



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

02 Ağustos 2023 Çarşamba

Dr. Gökçe CIRDİ



# OLGU

- 12 yaş 11/12 erkek hasta
- Nöbet geçirme

# HİKAYE

- Kliniğimize başvurusundan 2 ay önce akşam yemeği yediği esnada gözünde yeşil ışıkların uçtuğunu söylemiş
- Aynı gece 03.30'da jeneralize tonik klonik nöbet geçirmiş
- Dış merkeze başvurmuş, kraniyal BT görüntülemesi ve kan tahlillerinde özellik saptanmamış
- Aynı gün benzer vasıflı 4 nöbeti daha olmuş

# HİKAYE

- Olgu YBÜ' de izleme alınmış ve hastaya levetirasetam başlanmış, bulunduğu merkezde çocuk nöroloji uzmanı olmaması üzerine bir üst merkeze yönlendirilmiş
- Levetirasetam ile nöbet kontrolü sağlanamayınca hastanın tedavisine valproik asit eklenmiş
- İkili tedavi altında sıklığı günde 3-10 arasında değişiklik gösteren ve farklı semiyolojilerde (objeleri piksel şeklinde görme, olduğundan büyük ya da küçük görme, vızıltı şeklinde duyma, JTK) nöbetleri devam etmiş.

# HİKAYE

- Hasta yürüyememeye başlamış
- Konuşması bozulmuş, kelimeleri uzatarak söylemeye başlamış
- Psikiyatrik bozukluklar kliniğine eklenmiş
  - ✓ 5 kere intihar girişiminde bulunmuş
  - ✓ Küfürlü konuşmaya başlamış
  - ✓ Halüsinasyonlar görmüş
  - ✓ Paranoid semptomlar belirmiş

# HİKAYE

Annesine;

- Çatal nasıl tutulur?
- Toplama işlemi nasıl yapılırdı?
- Işıkları nasıl açabilirim?
- Tuvalet neredeydi?

Şeklinde, kognitif etkilenmeyi gösteren sorular sormaya başlamış.

# ÖZGEÇMİŞ

- Antenatal: Takipli, sorunsuz gebelik
- Natal: G1P1 anneden, 38 hafta, 3200 gr normal doğum
- Postnatal:Özellik yok
- Aşuları tam
- Desteksiz oturma 7 ay, yürüme 13 ay, ilk kelime 1 yaş, cümle kurma 2 yaşında
- On yaşında DEHB nedeni ile takibe alınmış

# SOYGEÇMİŞ

Anne - baba akrabalığı yok.

Anne: 35 yaş, SS

Baba: 42 yaş, SS

1.Çocuk: Hastamız

2.Çocuk: 7 yaş, E, SS

Teyzede serebral palsi ve epilepsi öyküsü var.





**HANGİ TETKİKLERİ PLANLARIZ?**

# LABORATUVAR

## Hemogram

WBC: 7850 /uL

HGB: 12,7 g/L

HCT: % 40,4

MCV: 83,5 fL

PLT: 207 000 /uL

## Biyokimya

Glukoz: 85,1 mg/dL

BUN: 4,7 mg/dL

Kre: 0.43mg/dL

Na/K: 136 / 4,4 mmol/L

Cl: 99 mmol/L

Ca/P: 9.8/5 mg/dL

Mg:2,12 mg/dL

AST/ALT:26,5 /9,5 U/L

T.Bil/D.Bil:0.32/0.13mg/dL

LDH:240 U/L

Amonyak: 35.2 ug/dL

Sedim: 5 mm/h

T.protein:72.6 g/L

Albumin: 43,4 g/L

CRP: 8 mg/L

Ürik asit: 4 mg/dL

CPK: 84 U/L

ALP: 168 U/L

- Kraniyal MRG: sol hipokampus simetriğine göre hafif ekspansif görünümünde olup FLAIR intensitesi artmış olarak izlenmiş
- Hastanın dış merkezde çekilen EEG sinde sol frontal ve oksipital bölgede epileptiform aktivite var denmiş, trase görülmedi



- **Ön tanınız nedir?**

DECREASED LEVEL OF CONSCIOUSNESS

SEIZURES

PSYCHOSIS

SEVERE ANXIETY

DISTORTED VISION

LOSS OF BALANCE

INVOLUNTARY MOVEMENTS

VISION CHANGES

WEAKNESS OR NUMBNESS OF PART OF THE BODY

HALLUCINATIONS

PARANOID THOUGHTS

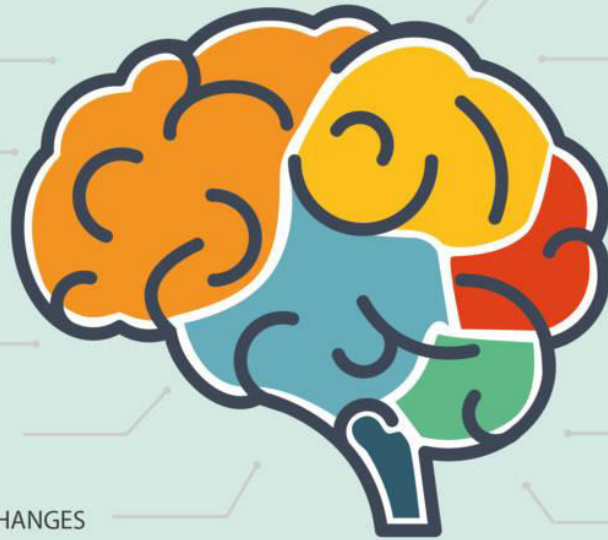
COGNITIVE IMPAIRMENT

INSOMNIA

LOSS OF INHIBITION

MEMORY DIFFICULTIES

LOSS OF LANGUAGE



# Ön tanılar

1. Otoimmün ensefalit
2. Pediatrik akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendromu (PANS)
3. Pediatrik streptokok enfeksiyonları ile ilişkili otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (PANDAS)
4. MSS vaskülit
5. Demiyelinizan hastalıklar
6. Enfeksiyon ile ilişkili ensefalopatiler
7. Malignansiler

# Hastanın izlemi

- Bir üst merkeze sevk edilmiş.
- Hastaya lomber ponksiyon yapılmış.

# Laboratuvar

- BOS basıncı 51 cm/BOS,
  - BOS glukozu 62 mg/dL
  - BOS proteini 23,5 mg/dL
- 
- Dış merkez;
  - anti-TPO: 146 IU/mL (0-34)
  - anti-TG: 385 IU/mL (0-115) (IVIg'e sekonder?)
  - \*\*\*\* Bizdeki tiroid otoantikörleri ve TFT normal.



TIBBİ BİYOKİMYA  
NUMUNE TÜRÜ: SERUM

**TETKİK ADI**

**GLUTAMİK ASİT DEKARBOKSİLAZ ANT.**

**SONUÇ**

<0.01

**BİRİM**

IU/mL

**REFERANS ARALIK**

0.00

10.00

**ÖNCEKİ SONUÇ**

*Negatif sonuçlar Tip 1 diyabet tanısını dışlamaz. Tip 1 diyabette rol oynayan antikorlar hastaların yaklaşık %0,2-4'ünde negatiftir. Risk tahmininde ve tanıda diğer tip 1 diyabet antikorları (ZincT8, islet, İnsülin) birlikte değerlendirilmelidir.*

TIBBİ BİYOKİMYA  
NUMUNE TÜRÜ: BOS

**TETKİK ADI**

**OLİGOKLONAL BANT ARAŞTIRMASI (IEF)**

IEF metodu ile Görülebilecek Patern Tipleri ve Yorumu:

**SONUÇ**

NEGATİF TIP 1

**BİRİM**

**REFERANS ARALIK**

**ÖNCEKİ SONUÇ**

Patern Sonuç

Gözlem

Yorum

TIBBİ BİYOKİMYA  
NUMUNE TÜRÜ: SERUM

**TETKİK ADI**

**LİMBİK ENSEFALİT PANELİ**

**SONUÇ**

**BİRİM**

**REFERANS ARALIK**

**ÖNCEKİ SONUÇ**

*Limbik Ensefalit Panel antikorlarında BOS ve serum örneğinin paralel çalışması önerilmektedir. Negatif sonuçlar immün veya paraneoplastik ensefalopati ve limbik ensefalit tanısını dışlamaz. Her antikor için BOS ve serum duyarlılığı değişmektedir. Sonucun bu bilgi doğrultusunda değerlendirilmesi ve mutlaka testin serum ve BOS örneğinde çalışması önerilmektedir.*

**AMPA1 (Glu1)**

NEGATİF

NEGATİF

**AMPA 2 (Glu2)**

NEGATİF

NEGATİF

**ANTI-CASPR2**

NEGATİF

NEGATİF

**ANTI-LGI 1**

NEGATİF

NEGATİF

**ANTI-GABA B (GABABARB1/B2)**

NEGATİF

NEGATİF

**ANTI-DPPX**

NEGATİF

NEGATİF

**NMDA ANTİKORU (NMDAR Ab)**

NEGATİF

NEGATİF

# Hastanın izlemi

Dış merkezde hastaya seronegatif otoimmün ensefalit tanısı konmuş.

Beş gün PMP ve 4 gün IVIG uygulanmış, sonrasında üç haftada bir IVIG verilmeye devam edilmiş.

Hasta tarafımıza 4. doz IVIG öncesi nöbetlerin durmaması sebebi ile başvurdu.

# Hastanın izlemi

Hastanın bize başvurduğunda günde 1-2 kere olan kulak çınlaması ile başlayıp sağ kolda klonik atımlar ile devam eden nöbet şikayeti mevcuttu.

Valproik asit

Lamotrijin

Oral metilprednizolon

Aylık IVIG



# FİZİK MUAYENE

- Bilinci açık, koopere ve oryante
- IR +/-, Kranial sinirler intakt
- DTR normoaktif
- Serebellar muayenede özellik yok
- Kas gücü dört ekstremitede 5/5
- Diğer sistem muayeneleri olağan

# EEG

- Birinci EEG : Yaşa göre uyanıklık zemin aktivitesi hafif yavaş olup epileptiform anomali izlenmedi
- İkinci EEG : Uyanıklık döneminde belirgin hemisfer asimetrisi olup, sağ hemisfer sola göre yavaş izlendi
- Üçüncü EEG : Sağda daha belirgin olmakla birlikte her iki hemisferde zemin aktivitesinde yavaşlama gözlemlendi.

# Hastanın izlemi

- Çocuk nörolojisi servisine yatırıldı, IVIG tedavisi altında nöbet kontrolü sağlanamayan hastaya 7 gün plazmaferez uygulandı.
- Nöbet sıklığında azalma gözlemlendi.
- Hastanın kliniğimizde bakılan anti-GAD antikoru pozitif gelmesi üzerine tanımızı **antikor pozitif otoimmün ensefalit** olarak revize ettik.

# Hastanın izlemi

- Hastanın nöbetlerinin haftada 1-2 sıklıkla devam etmesi sebebi ile bir üst basamak olan ritüksimab tedavisi başlandı.
- İlk ay haftada bir kez ritüksimab alma planı olan hasta; 2. doz ilacını almış olup 9 gündür nöbetsiz şekilde izlemine devam edilmektedir.



# TANI:OTOİMMÜN ENSEFALİT





# OTOİMMÜN ENSEFALİT

# Tarihçe

JOURNAL ARTICLE

## “LIMBIC ENCEPHALITIS” AND ITS ASSOCIATION WITH CARCINOMA

J. A. N. CORSELLIS, G. J. GOLDBERG, A. R. NORTON [Author Notes](#)

*Brain*, Volume 91, Issue 3, September 1968, Pages 481–496,

<https://doi.org/10.1093/brain/91.3.481>

**Published:** 01 September 1968

---

## “LIMBIC ENCEPHALITIS” AND ITS ASSOCIATION WITH CARCINOMA

BY

J. A. N. CORSELLIS, G. J. GOLDBERG<sup>1</sup> AND A. R. NORTON<sup>2</sup>

*Department of Neuropathology, Runwell Hospital, Wickford, Essex and the  
Department of Neuropathology, Institute of Psychiatry, London*

THERE are several kinds of neurological disorder which may develop in patients with carcinoma, even though no manifest spread of tumour cells to the nervous system has occurred. In many of these patients there is clinical evidence of damage to the brain stem, cerebellum or spinal cord, which, on histological examination, is usually found to consist of neuronal loss, gliosis, and possibly tract degeneration.

In addition to these lesions, which appear to be degenerative in nature,

# Giriş

- Otoimmün ensefalit (OE), giderek daha fazla tanınan bir grup inflamatuvar beyin hastalığıdır.
- Nöronal hücre yüzeyi proteinleri, iyon kanalları ve sinaptik proteinlere karşı anormal bağışıklık yanıtından kaynaklanır.
- Akut veya subakut başlangıçlı nöropsikiyatrik belirtilerle kendini gösterir.

# Giriş

- 1,54/ milyon
- Kız cinsiyette daha çok
- Yetişkinlerden farklı olarak çocuklarda malignansi ile ilişkisi nadir

# Tanı

- OE'in teşhisi çocuklarda oldukça zordur.
- Çocukların normal davranışsal değişikliklerindeki çeşitlilik ve semptomları dile getirebilmesindeki yetersizlik tanıyı güçleştirmektedir.
- OE hızlıca tanınmalı ve tedavi başlanmalıdır. Tedavi geciktikçe prognoz kötüleşecek ve nörolojik sekel gelişme riski artacaktır.

# Tanı

- 1. Öncesinde sağlıklı çocuklardır ve hızlı başlayan nöropsikiyatrik semptomlar ile kliniğe başvururlar.
- 2. Hastaların %50 'sinde ateşin de içinde bulunduğu prodromal semptomlar olur.
- 3. Hastalık başlangıcından tedavinin başladığı süreye kadar semptomlar devamlılık gösterir.

# Semptomlar

- OE'in nörolojik bulguları; **bilinç düzeyinde değişiklikler, konfüzyon, uyku düzeni değişiklikleri, hareket bozuklukları ve nöbetlerdir.**
- **Nöbetler OE'in en sık ve belirgin bulgusudur;** fokal, jeneralize veya sıklıkla multifokal olurlar.
- Hastaların üçte birinden fazlasında ataksi, kore, distoni, miyokloni ve tremor gibi **anormal hareketler** görülür.
- OE olan çocuklarda görülen nöbet ve hareket bozuklukları **standart tedavilere oldukça dirençli** olabilir.

# Semptomlar

- Kognitif etkilenme OE olan hastaların büyük çoğunluğunda görülür ve **kardinal semptom** olarak kabul edilir.
- Bu nedenle kognitif etkilenmesi olmamış çocuklarda OE tanısına şüphe ile bakılmalıdır.
- Küçük çocuklarda hafıza değişikliklerini değerlendirmek zor olabilir ancak gelişimsel regresyon, konuşmada gerileme veya bozulma varlığı çocukluk çağı OE'nin sık başvuru semptomlarındanndır.



# Semptomlar

- Tekrarlayıcı hareketler, irritabilite, hiperaktivite, hiperseksualite, insomni ve öfke patlamaları çocukluk çağı OE'de yaygındır.
- Psikiyatrik semptomlar; mod dalgalanmaları ve hafif kişilik değişikliklerinden fulminan psikoza kadar değişiklik gösterir ve %50'den fazla hastada görülür.
- **13 yaş öncesinde görülen yeni başlangıçlı psikoz** primer psikiyatrik durumdan ziyade medikal sebepler hakkında şüphe uyandıran **kırmızı bayrak semptomdur.**
- Akut psikiyatrik semptomlarla birlikte kognitif bozukluklar, nöbetler, hareket bozuklukları ve diğer nörolojik semptomların varlığı OE'i desteklediği için değerlendirme oldukça önemlidir.

# OE Şüphesi Olan Çocuk Ve Ergenlerin Tanısal Değerlendirilmesi

- Pediatrik AE'de tek bir tanısal tetkik yoktur.
- Tanı destekleyici klinik bulgulara eşlik eden paraklinik testlerin varlığına dayanır.
- Altta yatan inflamatuvar süreci göstermek ve alternatif tanıları ekarte etmek gerekmektedir.

# Tanısal Testler

- 1. Görüntüleme
- 2. BOS değerlendirilmesi
- 3. Kan testleri
- 4. İdrar tahlilleri
- 5. EEG
- 6. Nörokognitif testler

# BOS Bulguları

- BOS'da pleositoz ve/veya yüksek protein düzeyleri hastalığın başlangıcı ve hastalık süreci boyunca görülebilir ancak daima aynı şekilde yüksek kalmayabilir.
- Etiyolojik sebepler mevsim ve seyahat edilen ya da yaşanan bölgeye göre farklılık gösterebilir.
- AE'in (özellikle de anti-NMDAR ensefalitinin) herpes simplex virus ensefaliti ve Japon ensefaliti tarafından tetiklenebildiği kanıtlanmıştır.

# Görüntüleme Bulguları

- Her hastanın tanıda kontrastlı beyin MRI çekilmiş olması gerekir. Hastaların %50'sinden fazlasının tanıda beyin ve spinal MRI normaldir.
- İnflamatuar lezyonlar (T2 ve FLAIR'de yüksek sinyal) zaman içinde gelişebilir ve serebral atrofi aylar sonra ortaya çıkabilir.
- **MRI lezyonları en sık MOG ve gamma-aminobütirik asit-A reseptöre(GABA-AR) karşı antikolar olduğunda ortaya çıkar .**
- Normal MRI varlığı MSS vaskülit, demiyelinizan hastalıklar, enfeksiyonlar ve malignansiler gibi tanıları uzaklaştırmada faydalıdır.

# EEG Bulguları

- OE'li bir çocukta **normal EEG beklenmez** ve bundan dolayı sensitiviteyi arttırmak için uzun EEG çekimi gerekebilir.
- Focal veya jeneralize nöbetler, epileptiform deşarjlar, yaygın veya fokal yavaşlamalar gibi ensefalopatik değişiklikler OE'i primer psikiyatrik bozukluklar ya da PANS'dan ayırmamıza yardımcı olur.
- Yetişkinlerde EEG değişiklikleri sıklıkla temporal bölgede görülürken, çocuklarda daha çok jeneralizedir.

# AE şüphesi olan çocuklarla ergenlerde antikor testleri ve yorumlanması

- Antikor testleri yanlış pozitiflik ve yanlış negatifliği engelleyebilmek adına hem BOS hem de serumda bakılmalıdır.
- \*\*\*Örneğin;
- **NMDAR** antikorları tipik olarak **BOS'da**;
- **MOG** antikorları ise **serumda** görüldüğünde duyarlılık daha yüksektir.

# Antikor Testleri

- OE olan çocuklarda bir dizi farklı antikor tarif edilmiştir.
- Antikoru tanımlama hastalığın seyri ve sonuçlarını öngörmeye yardımcı olur
- Çocuklarda en yaygın otoantikorlar;
  - 1.N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR)
  - 2.Miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG)
  - 3.Glutamik asit dekarboksilaz (GAD)




# Pediatric AE tanısı için Önerilen sınıflandırma kriterleri ve algoritma

- Yetişkin OE tanı kriterleri modifiye edilerek; pediatrik OE'i olası pediatrik OE, muhtemel antikor-negatif pediatrik OE ve kesin antikor-pozitif OE şeklinde sınıflayan geçici tanı kriterleri önerilmiştir.
- Pediatric OE diyebilmek için öncesinde sağlıklı olan çocukta; **Akut ve subakut başlangıçlı (3 aydan kısa süredir)** fokal veya yaygın nörolojik tutulum, kognitif etkilenme, gelişimsel regresyon, hareket bozuklukları, psikiyatrik semptomlar ve/veya nöbetler olmalıdır.
- \*\*\*Öncesinde bilinen bir gelişimsel gecikme veya kronik davranışsal/psikiyatrik anormalliği olan çocuklarda da OE gelişebilir; bu durumda **metabolik, genetik ve nörodejeneratif etyolojiler öncelikli olarak ekarte edilmelidir.**

# Pediatric AE diagnosis for Recommended classification criteria and algorithm

- OE suspected children should show neuronal antibodies for serum and BOS examination; to show neuroinflammation for paraclinical evaluations should be made and the disease should be mimicked by clinical cases that can be excluded.
- If a patient **possibly pediatric OE criteria** **is met** and functional impairment is present, **treatment should start** **before the results of antibody and other tests are completed**, because early treatment has a positive effect on prognosis.

<i>OE'in kategorik özellikleri</i>	<i>Spesifik tanısal özellikleri</i>	<i>Olası OE</i>	<i>Muhtemel antikor negatif OE</i>	<i>Kesin antikor pozitif OE</i>
<b>1. Akut ve subakut başlangıç</b>	Daha öncesinde sağlıklı olan çocukta ≤ 3 ay sürede nörolojik ve psikiyatrik semptomların başlaması	<u>Evet</u>	<u>Evet</u>	<u>Evet</u>
<b>2. Nörolojik disfonksiyona klinik kanıt</b>	Özellikler	<u>İki ya da daha fazla özellik mevcut</u>	<u>İki ya da daha fazla özellik mevcut</u>	<u>İki ya da daha fazla özellik mevcut</u>
	Mental durum ve bilinç düzeyinde değişme ya da EEG'de yavaşlama veya epileptiform anomali			
	Fokal nörolojik bulgular			
	Kognitif değişiklikler			
	Akut gelişimsel gerileme			
	Hareket bozuklukları (tik dışında)			
	Psikiyatrik semptomlar			
	Önceki nöbet rahatsızlığı veya başka bir durum ile açıklanamayan nöbetler			
<b>3. Paraklinik bulgular</b>	Özellikler	<u>Mevcut değil</u>	<u>Bir ya da daha fazla özellik mevcut</u>	<u>Bir ya da daha fazla özellik mevcut * (NMDA reseptör, GABA-A reseptör ve GAD'a karşı antikor varsa başka bir paraklinik bulguya ihtiyaç yoktur.)</u>
	BOS'da inflamatuvar değişiklikler			
	Ensefalite dair MRG özellikleri			
	Enflamasyonu gösteren ve diğer hastalıkları dışlayan beyin biyopsi			
<b>4. OE serolojisi</b>	Serumda ve/veya BOS'da OE ilişkili tanımlanmış antikorların gösterilmesi	<u>Mevcut değil</u>	<u>Hayır</u>	<u>Evet</u>
<b>5. Diğer etyolojik sebeplerin dışlanması</b>	MSS inflamasyonuna sebep olabilecek diğer sebeplerin dışlanması	<u>Evet</u>	<u>Evet</u>	<u>Evet</u>

# Ayırıcı tanı

- MSS vaskülitleri
- Demiyelinizan hastalıklar
- Lupus, Behçet, sarkoidoz
- Enfeksiyöz sebepler
- Metabolik sebepler
- Neoplastik sebepler
- Beslenme ile ilişkili
- Toksik sebepler
- Psikiyatrik problemler

**Table 5** Differential diagnosis of AE in children and adolescents

Primary CNS inflammatory	AE, including HE
	Primary or secondary CNS vasculitis
	Demyelinating diseases: acute disseminated encephalomyelitis, MS, and neuromyelitis optica
	Rasmussen encephalitis
<b>Systemic inflammatory</b>	Autoimmune diseases: antiphospholipid syndrome, celiac disease, Behçet disease, sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Sjögren syndrome
	Autoinflammatory diseases: interferonopathies and hemophagocytic lymphohistiocytosis
<b>Infectious</b>	Bacteria: <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , and <i>Treponema pallidum</i>
	Viruses: adenovirus, enterovirus, Epstein-Barr virus, HSV, HIV, influenza, JC virus, measles, rabies, varicella zoster virus, and West Nile virus
	Parasites: malaria
<b>Postinfectious or infection-associated encephalopathy</b>	Postmycoplasma basal ganglia encephalitis
	Post-HSV encephalitis movement disorder
	Poststreptococcal neuropsychiatric disorders (including Sydenham chorea)
	Encephalitis lethargica
<b>Diseases with immune mechanisms under review</b>	FIRES
	ANE
	AESD
	PANDAS
	PANS
<b>Metabolic</b>	Genetic/inherited diseases: leukodystrophies, mitochondrial diseases, mucopolysaccharidoses, organic acidurias, and Wilson disease
	Hepatic encephalopathy
<b>Neoplastic</b>	Primary CNS tumors (e.g., lymphoma, glioma, and astrocytoma)
	Metastatic disease (e.g., neuroblastoma and leukemia)
<b>Nutritional</b>	Vitamin B12 deficiency
<b>Psychiatric</b>	New onset schizophrenia, bipolar disorder, conversion disorder, childhood disintegrative disorder, and psychogenic seizures
<b>Toxic</b>	Recreational drugs (e.g., alcohol, marijuana, synthetic cannabinoids, cocaine, opioids, and methamphetamines)
	Ingestions (e.g., ethylene glycol, methanol, and inhalants)
	Medications, such as metronidazole and cyclosporine
<b>Other</b>	Child abuse and neglect

# Tedavi

## Birinci basamak

- Iv steroidler, plazmaferez, IVIG

## İkinci basamak

- Ritüksimab, siklofosfamid

- TEŞEKKÜR EDERİM...

