



Çocukluk Çağı Otoimmün Ensefalit Olgularının Değerlendirilmesi: Erciyes Üniversitesi Deneyimi

Mücahid Besnek¹, Mehmet Canpolat¹, Hüseyin Per¹, Dilek Türkmen¹, Ayten Güleç³, Zehra Filiz Karaman², Hakan Gümüş¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Radyoloji Bilim Dalı

GENEL BİLGİLER

TANIM

- Otoimmün ensefalit, bağışıklık sisteminin, santral sinir sistemi nöronlarına özellikle hücre yüzeyi veya sinaptik proteinlere karşı geliştirdiği antikörler aracılığıyla gelişen, çoğunlukla subakut başlangıçlı, ilerleyici bir ensefalopati tablosudur.
- Davranışsal değişikliklerden nöbet ve hareket bozukluklarına uzanan geniş klinik yelpazesi, otoimmün ensefalit tanısını zorlaştırmakta; erken tanı ve tedavi ise kalıcı nörolojik hasarı önlemede belirleyici rol oynamaktadır.

**Otoimmün
Ensefalit**
Klinik Bulgular

Bilişsel Bozukluklar

- Hafıza Kaybı
- Dikkat Azalması
- Yürütücü İşlevlerde Gerileme

Psikiyatrik Semptomlar

- Anksiyete
- Ajitasyon
- Halüsinasyon
- Hezeyan
- Psikotik Epizodlar
- Kişilik Değişiklikleri

Bilinç Değişiklikleri

- Somnolans
- Stupor
- Katatoni

Dil Bozuklukları

- Konuşma Azalması
- Mutizm
- Ekolali

Diskineziler ve Motor Bulgular

- Distoni
- Rijidite
- Opsoklonus-Miyoklonus

Otonom (Distonomi) Bulgular

- Ates
- Taşikardi
- Bradikardi
- Hipotansiyon/Hipertansiyon

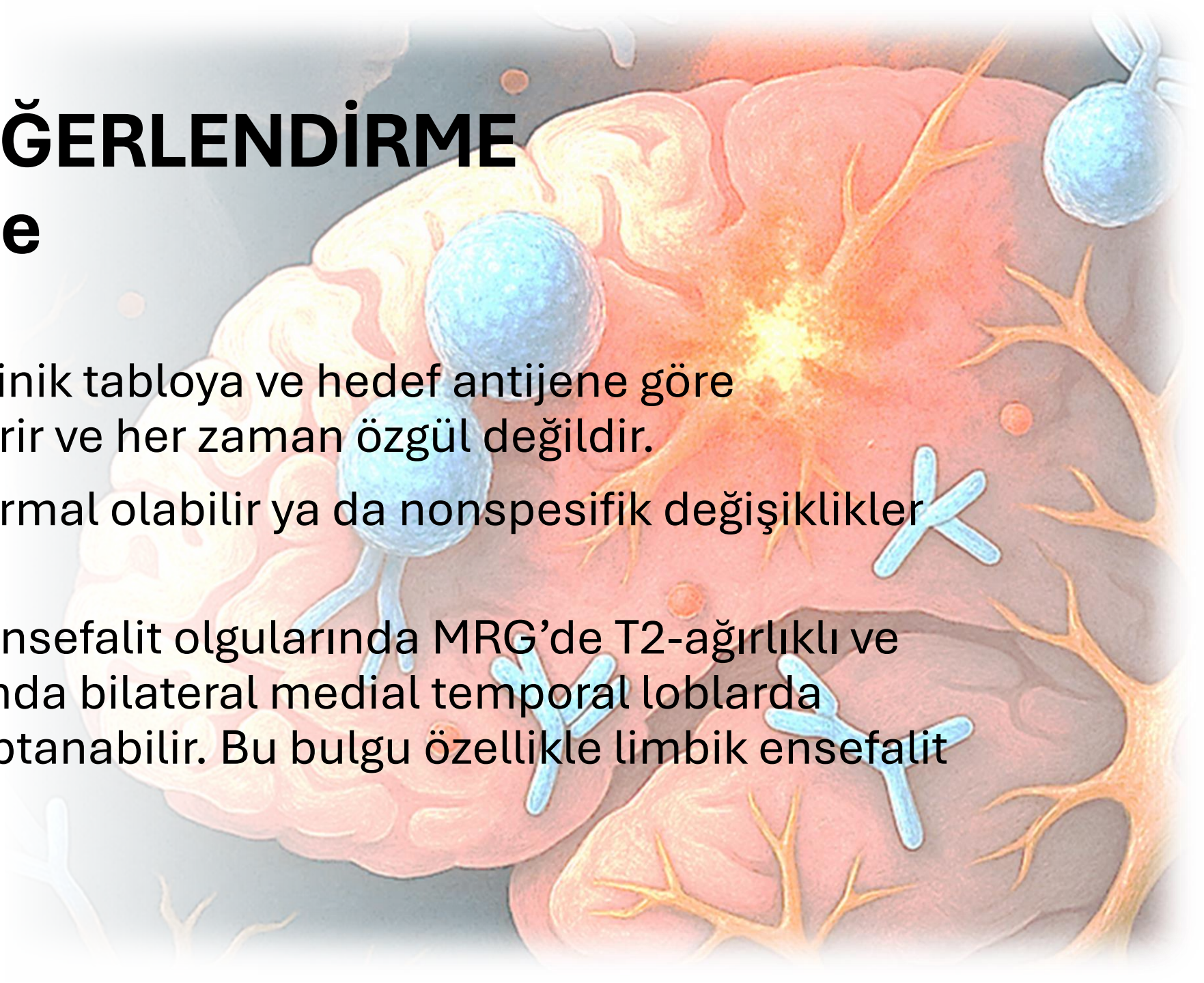
Uyku Bozuklukları

- Uykusuzluk (erken dönem)
- Hipersomni (iyileşme döneminde)

TANISAL DEĞERLENDİRME

Görüntüleme

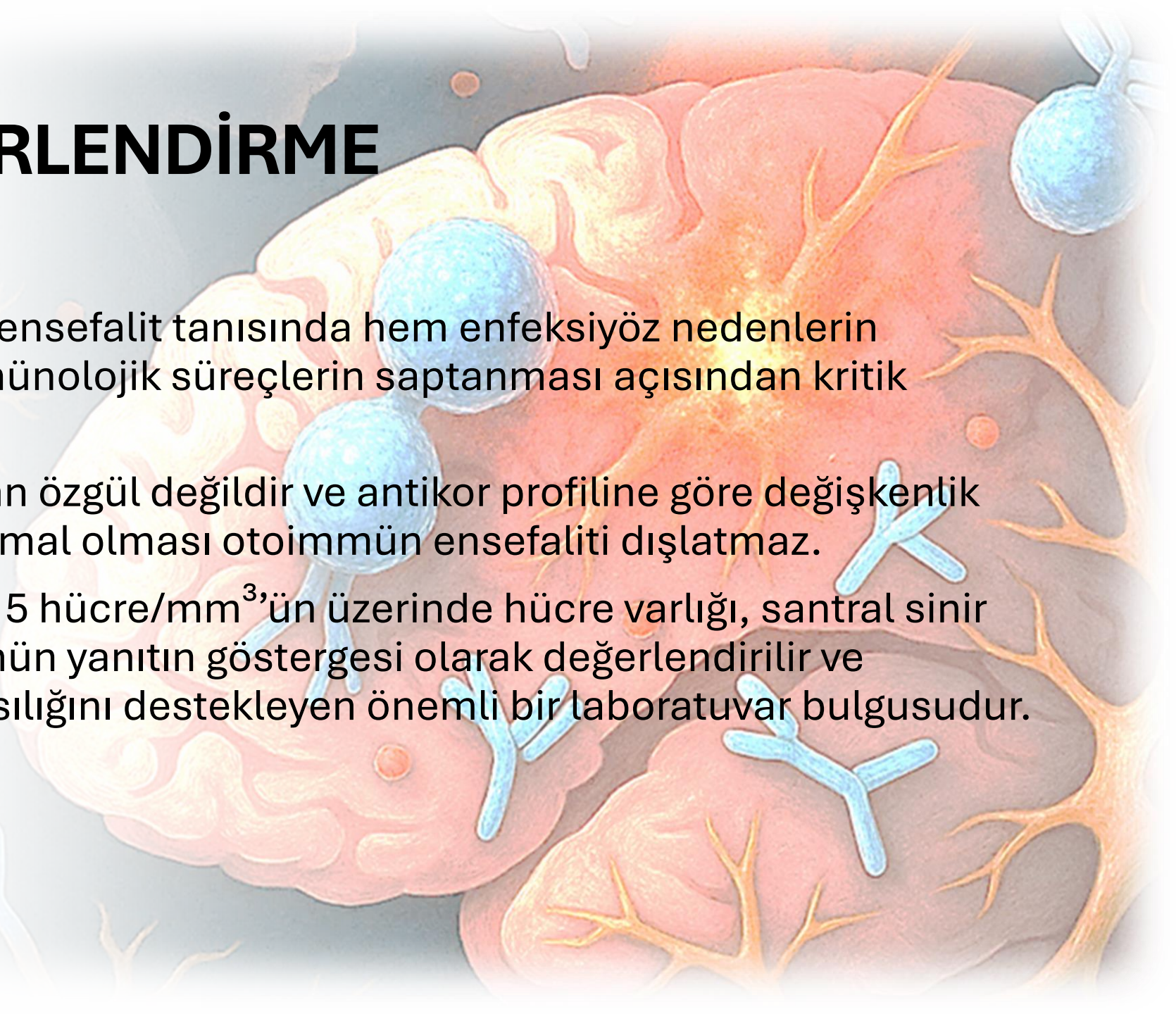
- MRG bulguları, klinik tabloya ve hedef antijene göre değişkenlik gösterir ve her zaman özgül değildir.
- Bazı olgularda normal olabilir ya da nonspesifik değişiklikler içerebilir.
- Tipik otoimmün ensefalit olgularında MRG'de T2-ağırlıklı ve FLAIR sekanslarında bilateral medial temporal loblarda hiperintensite saptanabilir. Bu bulgu özellikle limbik ensefalit için tanısaldır.



TANISAL DEĞERLENDİRME

BOS Bulguları

- BOS analizi, otoimmün ensefalit tanısında hem enfeksiyöz nedenlerin dışlanması hem de immünolojik süreçlerin saptanması açısından kritik öneme sahiptir.
- BOS bulguları her zaman özgül değildir ve antikor profiline göre değişiklik gösterebilir. BOS'un normal olması otoimmün ensefaliti dışlatmaz.
- Beyin omurilik sıvısında 5 hücre/mm³'ün üzerinde hücre varlığı, santral sinir sisteminde aktif bir immün yanıtın göstergesi olarak değerlendirilir ve otoimmün ensefalit olasılığını destekleyen önemli bir laboratuvar bulgusudur.



Otoantikörlerin Sınıflandırılması

```
graph TD; A["Otoantikörlerin Sınıflandırılması"] --> B["Hücre Yüzeyi veya Sinaptik Proteinlere Karşı Antikörler"]; A --> C["İntraselüler (Onkonöronal) Antijenlere Karşı Antikörler"];
```

Hücre Yüzeyi veya Sinaptik Proteinlere Karşı Antikörler

- Anti-NMDAR (GluN1)
- Anti-LGI1
- Anti-CASPR2
- Anti-GAB_ABR
- Anti-DPPX

İntraselüler (Onkonöronal) Antijenlere Karşı Antikörler

- Anti-Hu (ANNA-1)
- Anti-Ma2 (PNMA2)
- Anti-Ri (ANNA-2)
- Anti-Yo (PCA-1)
- Anti-CV2/CRMP5

TANISAL DEĞERLENDİRME

Elektroensefalografi (EEG) Bulguları

- Elektroensefalografi (EEG), otoimmün ensefalitli hastalarda tanıyı destekleyen önemli bir paraklinik araçtır.
- EEG'deki bulgular ile klinik semptomlar arasında her zaman doğrudan bir korelasyon olmayabilir.
- Otoimmün ensefalitlerde en sık gözlenen bulgu zemin aktivitesinde jeneralize yavaşlamadır.
- Özellikle limbik sistemin tutulduğu olgularda temporal bölgelerde epileptiform deşarjlar saptanabilir.
- Anti-NMDAR ensefalitte nadiren gözlenen, delta brush dalgaları karakteristik bir EEG paternidir.



Tedaviye Başlama

- Enfeksiyon dışlandıktan sonra gecikmeden başlanmalı
- Antikor sonucu beklenmeden immün tedavi verilir



Birinci Basamak Tedavi

- IV Metilprednizolon: 20-30 mg/kg/gün × 3-5 gün (maks. 1000 mg)
- IVIG:** Toplam 2 g/kg, 2-5 güne bölünerek
- TPE (Plazmaferez): 5-10 seans, gün aşırı

Yanıt var

Yanıt yok

İdame Tedavi

- Prednizon taper: 0.5-1 mg/kg, 3-6 ay sürede azaltılarak
- Alternatif: aylık IVMR, IVIG veya rituksimab

İkinci Basamak Tedavi

- Rituksimab: 375 mg/m²/hafta × 4 hafta veya 1000 mg × 2
- Siklofosfamid: 600-750 mg/m²/ay veya 15 mg/kg × 3 kür

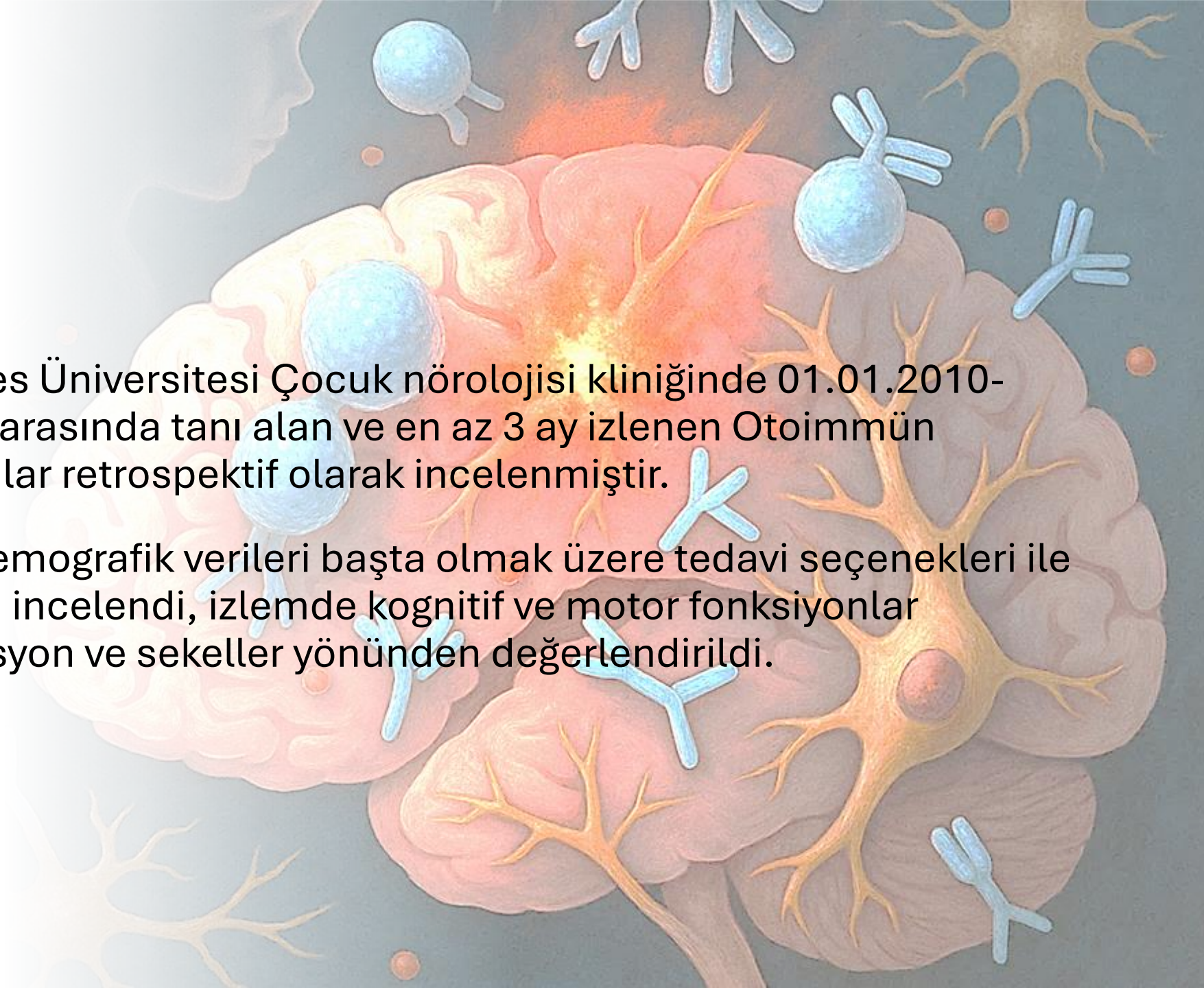
Yanıt yok

Üçüncü Basamak / Refrakter Olgular

- Tosilizumab (çocuklarda tercih edilebilir)
- Diğer seçenekler: infliksimab, anakinra vb.

YÖNTEM

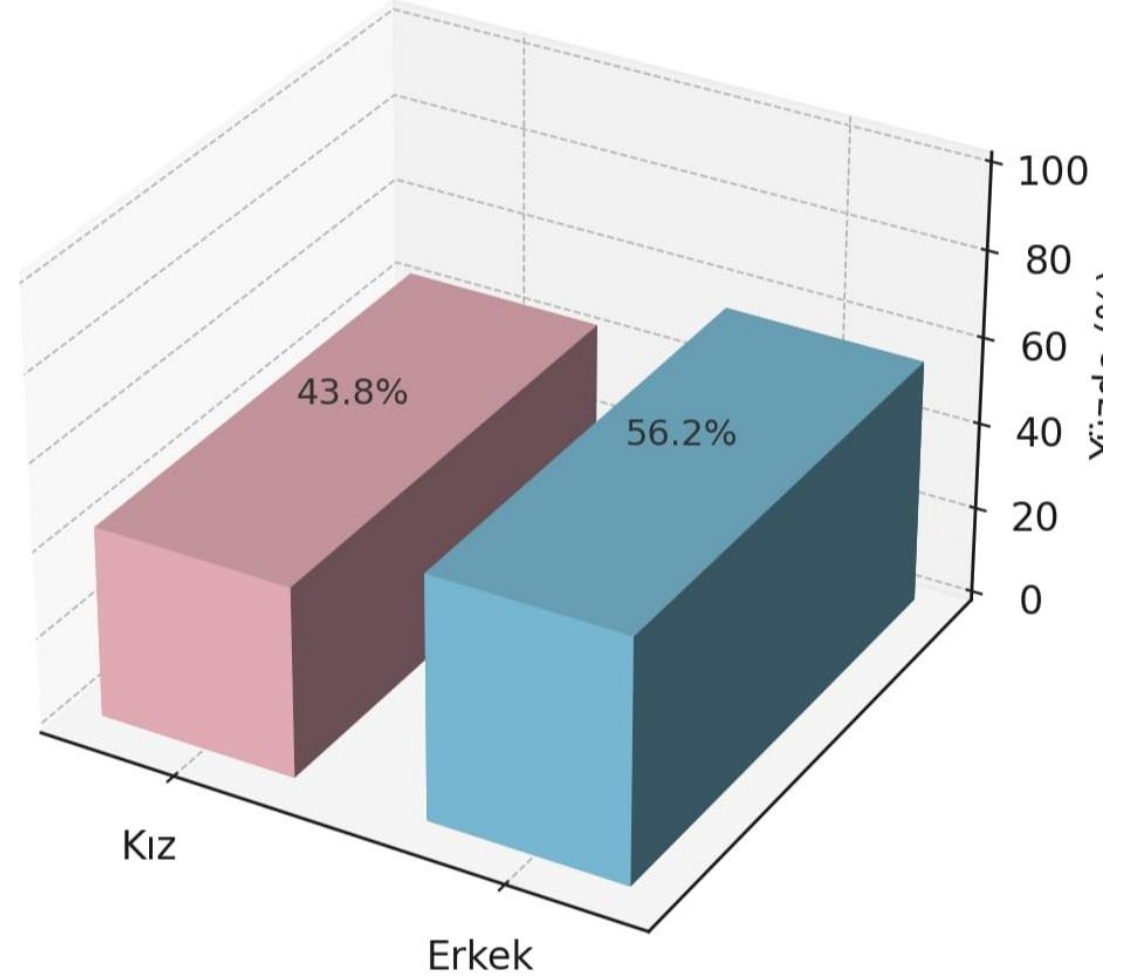
- Bu çalışmayla Erciyes Üniversitesi Çocuk nörolojisi kliniğinde 01.01.2010-01.02.2025 tarihleri arasında tanı alan ve en az 3 ay izlenen Otoimmün Ensefalit tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.
- Olguların klinik ve demografik verileri başta olmak üzere tedavi seçenekleri ile tedaviye yanıt süresi incelendi, izlemde kognitif ve motor fonksiyonlar açısından komplikasyon ve sekeller yönünden değerlendirildi.



BULGULAR

Demografik Bulgular

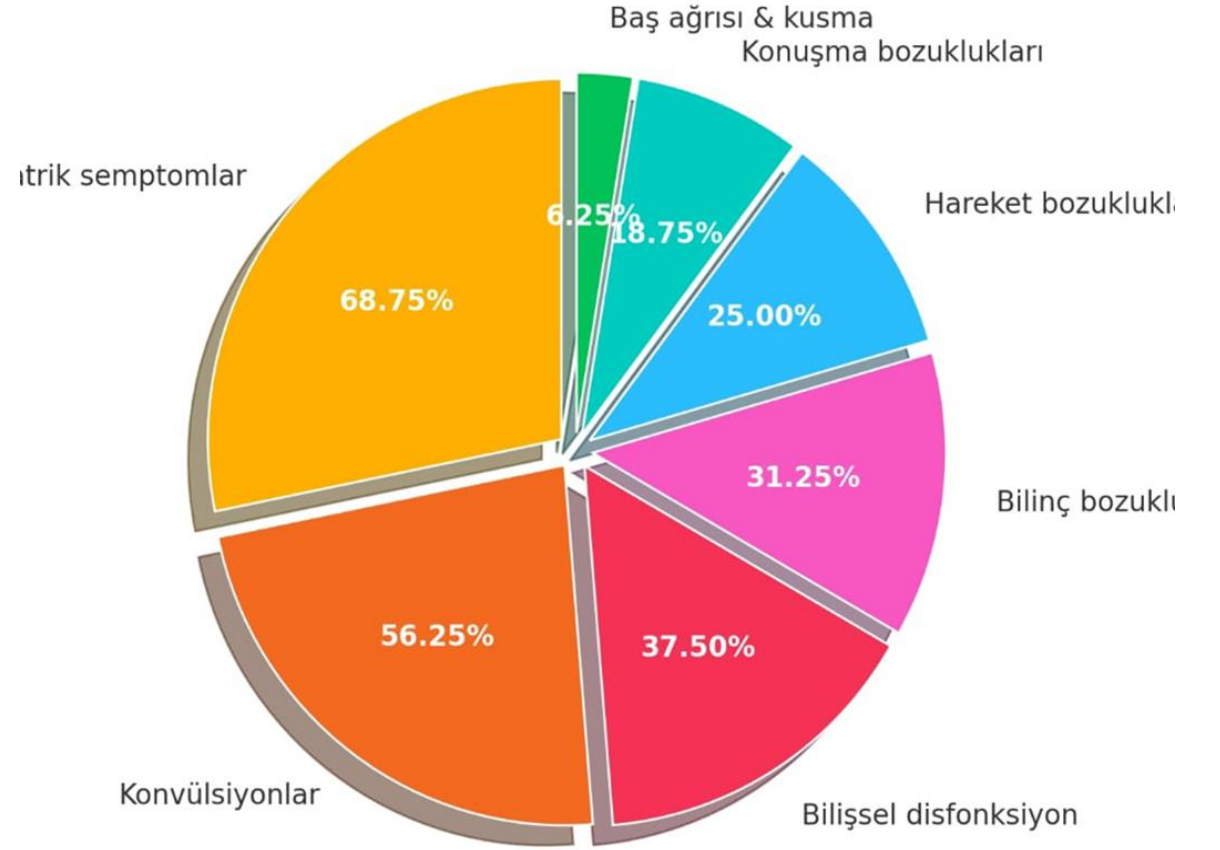
- On altı pediatrik olgunun retrospektif analizinde, başvuru anındaki yaş ortalaması $151 \pm 52,7$ ay (56-213 ay) olarak saptandı. Olguların %43,8'i kız, %56,2'si erkekti. Olguların aile öyküsünde epilepsi veya psikiyatrik hastalık saptanmadı.



Klinik Bulgular

Başvuru semptomlarına bakıldığında:

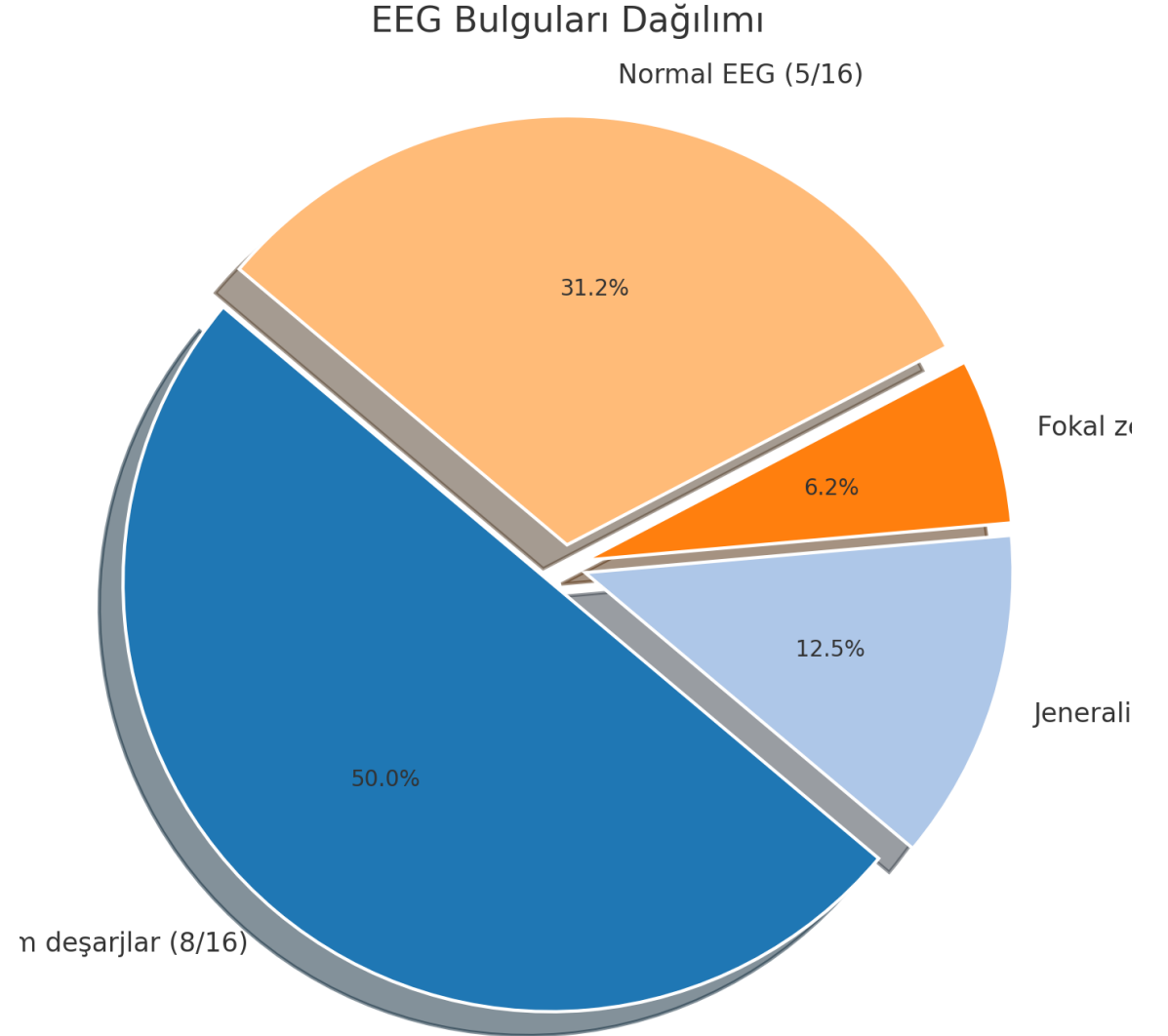
- Olguların %68,75'inde kişilik değişikliği, saldırganlık ve kendine zarar verme gibi psikiyatrik semptomlar,
- %56,25'inde fokal veya jeneralize konvülsiyonlar,
- %37,5'inde bellek ve hafıza bozukluklarını da içeren bilişsel disfonksiyon tespit edildi.
- Ayrıca, 5/16 olguda bilinç bozukluğu, 4/16 olguda hareket bozuklukları, 3/16 olguda ise konuşma bozuklukları başvuru semptomları arasında yer alıyordu.
- Bir olgumuz baş ağrısı ve kusma ile başvurmuştu.



EEG Bulguları

Başvuru sırasında çekilen EEG incelemelerinde:

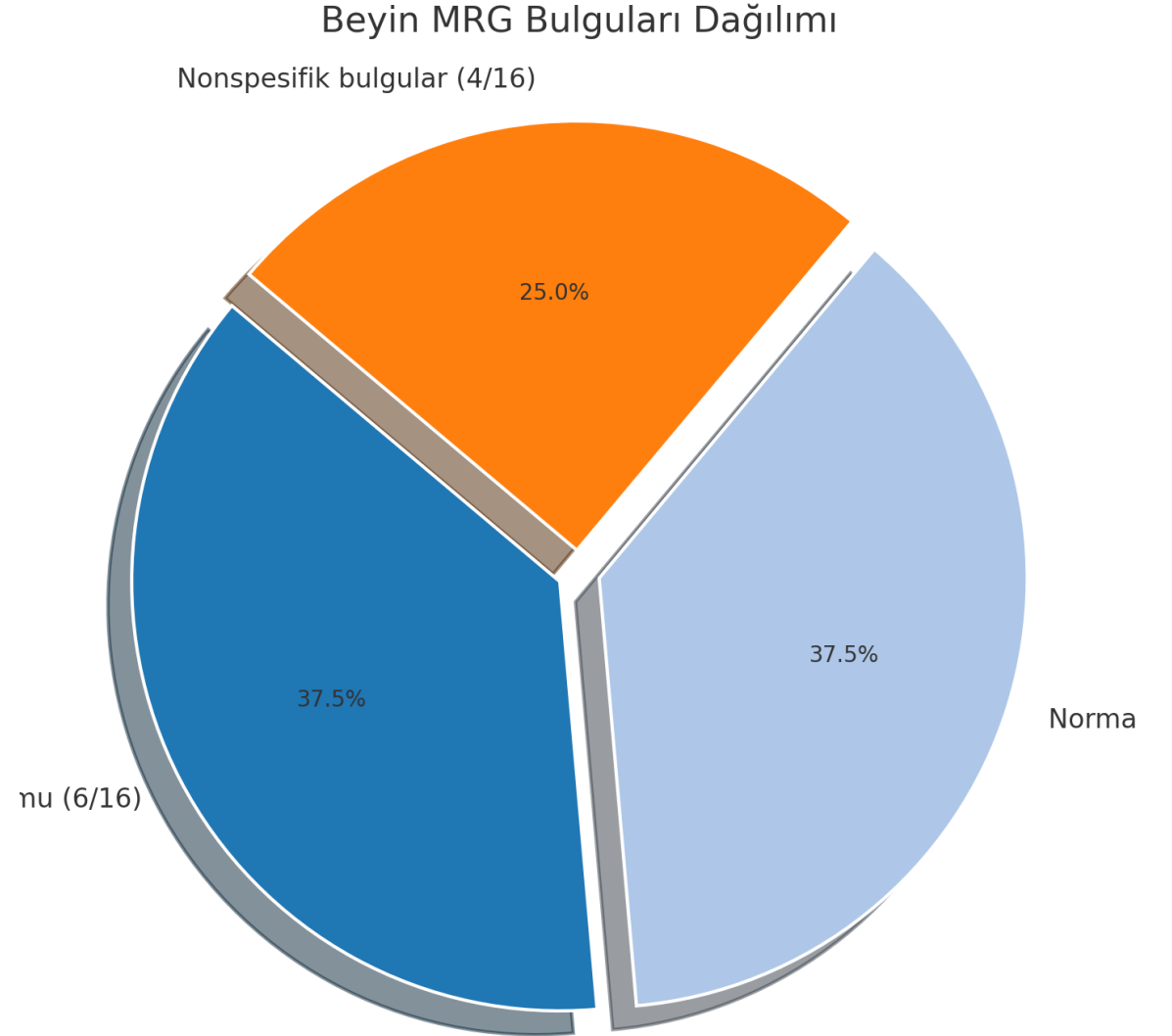
- %68,75 oranında (11/16) anormallik saptandı.
- 8/16 hastada epileptiform deşarjlar,
- 2/16 hastada jeneralize zemin aktivitesi yavaşlaması,
- 1/16 hastada ise fokal zemin yavaşlaması tespit edildi.



Görüntüleme Bulguları

Beyin MRG bulguları:

- Olguların %37,5'inde unilateral veya bilateral temporal lob tutulumu saptandı.
- 6/16 olgunun Beyin MRG'si normal olarak değerlendirildi.
- 4/16 olguda ise nonspesifik MRG bulguları mevcuttu.



Fonksiyonel değerlendirme:

Fonksiyonel değerlendirme:

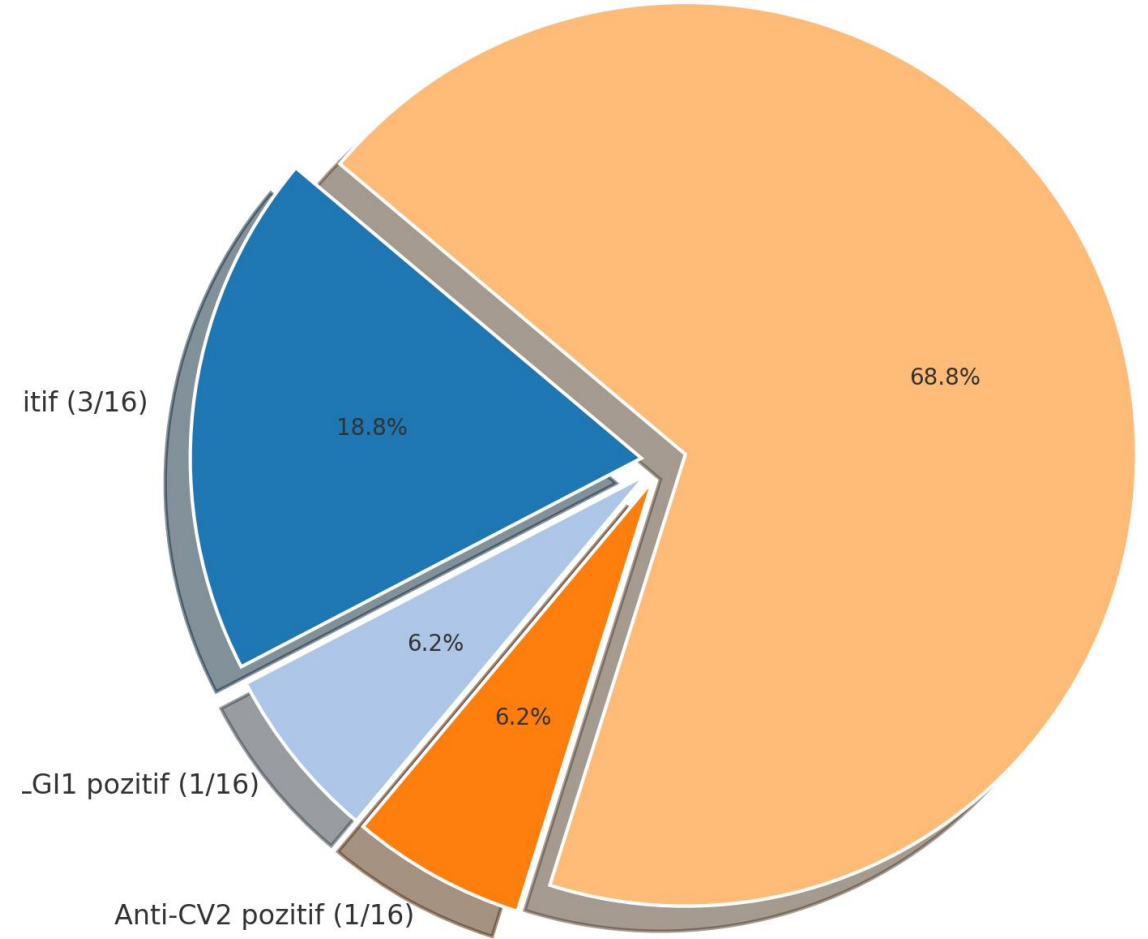
- Rankin skorlamasına göre yalnızca bir hastada ağır kriter bulunmazken, diğer tüm hastalarda en az bir ağır kriter mevcuttu.
- Hastalardaki ağır kriter sayısı ortalama $2 \pm 2,67$ olarak belirlendi. Modifiye Rankin skoru ise ortalama $3 \pm 1,28$ olarak kaydedildi.

Seroloji

Lomber ponksiyon sonuçları:

- Tüm olgulardan BOS örneği alındı.
- %31,25 oranında otoimmün antikor pozitifliği tespit edildi:
- 3/16 hastada anti-NMDA antikoru,
- 1/16 hastada anti-LGI1 antikoru,
- 1/16 hastada anti-CV2 antikoru pozitif bulundu.

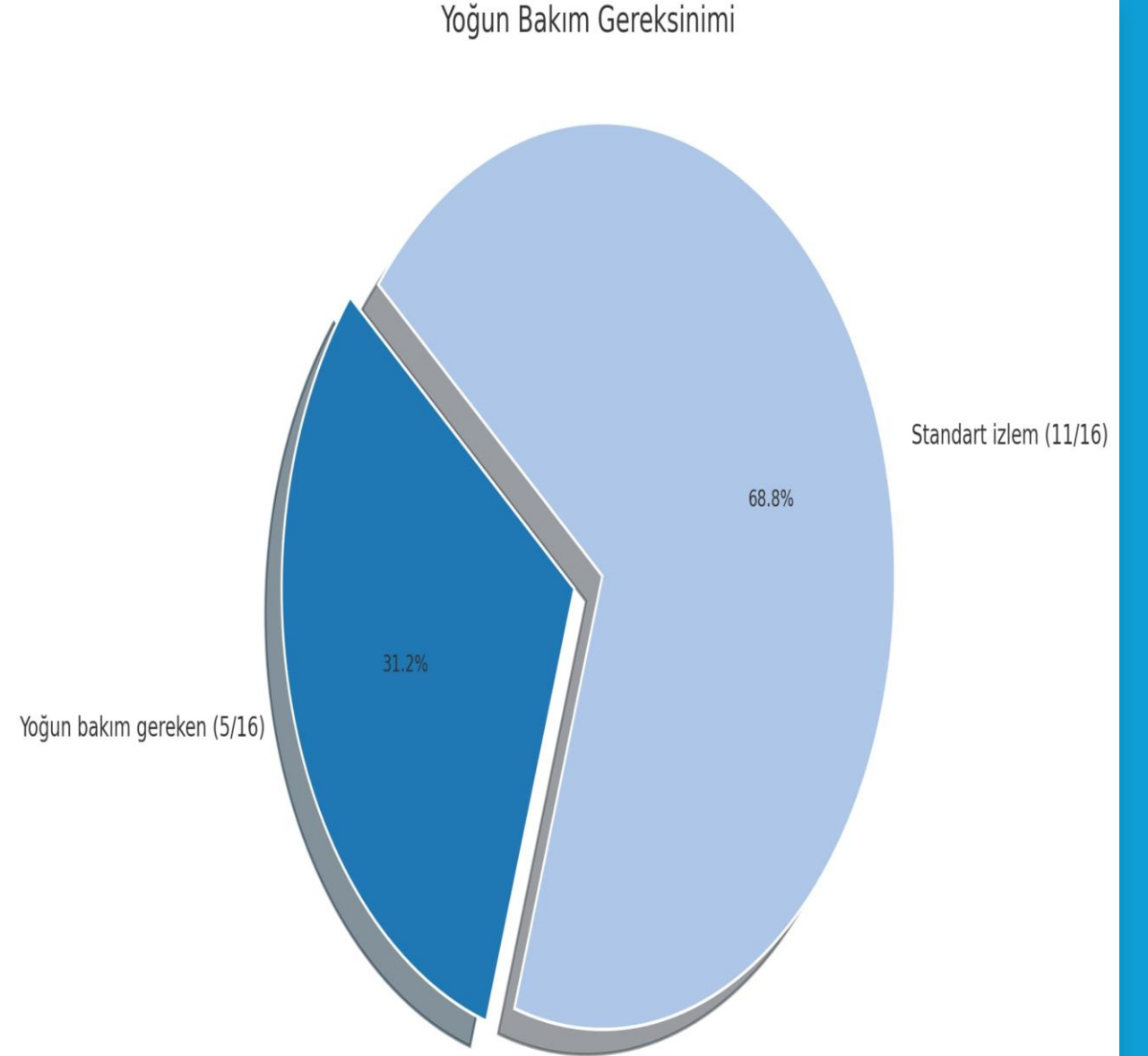
Lomber Ponksiyon Bulguları Dağılımı



Yoğun Bakım Gereksinimi

Yoğun bakım gereksinimi:

- 5/16 hastada başvuru anında yoğun bakım izlemi gerekiyordu.
- Bu hastalardan ikisine mekanik ventilasyon desteği sağlandı.

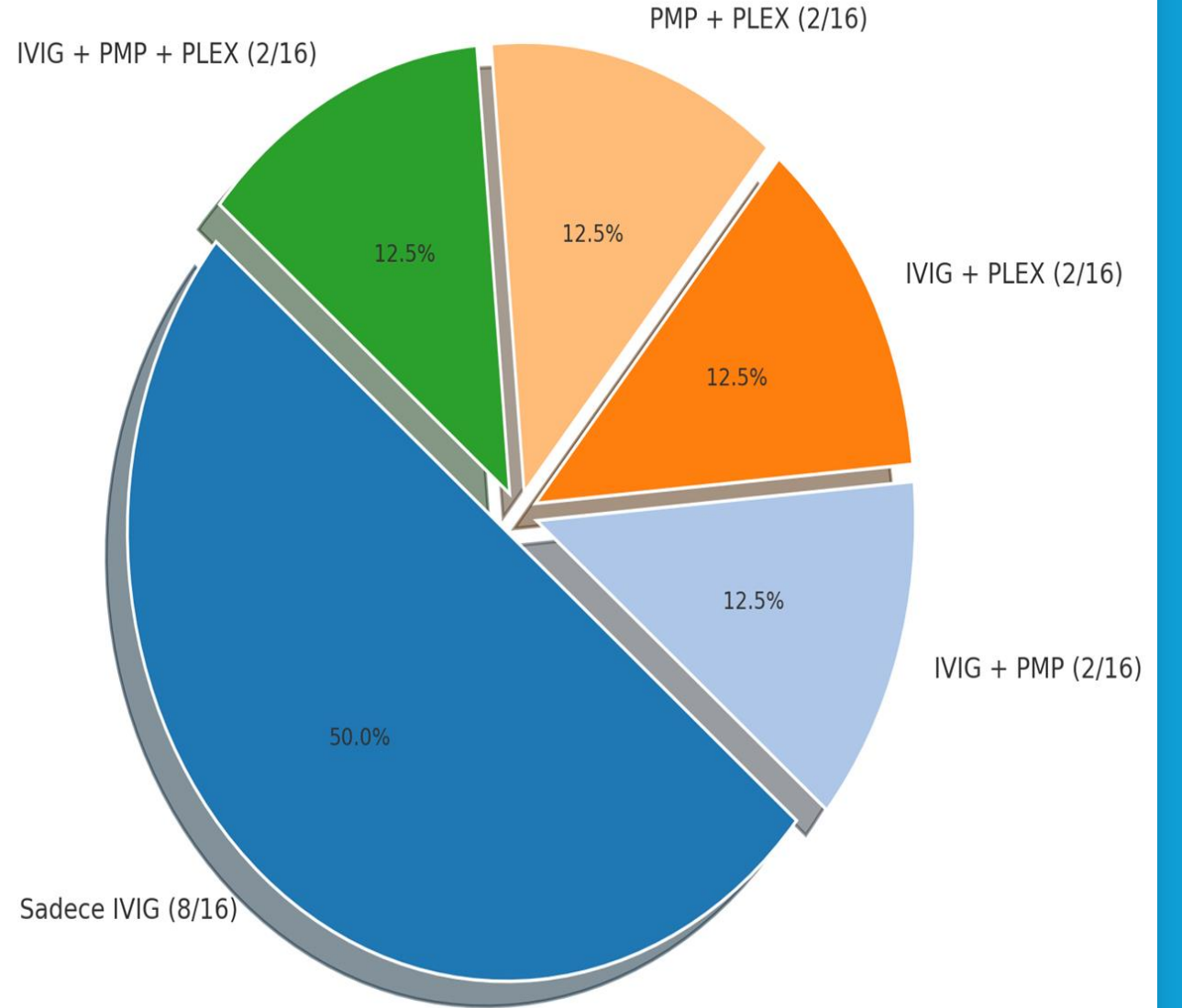


Tedavi

İmmünoterapi verilen hastalar:

- Tüm hastalarda otoimmün ensefalit şüphesiyle hızla birinci basamak immünoterapi başlandı.
- %50'si sadece IVIG aldı.
- %12,5'i IVIG + PMP kombinasyonu,
- %12,5'i IVIG + PLEX kombinasyonu,
- %12,5'i ise PMP + PLEX kombinasyon tedavileri aldı.
- 2 olguda IVIG + PMP + PLEX birlikte uygulandı.
- Hastaların %75'inde tedavi 6 ay boyunca IVIG idamesi ile tamamlandı.

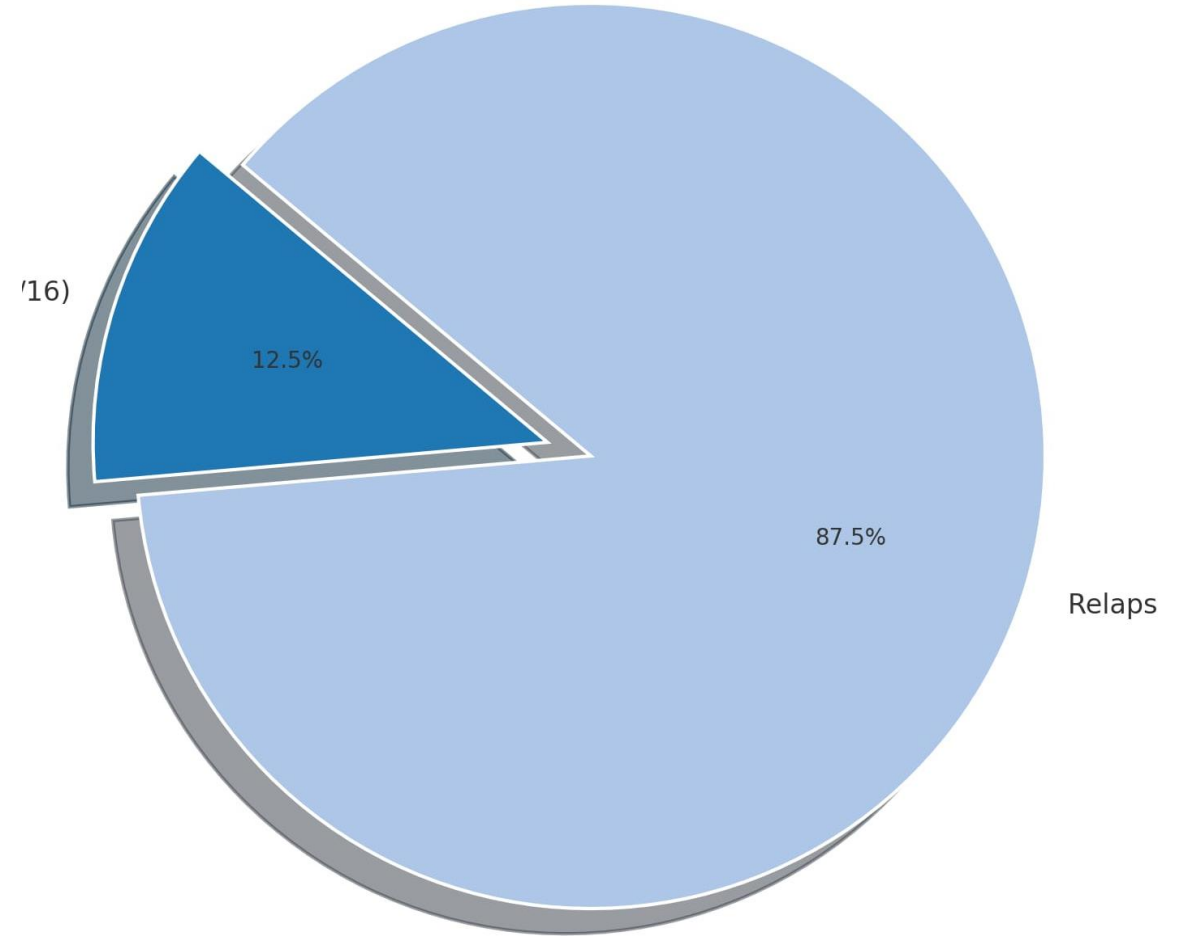
İmmün Tedavi Uygulamaları Dağılımı



Relaps ve Uzun Dönem Tedavi

Relaps ve ileri tedavi:

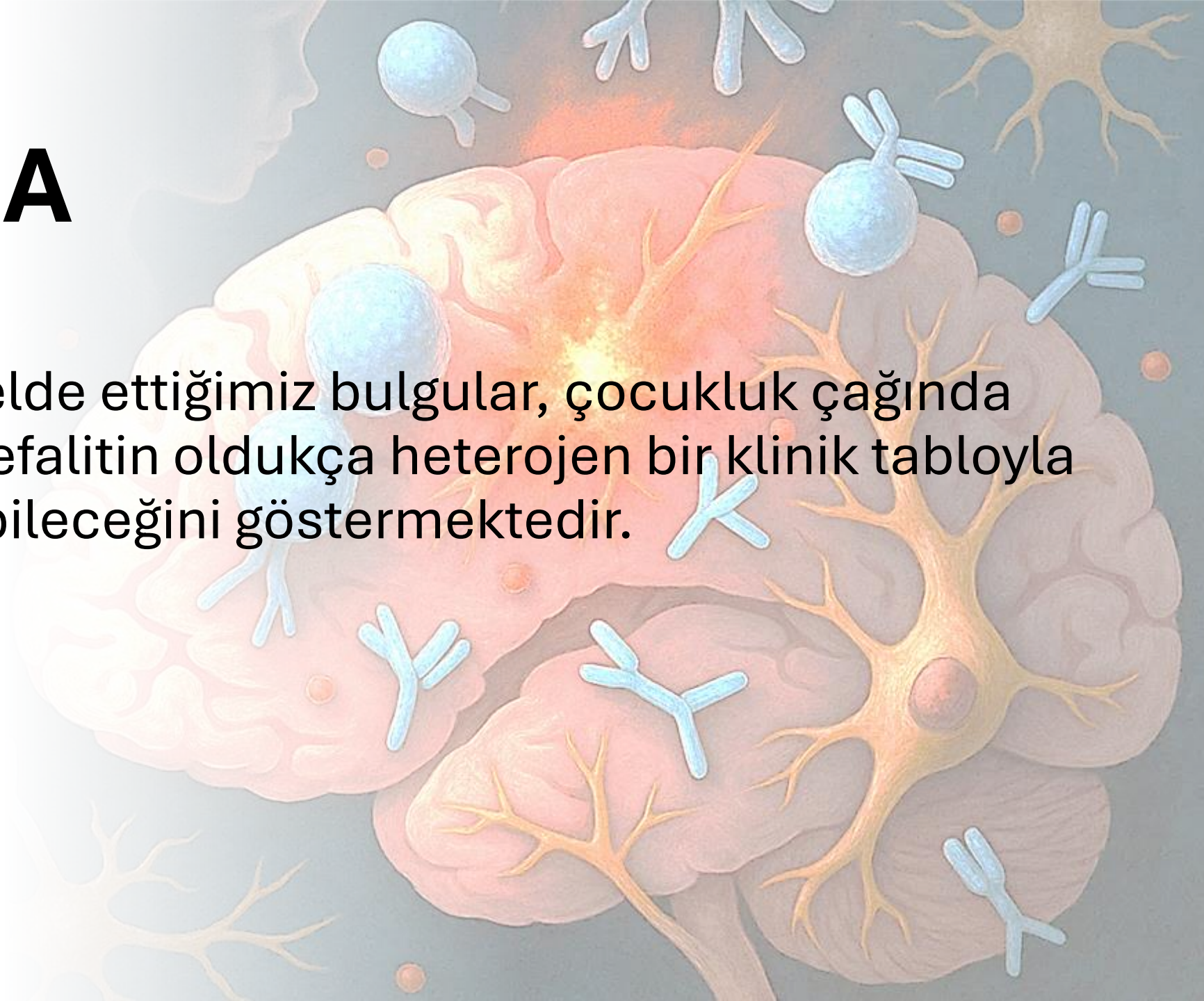
- Hastaların %25'inde relaps gelişti.
- Relaps gelişen iki olgudan birinde ikinci basamak immünoterapi olarak Rituksimab kullanıldı.
- Bu hasta, ilk kürden sonra semptomlarında dramatik düzelme gösterdi.
- 4 hafta boyunca haftalık 375 mg/m^2 Rituksimab uygulandı ve hasta tamamen iyileşti.
- Şu anda erişkin nöroloji takibinde semptomsuz seyretmektedir.
- Relaps gelişen diğer olgu takiplerini sürdüremediği için uzun dönem izlemi hakkında veri bulunmamaktadır.



- Relaps gelişimi ile verilen immünoterapiler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- Otoimmün antikor pozitifliği ile relaps gelişimi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- Relaps gelişimi ile hastalık şiddetini gösteren ağır kriter sayısı ve modifiye Rankin skoru arasında korelasyon gösterilemedi.
- Bir olgumuzda over teratomu saptandı ve over teratomu ile ilişkili NMDA reseptör ensefaliti tanısı aldı. Tümör rezeksiyonu sonrası semptom şiddetlenmesi üzerine IVIG, kortikosteroid ve plazmaferez tedavileri uygulandı.
- Anti-CV2 antikorları pozitif bulunan diğer olguda yapılan ayrıntılı onkolojik taramada malignite odak bulunamadı.

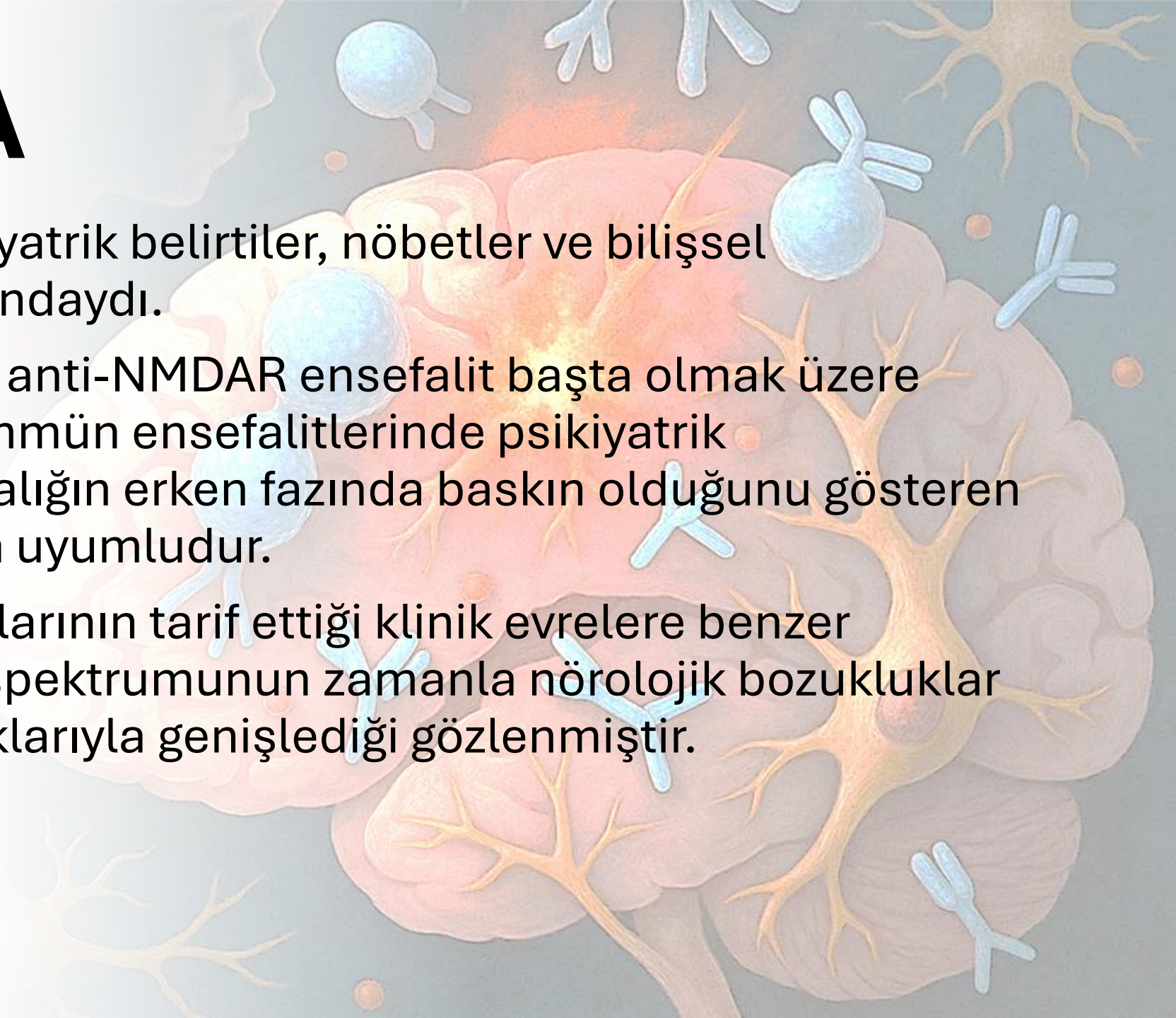
TARTIşMA

- Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular, çocukluk çağında otoimmün ensefalitin oldukça heterojen bir klinik tabloyla karşımıza çıkabileceğini göstermektedir.



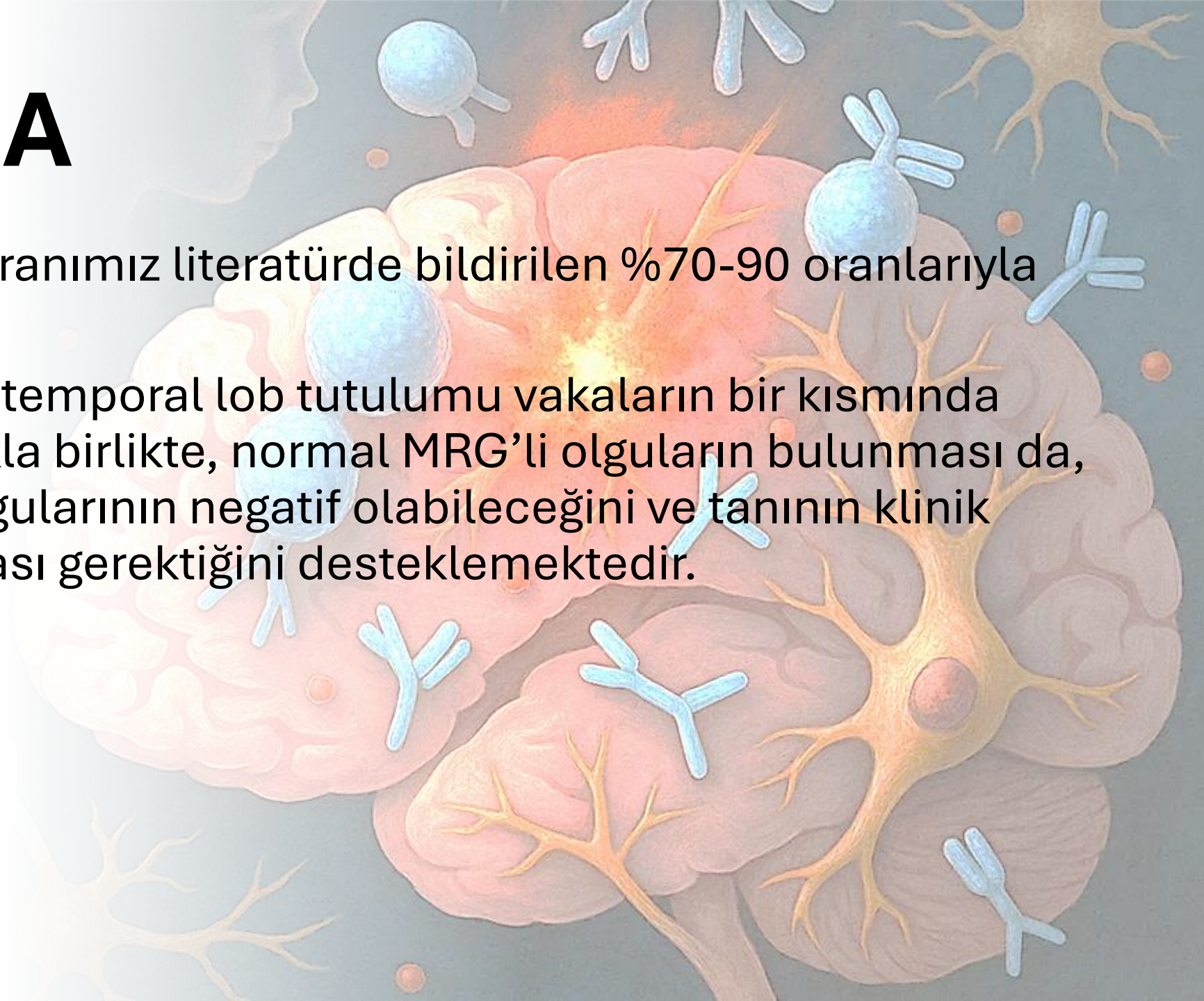
TARTIşMA

- Olgularımızda psikiyatrik belirtiler, nöbetler ve bilişsel disfonksiyon ön plandaydı.
- Bu durum, özellikle anti-NMDAR ensefalit başta olmak üzere çocukluk çağı otoimmün ensefalitlerinde psikiyatrik semptomların hastalığın erken fazında baskın olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur.
- Dalmau ve arkadaşlarının tarif ettiğı klinik evrelere benzer şekilde, semptom spektrumunun zamanla nörolojik bozukluklar ve hareket bozukluklarıyla genişlediğı gözlenmiştir.



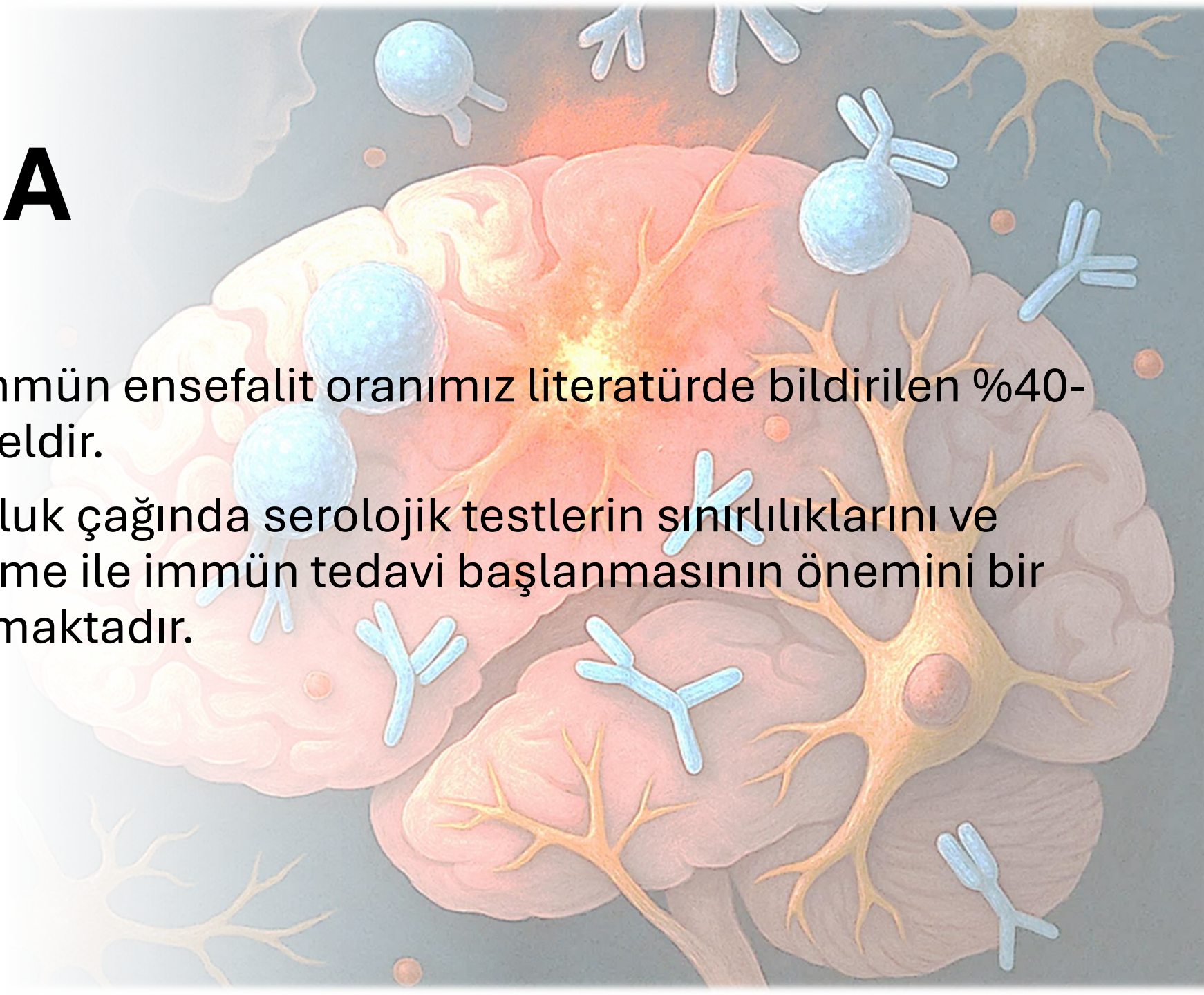
TARTIşMA

- EEG anormallik oranımız literatürde bildirilen %70-90 oranlarıyla uyumluydu.
- Beyin MRG'sinde temporal lob tutulumu vakaların bir kısmında saptanmış olmakla birlikte, normal MRG'li olguların bulunması da, görüntüleme bulgularının negatif olabileceğini ve tanının klinik öncelikli konulması gerektiğini desteklemektedir.



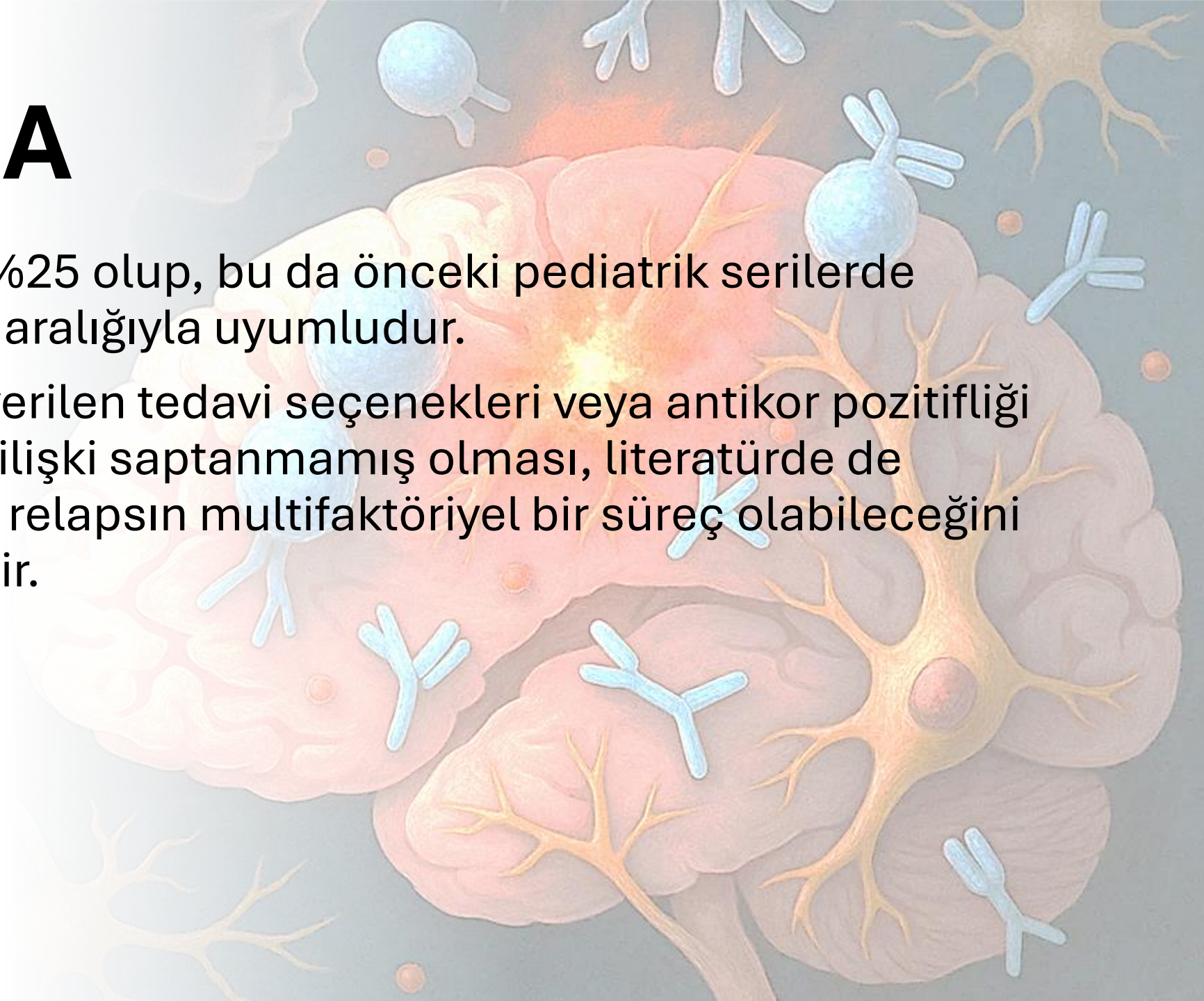
TARTIŞMA

- Seronegatif otoimmün ensefalit oranımız literatürde bildirilen %40-60 aralığına paraleldir.
- Bu durum, çocukluk çağında serolojik testlerin sınırlılıklarını ve klinik değerlendirme ile immün tedavi başlanmasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.



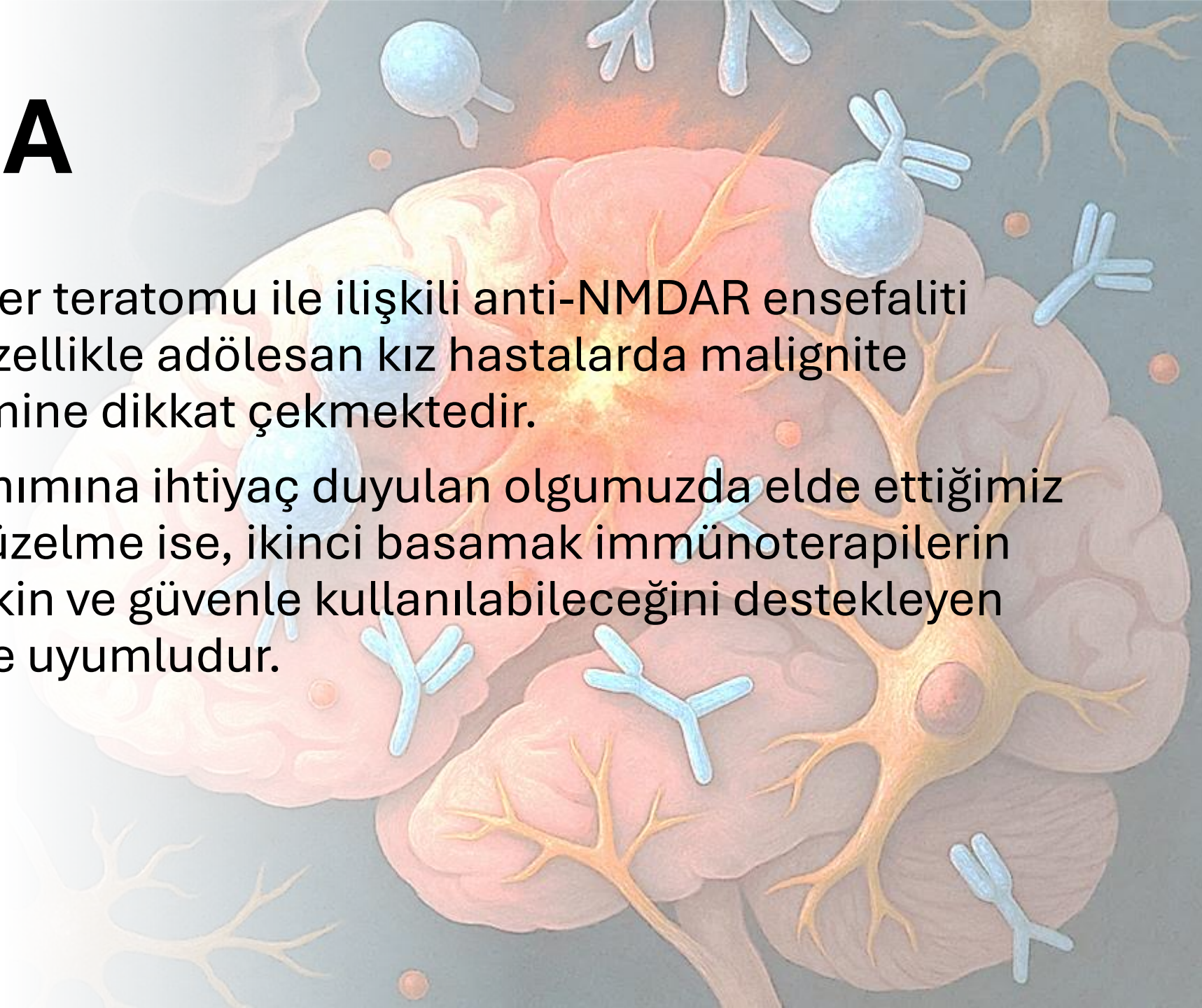
TARTIşMA

- Relaps oranımız %25 olup, bu da önceki pediatrik serilerde bildirilen %12-30 aralığıyla uyumludur.
- Ayrıca relaps ile verilen tedavi seçenekleri veya antikor pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, literatürde de tanımlandığı gibi, relapsın multifaktöriyel bir süreç olabileceğini düşündürmektedir.



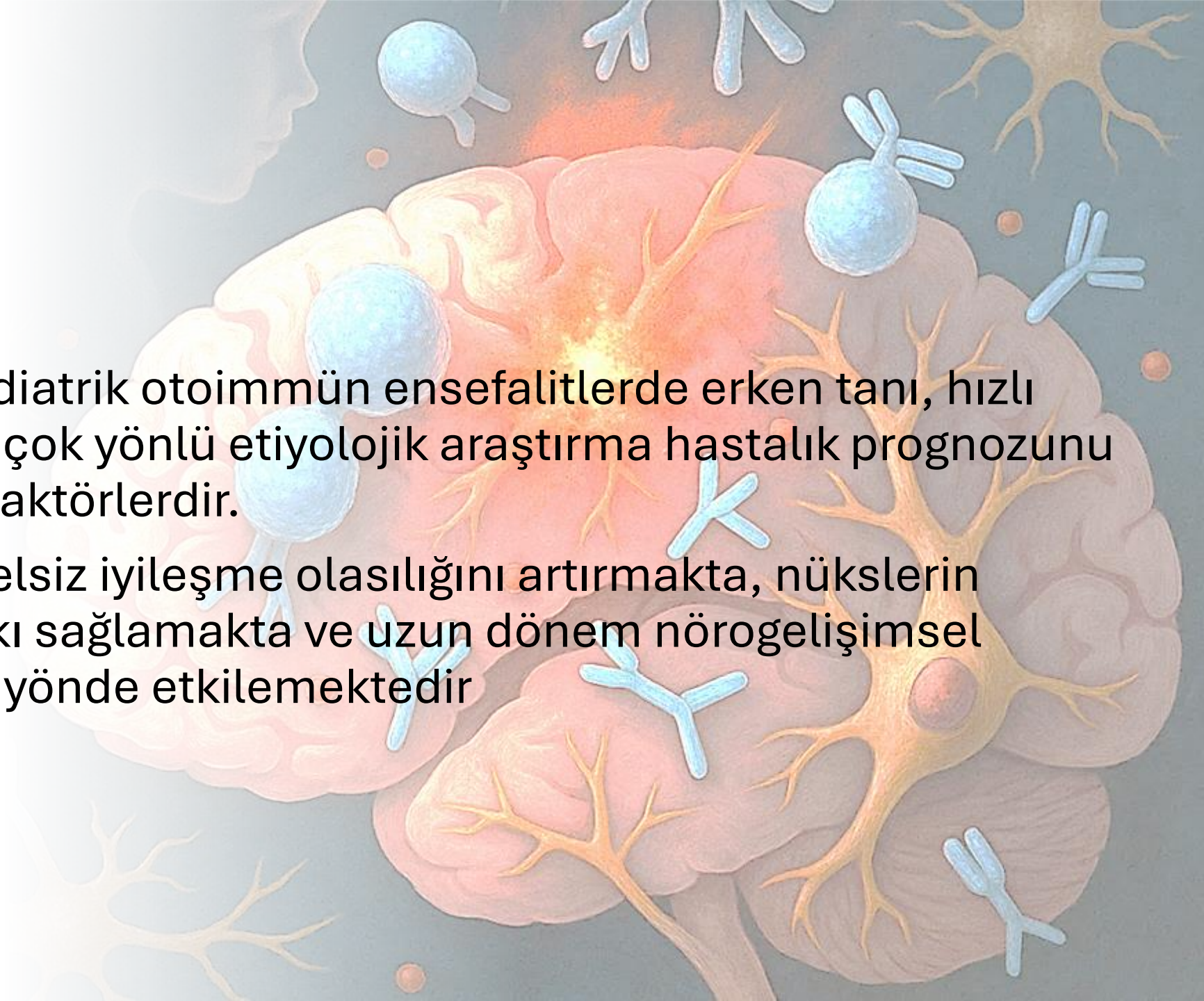
TARTIşMA

- Bir olgumuzda over teratomu ile ilişkili anti-NMDAR ensefaliti tanımlamamız, özellikle adölesan kız hastalarda malignite taramasının öneme dikkat çekmektedir.
- Rituksimab kullanımına ihtiyaç duyulan olgumuzda elde ettiğimiz dramatik klinik düzelme ise, ikinci basamak immünoterapilerin çocuklarda da etkin ve güvenle kullanılabileceğini destekleyen güncel literatür ile uyumludur.



SONUÇ

- Sonuç olarak, pediatrik otoimmün ensefalitlerde erken tanı, hızlı immünoterapi ve çok yönlü etiyolojik araştırma hastalık prognozunu belirleyen temel faktörlerdir.
- Bu yaklaşım, sekelsiz iyileşme olasılığını artırmakta, nükslerin önlenmesine katkı sağlamakta ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçları olumlu yönde etkilemektedir



**SABRINIZ
İÇİN
TEŞEKKÜR
EDERİM**

