresyon, anksiyete, emosyonel labilité ve kişilik değişikliklerini içerir. Halüsinasyonlar ve paranoid hezeyanlar diğer sık eşlik eden psikiyatrik semptomlardır. Anormal uykú-uyanıklık siklusu, bozulmuş kan basıncı ve ısı regülasyonu, uygunsuz

antidiüretik hormon salinimi, Kluver-Bucy sendromu daha nadir görülen limbik-diensefalik disfonksiyon belirtileridir.

Bu yazida daha önce nöbet geçirme öyküsü olmayan ve acil poliklinigimize tekrarlayan jeneralize tonik-klonik nöbet ve sonrasında uzamış konfüzyon tablosu ile başvuran, servise yatırıldıktan sonraki klinik seyri ve yapılan tetkikler sonucu paraneoplastik limbik ensefalit tanısı konan bir olguya sunduk.

## OLGU SUNUMU

Kırk bir yaşında erkek hasta poliklinigimize son bir hafta içinde beş kez tekrarlayan jeneralize tonik-klonik tipte nöbet geçirme şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde özellik olmayan, sigara kullanımı dışında bir alışkanlığı bulunmayan hastanın nörolojik muayenesinde bilinc durumu konfüze, yer ve zaman oryantasyonu bozuk bulundu. Konuşma ve anlaması normal, diğer sistem muayenelerinde patolojik bir bulgusu yoktu. Sistemik muayenesi normaldi. Muayene sırasında aralıklı saldırgan davranışları ve görsel halüsinasyonlarının olduğu gözlandı. Hastanın ayıricı tanısında herpes simpleks ensefaliti, otoimmün limbik ensefalitler (paraneoplastik ya da değil), sistemik otoimmün hastalıkların santral sinir sistemi tutulumları (izole santral sinir sitemi vaskülit, nöropsikiyatrik bulgularla seyreden sistemik lupus, Sjogren sendromu), antifosfolipid antikor sendromu, nörosifiliz, Hashimoto ensefalopatisi, status epileptikus değerlendirmeye alındı. EEG'si normal olan hastanın kranial MR görüntülemesinde sol temporal araknoid kist dışında özellik yoktu. Lomber ponksiyon incelemede beyin omurilik sıvısında  $20/\text{mm}^3$  lenfosit görüldü. Protein ve glukoz normal bulundu. BOS viral paneli negatif tespit edildi. Tablodan sorumlu olabilecek hastalıklardan biri olarak düşünülen herpes ensefaliti olasılığında zaman kaybını önlemek amacıyla ampirik olarak hastaya antiviral ve nöbetleri kontrol altına almak amacıyla antiepileptik tedavi başlandı. Nöbetleri kısa sürede kontrol altına alınan hastanın delirium tablosunda düzelleme olmadı. Tekrarlanan BOS incelemesi, EEG ve kranial MR'ında özellik saptanmadı. Bu sırada ölçülen serum amonyak değeri normal bulundu. Paraneoplastik sendrom açısından istenen markerlerden alfa-fetoprotein (AFP) yüksek saptandı ( $44.22 \text{ ng/dl}$ ). Görüntüleme çalışmalarından toraks BT'de parakardiyak düzeyde plöroparenkimal yoğunluk artışı ve bunun üzerine yapılan tüm vücut PET incelemesinde infraklaviküler, aortikopulmoner, hiler lenf nodlarında malign karakterde hipermetabolik odaklar saptandı. Göğüs hastalıkları ile konsülte edilen hastaya küçük hücreli akciğer kanseri tanısı kondu. Göğüs cerrahisi konsültasyonunda hastanın cerrahi eksizyonla çıkarılabilcek bir odağının bulunmaması ve ileri evre olarak değerlendirilmesi dolayısı ile cerrahi tedaviye uygun bir hasta olmadığı ifade

edildi. Hastaya sadece kemoterapi tedavisinin uygulanmasının yeterli olacağı, ek olarak immünmodülatuar tedavi verilmesine olşabilecek yan etki riskleri de göz önüne alınarak gerek olmadığı belirtildi. Hastanın takip edilebildiği dönemde nöbetleri kontrol altında tutuldu, ajitasyon ve halüsinasyonlarında azalma oldu, fakat oryantasyon kusuru ve şaşkınlıkla karakterize konfüzyon tablosunda bir değişiklik olmadı.

## TARTIŞMA

Paraneoplastik sendromlar (PNS) kanser hücreleri tarafından tetkilenen immün reaksiyon sonucu ortaya çıkan ve antinöral antikor olarak adlandırılan moleküllerin, antijen olarak tanıtan sinir sistemi yapıları ile kross-reaksiyonu sonucu oluşur. Kross reaksiyona giren antijenler iki ana gruba ayrılır: *i)* intraselüler paraneoplastik antijenler (Hu, Ma2, CV2/CRMP5), *ii)* hücre zarı antijenleri (voltaj-gated potasyum kanalları, NMDA reseptörü, hipokampus ve cerebellumdaki nörofil yapıları).<sup>[1]</sup> En sık görülen PNS'ler Lambert-Eaton Myastenik sendromu, Limbik ensefalit, subakut cerebellar dejenerasyon, duysal nöronopati, opsoklonus-myoklonus sendromu ve dermatomyozittir.<sup>[2,3]</sup>

Paraneoplastik limbik ensefalit tablosunda en sık görülen klinik semptomlar davranış değişiklikleri, epileptik nöbetler, depresyon, irritabilit ve bellek bozukluğuudur.<sup>[1,4,5]</sup> Bu sendromla en sık birlilik gösteren malignite küçük hücreli akciğer kanseri olarak bildirilmiştir (%50).<sup>[1,6-8]</sup> Diğer birlilik gösteren maligniteler testis (%20) ve meme (%8) tümörleridir.<sup>[4]</sup> Limbik ensefalit, küçük hücreli akciğer kanserinin ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir.

Tanı hastanın tipik kliniği, yapılan tetkiklerde viral ve diğer yapısal nedenlerin ekarte edilmesi sonrası, EEG, MR, BOS incelemesi ve serumda antinöronal antikorların araştırılması ile konur. Olguların çoğunda EEG'de tutulan taraftaki temporalde çeşitli tipte biyoelektrik anomalilikler görülebilir. Olgumuzun aralıklarla çekilen EEG'leri normal bulunmuştur. Beyin MR'ında en sık görülen bulgu mesial temporal loblarda kontrast tutmayan sinyal değişiklikleridir.<sup>[5]</sup> Literatürde olguların yarıya yakınında MRG'nin normal bulunabileceği bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Olgumuzun çekilen MR'larda herhangi bir patolojik görünüm saptanmamıştı. BOS incelemesinde hafif lenfositik pleositoz ve protein artışı görülebileceği bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Hastamızın BOS bulguları hafif lenfositik pleositoz görüldü, protein artışı saptanmadı. Olgumuzdaki dikkat çekici özellik klinik tablonun ağırlığına rağmen, görüntüleme, elektrofiziyoji ve laboratuar tetkiklerinde eşlik eden belirgin patolojik bir bulgunun görülmemesiydi. Serum antinöronal antikorları tanıyı büyük ölçüde destekleyici bir tetkiktir ancak Graus ve ark.nın<sup>[9]</sup> yayınladıkları bir makalede limbik ensfegalit gibi klasik bir paraneoplastik sendrom ve küçük hücreli akciğer kanseri birliliklerinin gösterilmesi durumunda paraneoplastik

limbik ensefalit tanısının konması için ek bulguya ihtiyaç olmadığı ifade edilmiştir. Yapılan 50 hastalık bir çalışmada 30 hastada serum antinöronal antikorları pozitif bulunmuştur (18 anti-Hu, 10 anti-Ma2, 2 hem anti Ma-1, hem de anti-Ma2). Yirmi hasta ise antikor negatif bulunmuştur.<sup>[4]</sup> Antikor negatifliğinin tanayı dışlamayacağı unutulmamalıdır. Literatürde olguların üçte birinde antikor negatifliği olduğu, %5-10'luk bir hasta grubunda da henüz tetkik edilemeyen antikorlar bulunduğu bildirilmektedir.<sup>[3]</sup> Bizim olgumuzda serumda AFP yüksekliği tespit edildi fakat antinöronal antikor tetkikleri yaptırılamadı. Paraneoplastik limbik ensefalitlerde en iyi sonuç primer tümörün tedavisi ile sağlanmakta olup, zaman zamanimmün modülatuar tedavi de denenebilecek seçenek olarak akılda bulundurulmalıdır.<sup>[2-4,6-8]</sup>

Sonuç olarak, paraneoplastik limbik ensefalit küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda ilk kez ortaya çıkan epileptik nöbetler, bellek bozukluğu ve psikiyatrik semptomların bir arada görüldüğü durumlarda nadir görülen bir tablo olarak akılda tutulmalıdır. Bu olguya küçük hücreli akciğer kanserinin ilk bulgusu olarak tipik bir klinik prezantasyonla ortaya çıkan nadir bir tablo olması sebebi ile sunmayı uygun bulduk.

## KAYNAKLAR

- Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. Neurologist 2007;13:261-71.
- Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neurological syndromes. Presse Med 2007;36:1418-26. [Abstract]
- Honorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis 2007;2:22.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain 2000;123:1481-94.
- Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. Neurologist 2007;13:140-7.
- Abel CG, Kochen S, Cirio JJ, Sica RE. Partial non convulsive epileptic status as initial presentation of limbic encephalitis. Rev Neurol 2001;32:734-7. [Abstract]
- Voutsas V, Mylonaki E, Gymnopoulos K, Kapetangiorgis A, Grigoriadis C, Papaemmanuell S, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis as a cause of new onset of seizures in a patient with non-small cell lung carcinoma: a case report. J Med Case Reports 2008;2:270.
- Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis - a review. J Clin Neurosci 2008;15:961-71.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-40.