

Epilepsi İle İlişkili Sistemik Otoimmün Hastalıklar

Autoimmune Diseases Associated with Epilepsy

Murat KÜRTÜNCÜ,¹ Burcu ALTUNRENDE,² Gülşen AKMAN DEMİR²



Dr. Murat KÜRTÜNCÜ

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Sistemik otoimmün hastalıkların seyrinde merkezi sinir sistemi (MSS) nadir olmayarak tutulmaktadır. Bu hastalıklar içinde sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, Behçet hastalığı gibi bağ dokusu hastalıkları, sarkoidoz, granümatöz anjit gibi granümatöz hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Çölyak hastalığı gibi otoimmün bağırsak hastalıkları, Hashimoto ve Graves hastalığı gibi tiroid hastalıkları vardır. Bu hastalıkların seyrinde MSS tutulumuna bağlı lezyonlara sekonder epileptik nöbetler izlenebileceği gibi SLE gibi hastalıklarda belirgin bir lezyon olmadan da epilepsi ortaya çıkabilmektedir. Bu derlemede sistemik otoimmün hastalıklarda izlenen nörolojik tutulum, epileptik olaylar temel alınarak özetlenmektedir.

Anahtar sözcükler: Behçet hastalığı; çölyak hastalığı; diabetes mellitus; epilepsi; granümatöz anjit; Hashimoto hastalığı; inflamatuvar bağırsak hastalıkları; romatoid artrit; sarkoidoz; sistemik lupus eritematozus; sistemik otoimmün hastalıklar; Sjögren sendromu.

Summary

Involvement of the central nervous system (CNS) during the course of systemic autoimmune diseases is not rare. Connective tissue disorders such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Behçet's disease; granulomatous disorders such as sarcoidosis, granulomatous angitis; autoimmune bowel disorders such as inflammatory bowel and Celiac diseases; thyroid disorders such as Hashimoto and Graves diseases are best examples of the autoimmune diseases in this category. Epileptic seizures may be observed in patients with and without any obvious lesions in these disorders. In this review, we will summarize patterns of neurological involvement in systemic autoimmune diseases associated with epilepsy.

Keywords: Behçet's disease; Celiac disease; diabetes mellitus; epilepsy; granulomatous angitis, Hashimoto disease; inflammatory bowel diseases; rheumatoid arthritis; sarcoidosis; systemic lupus erythematosus; systemic autoimmune diseases; Sjögren's syndrome.

Giriş

Son yıllarda otoimmünite ve epilepsi birlikteliği hakkında yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Otoimmün hastalıkların merkezi sinir sisteminde (MSS) oluşturduğu lezyonlara sekonder epileptik nöbetler kadar, başka otoimmün mekanizmaların da epilepsi eşiğini düşürdüğü görüşü yaygınlık kazanmaktadır. Bu mekanizmalar içinde en önemli sırayı anti-nöronal antikorlar almaktadır. Bu antikorların nöronal hasarla ortaya saçılan antijenlere karşı immün sistemin uyarılması veya otoimmüniteye yatkın bir bireyde immün uyarılma yelpazesinin genişlemesi zemininde ortaya çıktığı düşüncesi hakimiyet kazanmıştır. Anti-nöronal antikorlar dışında ortamda bulunan sitokin ve kemokinlerin de nöro-

nal hipereksitabiliteyi kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu derlemede en sık izlenen sistemik otoimmün hastalıkların seyrinde ortaya çıkan epilepsi tabloları özetlenmektedir.

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE) yaygın organ tutulumu ile giden, otoimmün bir hastalıktır. En sık deri ve eklem bulguları izlenen SLE'de esas morbidite renal, nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve oftalmolojik tutulum nedeni ile olmaktadır (Tablo 1).^[1] SLE sinir sisteminde beyin, omurilik, meninksler ve periferik sinir sisteminde hasar ortaya çıkarabilmektedir.



Tablo 1. Sistemik lupus eritematozusun tanı kriterleri. Amerikan Romatoloji Koleji'nden uyarlanmıştır (1997)^[1]

Aşağıdakilerden dördünün olması gereklidir
1. Malar rash
2. Diskoid lupus
3. Fotosensitivite
4. Oral veya nazofarengeal ülserler
5. İkidenden fazla eklemden nonerozif artrit
6. Serozit
7. Böbrek tutulumu
8. Nörolojik tutulum
9. Hematolojik tutulum
10. Anti-dsDNA, anti-Smith veya anti-fosfolipid antikor pozitifliği
11. ANA pozitifliği

Hastalığın merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumuna nöropsikiyatrik-SLE (NP-SLE) adı verilmektedir. Nöropsikiyatrik tutulum SLE tanı kriterleri içinde yer almaktadır. Amerikan Romatoloji Koleji ("American College of Rheumatology") tarafından SLE'de izlenen 19 nöropsikiyatrik belirti tanımlanmıştır (Tablo 2). Epileptik nöbetler de bu belirtilerden biridir.^[2]

SLE hastalarının %14-57'sinde MSS tutulumu izlenmektedir.^[3,4] Tutulumla ilgili bulgular da hastaların %77'sinde ilk iki yılda ortaya çıkmaktadır. Hastalarda izlenen en sık nörolojik yakınmalar baş ağrısı (%48) ve psikiyatrik belirtilerdir (%23). Bunları epileptik nöbetler ve serebrovasküler hastalıklar takip etmektedir.^[4]

SLE hastalarında 20'yi aşkın anti-nöronal antikor saptanmıştır.^[5] Bu antikorların pozitiflik oranı da nörolojik tutulumu olan hastalarda yaklaşık olarak 2/3 oranındadır. Bu oran nörolojik tutulumu olmayan SLE hastalarındaki orana göre 2 kat daha fazladır.^[6] Bu antikorlar içinde ön plana çıkarılan başında glutamaterjik sisteme karşı gelişen antikorlar gelmektedir. SLE hastalarının %14-35'inde anti-NMDA-NR2A/B antikorunun olduğu saptanmıştır.^[7-9] Hatta bu antikorların bazılarının anti-dsDNA ile çapraz reaksiyon gösterdiği de saptanmıştır.^[10] MSS'nin majör eksitator nörotransmitteri olan glutamatın, ortamda fazla miktarda bulunmasının eksitotoksikite ile hücre hasarına yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir. Anti-NMDA-NR2A/B antikorunun glutamaterjik reseptörlerden zengin olan hipokampal nöronlarda disfonksiyona neden olmasının altında yatan sebep bu olabilir. Hatta bu durum SLE hastalarında izlenen psikiyatrik sorunların kaynağı da olabilir.^[11]

Tablo 2. Sistemik lupus eritematozusta izlenen nöropsikiyatrik sendromlar^[2]

Merkezi sinir sistemi
Aseptik menenjit
Serebrovasküler hastalık
Demiyelinizan sendromlar
Baş ağrısı (migren ve benign intrakraniyal hipertansiyon)
Hareket bozuklukları (kore)
Epileptik nöbetler
Akut konfüzyonel durum
Miyelopati
Kaygı bozukluğu
Duygudurum bozukluğu
Psikoz
Periferik sinir sistemi
Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati (Guillain-Barre´ sendromu)
Otonom nöropati
Mononöropati veya mononöritis multipleks
Myastenia gravis
Kraniyal nöropati
Pleksopati
Polinöropati

Anti-NMDA dışında NP-SLE hastalarının %39'unda α -tübuline karşı antikor olduğu da gösterilmiştir. Bu oran nörolojik tutulumu olmayan hastalara göre 9 kat daha fazladır.^[12] Mikrotübülün proteinlerinin yapı taşı olan α -tübulin, hücre iskeletinin morfolojisini ve organellerin transportunda rol oynayan önemli proteinlerden biridir. Bu yapıya karşı gelişen antikorların patojen olup olmadığı henüz netlik kazanmamış olsa da, anti- α -tübulin antikorlarının nöronal disfonksiyona neden olma olasılıkları yüksektir.

Sekonder antifosfolipid sendromu nedenlerinin başında yer alan SLE'de anti-fosfolipid antikorlarının nörolojik tutulum ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur. Buna karşın halen anti-fosfolipid antikorları ile NP-SLE arasındaki ilişki net değildir. Bu konuda yapılan araştırmalar en azından, SLE hastalarında izlenen nörolojik tutulumdan sorumlu en önemli faktörün anti-fosfolipid antikorlarının olmadığını telkin etmektedir.^[13-15]

NP-SLE'de beyinde aseptik menenjit ve vaskülitte sekonder iskemik ve demiyelinizan lezyonlar izlenebilir. Lezyonlu hastalarda parenkimal irritasyon zemininde semptomatik epilepsi de ortaya çıkabilmektedir. Bunların yanı sıra MSS'de

lezyon olmadan da nöropsikiyatrik bulgular ve epileptik nöbetler de ortaya çıkabilmektedir.^[16]

SLE hastalarında epileptik nöbetler hastaların %6,7-14,4'ünde, özellikle hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkmaktadır.^[17-19] Nadir olmayarak nöbetler hastalığın ilk bulgusu da olabilmektedir.^[2,20] Tayvan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde kayıtlı 32.301 hastalık bir seride epilepsi insidansının 9,1:10.000 hasta yılı olduğu saptanmıştır. SLE'nin kendi başına epilepsi insidansını 2,9 kat arttırdığı ve bu artışın da genellikle genç nüfusta daha belirgin olduğu ortaya konmuştur.^[21]

SLE Uluslararası Ortak Çalışma Klinikleri ("The Systemic Lupus International Collaborating Clinics") tarafından yapılan, 30 merkezin dahil edildiği 1.631 SLE hastalık bir çalışmada, epileptik nöbet geçiren hasta oranının %4,6 olduğu bildirilmiştir.^[22] Çalışmada kaydedilen nöbetlerin %66'sı jeneralize %44'ü ise parsiyel nöbet şeklindedir. Hastaların çoğu ilk nöbetlerini hastalığın ilk yıllarında geçirmişlerdir. Sistemik antikorların hiçbiri ile epilepsi arasında bir ilişki olmadığından saptanması ve tek başına anti-malarial ilaç kullanan hastalarda nöbet sıklığının daha az olması dikkat çekicidir. Ayrıca çalışmada hastaların sadece %21'inde rekürrens izlenmiştir. Kadınlarda, düşük eğitilmiş ve genç yaşta hastalarda rekürrens oranı da daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın yaşın epileptik nöbetlerin ortaya çıkışı ile ilgisi bulunmamaktadır.^[23]

142 hastalık başka bir çalışmada hastaların %77'inin tonik-klonik, %12'sinin kompleks parsiyel, %7'sinin basit parsiyel, %4'ünün sekonder tonik-klonik nöbet geçirdiği bildirilmiştir.^[24] Rekürrens oranı %43-53'tür^[24,25] ve bu durumun serebrovasküler hastalığı olan veya parsiyel nöbetli hastalarda daha sık olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca rekürrens izlenen hastaların %85'inin ikinci nöbetleri ilk yıl içinde gerçekleşmektedir.

Bir başka çalışmada hastaların yarısında inmeye bağlı semptomatik epilepsi, yarısında da mezial temporal lob epilepsisinin olduğu bildirilmiştir. Mezial temporal lob epilepsisi olan hastaların yarısında da mezial temporal skleroz olduğu saptanmıştır.^[26] Bu hastalarda nöbetler valproat ile yeterli düzeyde kontrol altına alınamamış, ve bir hastaya da amigdalohippokampektomi cerrahisi uygulanmıştır.

Epileptik NP-SLE'li hastaların çoğunda elektroensefalografi (EEG) normaldir. EEG'si bozuk hastalarda da sıklıkla asimet-

rik serebral aktivite, yaygın organizasyon bozukluğu gibi nonspesifik bulgular izlenmektedir.^[23] İlginç olarak, anti-fosfolipid antikor pozitif olan hastaların EEG'lerinde bir patoloji bulunma olasılığı da daha yüksektir.^[27]

Nöropsikiyatrik-SLE seyriinde epileptik nöbetlerin izlenmesinin dışında antiepileptiklerin de lupus benzeri tablolara neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu ilaçlar içinde karbamazepin, difenilhidantoin, etosüksimid ve pirimidon en iyi bilinenleridir.^[28-30] Bunlar dışında nadir olmakla birlikte valproat, zonisamid ve lamotrijin ile NP-SLE gelişen vaka bildirimleri de mevcuttur.^[31-33] İlaçlara bağlı lupusta her ne kadar ANA pozitifliği sık olsa da, anti-DNA antikorlarının varlığı nadirdir. İlaçların hangi mekanizma ile otoimmün yanıtı başlattığı açık olmasa da epigenetik mekanizmaların ortaya çıkardığı değişikliklerin bu süreci başlatabileceğine dair hipotezler mevcuttur. Örneğin valproat uzun zamandan beri çok iyi bilinen bir histon deasetilaz inhibitörüdür. Bu enzimin inhibisyonunun histonlarda modifikasyon yaparak progenitor genlerin aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir.^[34]

Ayrıca valproat %80 oranında proteinlere bağlanmaktadır. Renal tutulumu olan SLE hastalarında hipoalbuminemi nedeni ile serbest valproat düzeyi hızlıca yükselebilmektedir. Bu nedenle, zaten terapötik aralığı dar bir ilaç olan valproatın renal tutulumu olan hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir.^[35]

NP-SLE hastalarının tedavisinde yüksek doz metilprednizolon uygulanmaktadır. Bu tedavi ile remisyona sokulan hastalarda relapsların engellenmesi için immünsüpresan tedavilere geçilmelidir. Bu tedaviler içinde en sık kullanılan siklofosfamiddir. Bu tedavi aylık pulse tedaviler şeklinde verilmektedir. Her ne kadar kullanılan dozda genelgeçer bir anlaşma olmasa da, kliniğimizde aylık 1000 mg'lık doz rapelleri şeklinde, hastanın klinik yanıtına göre 6-12 aylık kürler uygulanmaktadır. Siklofosfamid tedavisi sonrasında da hastaların bir oral immünsüpresan tedavi altında tutulması gereklidir. Bu tedaviler içinde de en sık olarak kullanılan ilaçlar azatioprin ve mikofenolat mofetildir. Nörolojik tutulumlu SLE hastaları için her ne kadar immünsüpresan tedavi süresi net olmasa da sık olarak uygulanan süre en az 5 yıldır. Son yıllarda SLE tedavisinde rituksimabın da etkin olduğunu gösteren vaka bildirimleri vardır.^[36]

Nöropsikiyatrik-SLE hastalarında epilepsinin prognozunun iyi olduğu, çoğu zaman uzun süreli antiepileptik tedaviye

ihtiyaç duyulmadığı söylenebilir.^[22] Ayrıca epileptik hastaların sadece %24'ünde politerapi gerekmektedir.^[29] Buna karşın nadir olmakla birlikte status epileptikus gibi ağır tabloların da ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.^[37,38]

Anti-Fosfolipid Sendromu

Antifosfolipid sendromu (APS) arteriyel ve venöz trombozların izlendiği otoimmün bir hastalıktır. Hastalık tanısı için trombotik olaylar veya gebelik komplikasyonuna eşlik eden hastalığa spesifik antikorların varlığı gereklidir. Bu antikorlar içinde anti-fosfolipid (aPL), antikardiolipin veya anti- β 2 glikoprotein-I antikorları vardır.

APS primer veya sekonder nedenlerle ortaya çıkabilmektedir (Tablo 3).^[39] Avrupa fosfolipid projesinde 1000 hastanın %53'ünün primer APS, %36'sının SLE'ye sekonder, %11'inin başka hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[40] Hastaların çoğunda trombotik olaylar hastalığın ilk yılı içinde ortaya çıkmaktadır. En sık izlenen hastalık inme, geçici iskemik atak, derin ven trombozu ve pulmoner embolidir. Ayrıca hastalarda epilepsi, migren, kore, depresyon, psikoz, demans, Guillain-Barré sendromu, transvers miyelit, multipl skleroz (MS) benzeri beyin lezyonları, polinöropati, idiopatik intrakranyal hipertansiyon, sensorinöral işitme kaybı, Sneddon sendromu, livedo retikülaris, trombositopeni, deri ülserleri, amorosis fugaks, retinal arter ve ven trombozu, miyokard enfarktüsü, kalp kapak vejetasyonları, ve otoimmün hemolitik anemi izlenebilmektedir.^[39,41-43] Hastaların 10 yıllık sağkalım oranı %91'dir. Her ne kadar APS sinsi seyretse de nadiren çoklu organ yetmezliği şeklinde katastrofik seyreden vakalar da bildirilmiştir.

APS'de ortaya çıkan birçok nörolojik belirtiyi sadece trombotik olaylarla açıklamak mümkün değildir.^[43] Antifosfolipid antikorları (aPL) ve anti-kardiolipin antikorları nöral dokuya bağlanmaktadır.^[44,45] Ayrıca aPL'nin glutamaterjik serebellar granüler hücrelerin aktivitesini NMDA glutamat reseptörlerini fazla aktive ederek bozduğu da gösterilmiştir.^[46] Bunlar dışında aPL ATP'ye bağlanıp nöronal disfonksiyon ve GABA inhibisyonuna da neden olmaktadır.^[47,48] Bu mekanizmalar hastalık seyrinde ortaya çıkan epilepsinin patogenezinde rol oynayabilir.

Epileptik nöbetler hastaların %7.0-13.8'inde görülmektedir.^[40,49] Bu hastaların da yarısı ilk yılda ortaya çıkmaktadır. APS'de nöbetler parsiyel veya jeneralize olabilmektedir.^[50] Ayrıca epilepsi SLE'ye sekonder gelişen APS'de primer

Tablo 3. Antifosfolipid sendromunun nedenleri^[39]

Sistemik hastalıklar
Sistemik lupus eritematozus
Lupus benzeri sendromlar
Sneddon sendromu
Behçet hastalığı
Sjögren
Psöriasis
Romatoid artrit
Temporal artrit
Skleroderma
Enfeksiyonlar
HIV, HCV, EBV, CMV, HSV, Parovovirüs B19, Lyme, lepra, sifilis, aşı sonrası
Tümörler
Timoma, kronik lenfositik lösemi, Waldenström hastalığı
İlaçlar
Prokainamid, fenotiazinler, kinin, oral kontraseptifler, anti-TNF ajanlar

HIV: Human immunodeficiency virus; HCV: Hepatit C virusu; EBV: Epstein-Barr virusu; HSV: Herpes simpleks virusu.

APS'ye göre yaklaşık olarak 2 kat daha sık izlenmektedir.^[51] Epilepsisi olan APS'lerde vasküler olaylar, trombositopeni, livedo retikülaris ve valvüler kalp hastalığı da epilepsisi olmayan APS'li hastalara göre daha sıktır.^[51]

Antifosfolipid sendromu ile ilişkili epilepside anti-epileptik seçiminde antikoagülanlar ile etkileşmeyecek bir tedavinin seçilmesi uygundur. Bu nedenle levetirasetam iyi bir alternatif olabilir.^[52]

APS her ne kadar otoimmün bir hastalık olsa da immünoterapinin işe yaradığını gösteren bir çalışma yoktur. Bu nedenle hastalarda immünoterapi rutin olarak önerilmemektedir. Serebrovasküler hastalık (SVH) izlenen APS hastalarında önerilen tedavi uzun süreli antikoagülan tedavidir. Serebrovasküler hastalık izlenmemiş hastalarda ise aspirin tedavisi warfarin tedavisi kadar inme profilaksisi sağlamaktadır.^[43,53]

Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu (SS) tükürük ve gözyaşı bezlerinin lenfositik infiltrasyonunun izlendiği otoimmün bir hastalıktır. SS'nin sıklığı 0.1-0.6 düzeyindedir ve romatoid artrit (RA) sonra toplumdaki en sık otoimmün hastalıktır. Kadın/erkek oranı 9'dur ve genellikle 4.-5. dekadlarda ortaya çıkmaktadır.^[54] Sjögren sendromu primer veya sekonder olarak, başka

hastalıkların seyrinde ortaya çıkabilir. Tanısında 2002'de yayınlanmış olan Amerika-Avrupa ortak tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 4).^[55]

SS'nin seyrinde anti-SSa (Ro), anti-SSb (La), ANA ve monoklonal IgMκ immünooglobülin kriyoglobulinleri izlenmektedir. Anti-SSa ve Anti-SSb antikoru yaklaşık olarak hastaların yarısında pozitifdir.^[56] Hastalık için anti-SSb anti-SSa'ya göre daha spesifiktir.^[57] Buna karşın anti-SSa'ya sahip hastaların nörolojik olarak klinikleri de daha ağır seyretmektedir.^[58]

Primer SS hastalarının %15-28'inde nörolojik tutulum izlenmektedir. Nörolojik bulgular hastaların %25-81'inde sistemik yakınmalardan önce ortaya çıkmaktadır.^[59,60] En sık nörolojik bulgu ise periferik nöropatidir. Bu da özellikle duysal polinöropati veya ince lif nöropatisi şeklinde olmaktadır. Hastalık seyrinde ayrıca parkinsonizm, epilepsi, nöromiyelitis optika (NMO), aseptik menenjit, kranyal nöropatiler ve miyelit de bildirilmiştir.^[57,61] Bu hastalıklar içinde ilginç olarak primer SS ile NMO hastalığının birlikteliğini gösteren yayınlar her geçen yıl artmaktadır. Patofizyolojisinde aquaporin-4'e karşı antikoruroların rol oynadığı NMO ile SS'nin koincidansının yüksek olmasının nedeni, tükürük bezlerinde fazla miktarda bulunan aquaporin-5 ile çapraz reaksiyon olabilir.^[62]

Primer SS hastalarında epileptik nöbetler oldukça nadirdir (%3-7).^[63,64] Epileptik nöbetler genellikle sicca semptomla-

Tablo 4. Sjögren Sendromu (SS) Amerika-Avrupa ortak tanı kriterleri 2002^[55]

Primer SS

1. Aşağıdaki 6 maddeden 4'ünün ve histopatoloji veya serolojinin pozitif bulunması
2. Objektif kriterden 3'ünün pozitif olması

Sekonder SS

Potansiyel olarak SS'ye neden olabilen bir hastalığın varlığında 1. veya 2. maddelerden biri ve 3., 4. ve 5. maddelerden ikisinin olması

Subjektif kriterler

1. Oküler semptomlar
2. Oral semptomlar

Objektif kriterler

3. Oküler belirtiler (pozitif Schirmer veya diğer göz kuruluk skor yüksekliği)
4. Pozitif histopatoloji
5. Pozitif siyalografi, tükürük bezi sintigrafisi veya miktar olarak azalmış tükürük sıvısı
6. Pozitif Ro (SSa) veya La (SSb)

rından önce başlamaktadır^[60] ve kompleks parsiyel nöbetler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların hemen hepsinin beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) lezyon izlenmektedir. Aslında SS hastalarının %48-80'inin beyin MRG'sinde ak madde lezyonları izlenmektedir. Bu durum yaş ile uyumlu sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksektir.^[65,66] Bu nedenle epileptik nöbetler gerçekte lezyonlara sekonder gelişmiyor olabilir.

SS ile epilepsi ilişkisini vurgulayan literatür oldukça yetersizdir. Beyin lezyonu olmayan epileptik hastalarda SS'nin araştırılmasının yersiz olduğu söylenebilir. Yayınlanan az sayıdaki hastadan çıkarılabilecek ortak görüş epileptik SS hastalarının genel olarak iyi seyrettiği yönündedir.

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı başlıca oral aft, üveit, genital ülserler ve cilt lezyonları ile karakterize, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi bilinmemekle beraber, oto-inflamatuvar bir hastalık olabileceği düşünülmektedir.^[67] Büyük serilerde Behçet hastalarının %5-10'unda nörolojik tutulum görülebileceği gösterilmiştir. Nörolojik tutulumu olan olguların dörtte üçünde parenkimal nöro-Behçet olarak adlandırdığımız beyinsapı-diensefalik lezyonlar görülmektedir. Geri kalanın büyük bir kısmında dural sinüs trombozu, çok daha seyrek olarak da arteriyel MSS tutulumu veya aseptik menenjit gibi tablolar görülebilmektedir.^[68] Parenkimal nöro-Behçet hastalarında tipik olarak beyinsapı-diensefalik-bazal ganglia bölgesi lezyonları görülür; kortikal lezyonlar son derece nadirdir.^[69]

Nöro-Behçet seyrinde epileptik nöbetler çok seyrek olarak görülür. İkiyüzyirmiüç nöro-Behçet hastasından oluşan bir seride 10 hastada epileptik nöbetler gözlenmiş, bunların sadece 5'i (%2,2) nöro-Behçet hastalığı ile doğrudan ilişkilendirilebilmiştir; geri kalan 5 hastada idiyopatik epilepsi veya metabolik nedenlerle tetiklenen epileptik nöbetler gözlenmiştir. Nöro-Behçet hastalığı seyrinde epileptik nöbetlerin bu denli seyrek görülmesinin önemli bir nedeninin gerek klinik, gerek radyolojik, gerekse histopatolojik olarak korteks tutulumunun çok geri planda olması olduğu düşünülmektedir. Ancak, ilginç olarak nöro-Behçet ile ilişkili nöbetlerin daha yüksek bir mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır; bu 5 hastadan 4'ü nöbetlerin ortaya çıkmasından sonra 1-5 yıl içinde kaybedilmiştir.^[70]

Dural sinüs trombozlu Behçet hastalarında da epileptik nöbetler çok seyrek görülmektedir. Behçet hastalığına bağ-

lı dural sinüs trombozu olguları ile diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozu olgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, birinci grupta 36 olgudan sadece birinde (%3) epileptik nöbetler görülürken, diğer grupta bu oran %50 bulunmuştur.^[71] Bunun nedeni Behçet hastalığına bağlı sinüs trombozunda venöz enfarktın çok seyrek görülmesi olabilir. Farklı toplumlardan nöro-Behçet hastalarında %17-20 gibi daha yüksek epileptik nöbet oranları da bildirilmiştir.^[72] Nöro-Behçet hastalarında bir alt gruba özellikle dikkat çekmek gerekir; siklosporin kullanan hastalarda parenkimal nörolojik tutulumun tetiklenebileceği bilinmektedir. Siklosporin kullanımına bağlı gelişen parenkimal nöro-Behçet tablosunda siklosporin toksisitesindeki benzer şekilde kortikal lezyonlar ve yaklaşık %30'unda epileptik nöbetler görülebilmektedir; ancak bu hastalarda tipik beyinsapı lezyonları da bulunmaktadır.^[72,73] Bunlardan dolayı, parenkimal nöro-Behçet hastalarında siklosporin kullanılması önerilmemektedir.

Nöro-Behçet hastalığı tedavisinde yüksek doz iv. steroid ile birlikte uzun süreli oral steroidler ve immünsüpresan tedaviler kullanılmaktadır.^[74] Ayrıca refrakter hastalarda interferon alfa, anti-tümör nekroz faktör tedaviler, anti-interlökin 1 gibi seçenekler kullanılabilir. Hastalık seyri esnasında epileptik nöbet geçiren olgularda nöbet tipine göre seçilen antiepileptikler kullanılabilir. Behçet hastalarında çoklu ilaç kullanımı sık görüldüğünden, mümkün olduğunca ilaç etkileşimi düşük tedaviler tercih edilmelidir.

Sarkoidoz

Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen multisistemik nonkazeifiye granulomlarla seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. Ön planda akciğerleri etkiler; ancak, farklı organ tutulumları da olabilir. Olguların yaklaşık %5-15'inde sinir sistemi de etkilenbilir ve bu durum nöro-sarkoidoz olarak adlandırılmaktadır;^[75] otopsi serilerinde bu oran %25'leri bulabilir. Akciğer tutulumu olmaksızın sadece sinir sisteminde sarkoidoz görülmesi %1 oranında söz konusudur.^[76] Buna karşın, nöro-sarkoidoz olgularının yaklaşık %50'sinde ön planda nörolojik tutulum görülmektedir.^[72] Sarkoidoz tanısı genellikle histopatolojik doğrulamaya dayanmaktadır; bunun yapılmadığı durumlarda tanı güçlükleri ile karşılaşılabilir. Zajicek ve ark. nöro-sarkoidoz için tanı kriterleri önermiştir. Buna göre, kesin nöro-sarkoidoz diyebilmek için sarkoidozla uyumlu klinik bulguların olması, diğer olasılıkların dışlanması ve sinir sistemi tutulumuna dair histopatolojik kanıt

gerekmektedir. Sarkoidozla uyumlu klinik bulguların olması, inflamatuvar sinir sistemi hastalığına dair laboratuvar kanıtların varlığı, ancak sinir sistemi dışına dair histopatolojik kanıt varsa olası nöro-sarkoidozdan, yukarıdaki kriterlerin tamamlanmadığı durumlarda muhtemel nöro-sarkoidozdan sözedilebilir.^[75]

Sarkoidozda MSS, periferik sinir sistemi ve kaslar tutulabilir; hastalar tutulum bölgesine göre farklı klinik tablolarla karşımıza gelmektedir. En sık görülen bulgular arasında sırasıyla multipl kranyal nöropatiler, tümör benzeri granümatöz lezyonlar, aseptik menenjit ve hipotalamo-hipofizer aksın etkilenmesi sonucu ortaya çıkan endokrin bozukluklar yer almaktadır. Hastalık seyri içinde obstrüktif hidrosefali, poliradikülopati ve farklı tiplerde polinöropati veya miyopati de gelişebilir. Epileptik nöbetler görece seyrek; hastaların yaklaşık %15'inde epileptik nöbetler görülmektedir ve bunun daha kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir;^[72,76] çocuklarda epileptik nöbetler biraz daha sık görülür.^[72]

Nöro-sarkoidoz hastalığı tedavisinde yüksek doz iv. steroid ile birlikte uzun süreli oral steroidler ve immünsüpresan tedaviler kullanılmaktadır.^[75,77] Ayrıca refrakter hastalarda anti-tümör nekroz faktör tedaviler de önerilmektedir.^[77] Periferik sinir hastalığı varsa (intravenöz immünoglobülin) IVIg kullanılabilir. Hastalık seyri esnasında epileptik nöbet geçiren olgularda nöbet tipine göre seçilen antiepileptikler kullanılabilir. Dirençli olgularda epilepsi cerrahisi gündeme gelebilir.^[72]

Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) daha çok eklemelerin tutulumu ile giden otoimmün bir hastalıktır. Buna karşın hastalarda birçok ekstraartiküler bulgular da izlenmektedir. Bunlar içinde deri, göz, akciğer ve sistemik vasküler yapıların tutulumuna sekonder bulgular bulunmaktadır.

RA hastalarının %48'inde nöropsikiyatrik bulgular olduğu saptanmıştır^[78] ancak bunların çoğu psikiyatrik yakınmalardır ve başağrısı dışındaki gerçek nörolojik yakınmalar hastaların sadece %5'inde izlenmektedir. Bunların da çoğu polinöropatidir.^[78]

RA'da nörolojik tutulum son derece nadirdir. Bunlar içinde periferik nöropati, ensefalopati, miyelopati, serebral vaskülit, medüller bası, kranyal nöropati, optik nöropati, pakimnenjit ve tuzak nöropatileri sayılabilir.^[79]

Romatoid serebral vaskülit küçük ve orta büyüklükteki damarların nekrotizan vaskülitidir. Son derece nadir olarak izlenmektedir ve her zaman seropozitif hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların seyrinde ensefalopati, nörolojik defisit ve epilepsi sıktır. RA epilepsi açısından 1,5 kat daha fazla risk oluşturmaktadır. Uzun süreli nonsteroid tedavi alanlarda da epilepsi daha nadir görülmektedir.^[80] Literatürde pakimenezjit, menenjit ve serebral vaskülit zemininde epileptik nöbetler izlenen hastalar bulunmaktadır.^[79,81,82] Ayrıca metotreksat tedavisi alan RA hastalarında ilaca bağlı olarak geliştiği düşünülen epileptik nöbetler de bildirilmiştir.^[83]

RA zemininde izlenen serebral vaskülit tedavisiz oldukça ağır seyreden bir klinik tablodur. Tedavisinde yüksek doz steroidler, siklofosamid, metotreksat, azatioprin ve son yıllarda IVIg kullanılmaktadır.

Granülomatoz polianjitis (Wegener Granülomatosis)

Granülomatöz polianjitis (GP) anti-nötrofilik antikor (ANCA) ile ilişkili, küçük damarları tutan sistemik bir vaskülitir. Hastalık özellikle üst solunum yolları ve akciğerleri tutmaktadır. Bunun dışında hastalarda böbrek, göz, kalp ve beyin tutulumu da izlenmektedir. Hastalık seyrinde ortaya çıkan ANCA antikoru özellikle nötrofil ve monositlerdeki proteinaz3 (PR3) antijenine karşı gelişmektedir.^[84]

GP hastalarının %34-50'sinde nörolojik tutulum izlenmektedir. Bu durum da genellikle periferik sinir sisteminde mononöritis multipleks şeklinde olmaktadır. Hastalık ayrıca kranial nöropati, pakimenezjit, koroid pleksit ve vaskülitik beyin lezyonları şeklinde tutulumla da seyrebilmektedir.^[85-87]

GP'in MSS tutulumu nadirdir ve hastaların sadece onda birinde izlenmektedir. Hastalık MSS'de vaskülit dışında granülomlar şeklinde lezyonlara neden olmaktadır. Hastalarda başvuru sırasında izlenen en sık yakınma baş ağrısıdır. Bunu motor-duysal yakınmalar, vestibüler bulgular, işitme kaybı, psikiyatrik bulgular ve diabetes insipidus takip etmektedir.^[88] MSS tutulumu izlenen hastalarda %9'a varan oranlarda semptomatik epileptik nöbetler de ortaya çıkabilmektedir.^[86,89] Ancak epileptik nöbetin izlenmediği vaka serileri de vardır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın kronik, idiyopatik inflamasyonu ile karakterize has-

talıklardır; Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki major klinik formdan oluşur.

Crohn hastalığı gastrointestinal kanalı segmenter tarzda, arada sağlam bölgeler bırakarak tutarken, ülseratif kolit, kolonu rektumdan proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan tutar. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik granülomatoz inflamasyonun olduğu T hücre aracılı hastalıklardır.

Her iki hastalıkta da gastrointestinal sistem dışında %20-40 oranında sistemik bulgular görülebilir.^[90] Crohn hastalığında %3-6 oranında epileptik nöbet görüldüğü bildirilmektedir.^[90-92] Nöbet tipleri çoğunlukla tonik-kloniktir ama kompleks parsiyel nöbetler de görülebilmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan 84 hastanın retrospektif değerlendirilmesinde, CH olan 3 hastanın 2'sinde jeneralize, 1'inde fokal epileptik nöbetler görüldüğü bildirilmiştir.^[90] CH olan 253 hastalık bir seride de 15 (%5.9) hastada epileptik nöbet görüldüğü ve 10 hastada nöbet tipinin jeneralize nöbetler olduğu belirtilmektedir.^[91] Hastalarının yaklaşık %20'sinde epileptik nöbetler, İBH'nın akut alevlenme dönemlerinde görülür.^[93]

İnflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar, aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immünmodülatör ilaçlar ve antibiyotiklerdir. Hastalık seyri esnasında epileptik nöbet geçiren olgularda fenitoin, benzodiazepinler veya nöbet tipine göre seçilen diğer antiepileptikler kullanılabilir.

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı buğday, arpa, çavdar aracılığıyla, gliadin adı verilen gluten veya glutenle ilişkili protein alımından sonra ince bağırsak malabsorpsiyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Çölyak hastalığında genetik faktörlerin patogenezi önemli bir rol oynadığı bilinmektedir ve çoğu olguda HLA-DQ2 alleli mevcuttur. Gluten alımına bağlı olarak gelişen inflamatuvar yanıt, bağırsak villuslarında hasara yol açarak, malabsorpsiyona ve gastrointestinal bulgulara neden olur.

Çölyak hastalığı, %10 hastada ataksi, nöropati, vestibüler disfonksiyon, nöbet, migren ve demans gibi nörolojik hastalıklara yol açar.^[94] Çölyak hastalığında epilepsi prevalansı %1 ile 5,5 arasındadır.^[95-98] 29.000 çölyak hastası ve 143.000 kontrolle yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, Çölyak hastalığında epilepsi riskinin 1,4 kat arttığı bildirilmiştir.^[99]

Hastalarda genellikle miyoklonilerin de olduğu jeneralize tonik-klonik nöbetler, absans ve parsiyel nöbet tipleri de görülebilir.^[97,98,100] İtalya, İspanya ve Arjantin gibi coğrafi bölgelerde, Çölyak hastalığı oksipital kalsifikasyonlar ve epilepsi ile ilişkilidir.^[97,98] İkiyüzden az sayıda olgunun olduğu bu hasta grubunda oksipital nöbetler en sık görülen nöbet tipidir.

Nöbetlerin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, gluten nörotoksitesi, veya malabsorbsiyona bağlı gelişen nutrisyonel eksikliğin, piridoksin veya folat eksikliğinin nöbetlere yol açabileceği öne sürülmektedir.^[101,102] Çölyak hastalarında yapılan postmortem çalışmalar, MSS'de özellikle serebellumda ve periferik sinir sisteminde immün aracılı bir patogenez olduğunu göstermiştir; periferde dolaşan aktive T hücrelerinin kan beyin bariyerini geçerek miyelin ve miyelini yapan hücrelerin hasarında rol oynayabileceği, bunun yanı sıra inflamatuvar sitokinlerin veya beyinde damar duvarlarında IgA birikimlerinin ve perivasküler inflamasyonun kan beyin bariyerini bozarak dolaşan antikorların MSS'ye geçişini sağlayabileceği ve MSS hasarını artırabileceği öne sürülmektedir.

Serebral kalsifikasyonu ve epilepsisi olan hastalarda da, hem bağırsak hem de kalsifikasyonun olduğu oksipital lobda 123I-IL-2 tutulumunun olduğu gösterilmiştir. Bu durum, lokal inflamasyon veya IL-2 eksprese eden glial hücrelere bağlanması ile açıklanabilir. Ayrıca serebral kalsifikasyonun, kronik immün-kompleks aracılı endothelial inflamasyona bağlı olabileceği de öne sürülmektedir, dolaşan sitokinlerin prokonvülzan etkileri ile nöbetlerin tetiklenebileceği, bu mekanizmaların biri ya da hepsinin nöbetlere yol açabileceği de öne sürülmektedir.

Biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı olan 75 çocuk hastanın %20'sinin MRG'sinde bilateral T2 ağırlıklı görüntülerde ak madde lezyonları görülmüştür ancak MRG bulguları ve nöbetler arasında bir ilişki saptanmamıştır.^[103]

Çölyak hastalığı tanısı serolojik olarak genellikle IgA or IgG anti gliadin antikorlarının veya IgA anti-transglutaminaz veya anti-endomisyal antikor gibi diğer otoantikörlerinin saptanması ile konur. Tanı için ince bağırsak biyopsisi altın standarttır.^[104]

Günümüzde Çölyak hastalığının tek tedavisi ömür boyu sıkı glutensiz diyettir. Diyet tedavisi ile epileptik nöbetler de genellikle kontrol altına alınabilir.^[105] Çoğu olguda nö-

betler kolaylıkla kontrol edilir; diğerlerinde nöbetler ilaçlara dirençlidir ve hastalarda tablonun kötüleşmesi ile epileptik ensefelopati de gelişebilir.

Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), sık görülen, pankreatik adacık hücrelerinin otoimmün hasarı ile ortaya çıkan bir hastalıktır. T- hücre aracılı inflamasyona, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve ada hücre antijeni 512 gibi ada hücre antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin eşlik ettiği bilinmektedir. Tip1 DM'de GAD antikörlerinin varlığı ilk kez epileptik nöbetlerle de ilişkili stiff person sendromu olan bir hastada gösterilmiştir.^[1] Tip1DM'de %60-70 hastada GAD antikor pozitifliği görülebilmektedir. Epilepsisi olan kişilerde de %6 oranında pozitif saptanmıştır ve yüksek serum titreleri epilepsinin ağırlığı ile ilişkilidir. GAD antikörleri sadece stiff person sendromunda değil serebellar ataksi ve özellikle temporal lob epilepsi nöbetlerinin sık olduğu limbik ensefalit formunda ve epilepsi dahil birçok nörolojik hastalıkta görülmektedir.

Tip1 DM'de epilepsi görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu; hiç ilişkinin olmadığı ya da hafif artmış epilepsi riskinin bildirildiği çalışmalar mevcuttur.^[106] Tip1DM'si olan 518 vakalık bir seride 7 hastada, ya juvenil miyoklonik epilepsi ya da jeneralize tonik klonik nöbetler görülmüş; ve epilepsi insidansının (1,6:1.000) kontrol popülasyonuna göre beklenenin üstünde olduğu bildirilmiştir.^[107] Diyabetik pediatrik 1384 hastalık kohortta yapılan çalışmada epilepsi prevalansının %0,9 olduğu bulunmuş ve genel popülasyon ile benzer oranlar görüldüğü bildirilmiştir.^[106] Kontrol grubunun olmadığı daha az sayıda hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise %2,4 gibi yüksek bir prevalans bildirilmiştir.^[108] Daha yakın zamanda yapılan, 16 yaş altında 285 hastalık bir seride 1000'de 21 prevalans ile 6 hastada epilepsi görüldüğü ve genel popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.^[109] Ong ve ark.nın yaptığı çalışmada da T1DM'si olan 1354 pediatrik hastada %1,4 oranında epilepsi görüldüğü ve bu oranın DM'si ve otoimmün hastalığı olmayan çocuklara göre 4 kat yüksek olduğu bildirilmiştir.^[110] Yine tekli vaka bildirimlerinde de çeşitli fokal epilepsilerin görüldüğü bildirilmektedir. Sonuç olarak epilepsi genç diyabet hastalarında çok sık görülen bir bulgu olmamakla birlikte, insidansında hafif bir artış olduğu söylenebilir.

Endokrin hastalıklarda etiyojik açıdan nöbetlerin metabolik bozukluk veya nöroinflamasyon/otoimmüniteye bağlı olarak ortaya çıkabileceği akla gelse de hem diyabet hem

de jeneralize epilepsi ile ilişkili JCNJ11, veya POLG1, veya MELAS'taki genetik mutasyonların da nöbetlerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu hastalarda hipo ve hiperglisemi de nöbetleri tetikleyebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hipoglisemik nöbetlerin (%0.87) ve epilepsinin (%0.87) T1DM'de nadir görüldüğünü ve anti-GAD antikorlarının genel popülasyondan farklı olmadığını bildirmişlerdir.^[111]

Epileptik nöbetlerin tedavisinde metabolik kontrolün sağlanmasının yanısıra antiepileptik tedaviler de kullanılabilir. GAD antikorunun pozitifliği ve epilepsi birlikteliğinin olduğu bazı olgularda immünsupresif tedavilerin etkin olabileceği bildirilmiştir. Antiepileptik seçiminde, etki mekanizması GABA üzerinden olan ilaçların tercih edilmesi, etki mekanizmaları göz önüne alındığında daha akla yatkın gibi görülmektedir. Ayrıca dirençli epilepsisi ve T1DM'si olan 2 vaka bildirisinde, epileptik nöbetlerin kontrolü için ketojenik diyetin insülin tedavisi ile kombine bir şekilde hastalarda kan şekeri regülasyonu sağlanarak uygulanabileceği belirtilmiştir.^[112,113]

Miyastenia Gravis

Miyastenia gravis (MG), çoğunlukla postsinaptik yerleşimli nikotinik asetilkolin reseptörlerine (AChR) karşı gelişen antikor aracılığı ile oluşan, klinik olarak öncelikle okülobulber kasların tutulduğu, hareketle artan kas güçsüzlüğü ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hashimoto tiroiditi ve diabetes mellitus gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmektedir.

Miyastenia gravis'te epileptik nöbet prevalansının tekrarlayan nöbetler (epilepsi) için %1'e, izole nöbetler için %10'a kadar olduğu bildirilmektedir.^[11] MG'de yapılan bazı çalışmalarda artmış epilepsi insidansı ve EEG anormallikleri bildirilse de, çoğunda epileptik nöbet etiyojisi MG dışında farklı nedenlerle açıklanmıştır. EEG çalışmalarında da sıklıkla görülen bulgunun, özellikle yaşlı hastalarda veya timektomi sonrasında hafif diffüz bir yavaşlama olduğu bildirilmiştir ancak bu çalışmalar kör olarak ve kontrol grubu ile yapılan çalışmalar olmadığından EEG anormalligi yine farklı nedenlere bağlanmıştır.^[114] Onaltı yaş ve altında çocukluk çağı MG'si olan 119 hastadan oluşan bir seride ise %2,5 oranındaki hastada epileptik nöbetlerin görüldüğü bildirilmiştir.^[115] Çok yakın zamanda yapılan 2,5 milyondan fazla kişinin olduğu toplum bazlı retrospektif kohort çalışmasında da, MG'li hastalarda epilepsi gelişme riskinin 5 kat fazla olduğu bildirilmektedir.^[110]

Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi, toplumda sık görülen, tiroid bezinin otoimmün inflamatuvar hastalığıdır. Hashimoto tiroiditinin, her ne kadar günümüzde giderek daha tartışılabilir hale gelmeye başlasa da, nadiren ensefalopatiye yol açtığı düşünülmektedir. Hashimoto ensefalopatisi (HE), hayatı tehdit edebilen, progresif veya ataklı seyir gösterebilen bir ensefalopatiye yol açar ve delirium, epileptik nöbetler, bilişsel bozukluk, depresyon ve ajitasyonla karakterizedir. İstemsiz hareketler (koreatetoz, miyoklonus, tremor) ve ataksi görülebilir.^[116]

HE'de nöbetler %66 oranında görülmektedir.^[117-119] Nöbet tipleri ya jeneralize tonik-klonik veya kompleks parsiyel olabilir ama basit parsiyel, absans ve miyoklonik nöbetler de ortaya çıkabilir. Konvülfif veya non-konvülfif status epileptikus (SE) da nadir olarak izlenmektedir.^[120] Yapılan bir çalışmada SE'si olan 7 HE hastasının; 4'ünde konvülfif, 2'sinde kompleks parsiyel ve 1 hastada da absans SE ve epilepsia parsiyalis kontinua görülmüştür.^[72] HE'si olan genç bir kadın hastada IVIg infüzyonunun 2 hafta aksamasıyla ortaya çıkan rekürren kompleks parsiyel SE görüldüğü bildirilmiştir.^[121]

EEG anormalligi HE'de %98 oranında görülür.^[117] Her ne kadar görülen EEG anormallikleri non spesifik (fokal veya diffüz yavaşlama, FIRDA, trifazik dalgalar ve epileptiform deşarjlar) olsa da EEG bulgularının ağırlığı ensefalopatinin ağırlığı ile paralellik göstermektedir. Bu EEG değişiklikleri genellikle immünoterapi ile geri dönüşümlü olabilmektedir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları %80 vakada anormaldir, lenfositik pleositoz, artmış protein ve oligoklonal band varlığı da izlenebilir.^[122] Beyin MRG genellikle normaldir ama bazen fokal veya diffüz atrofi, subkortikal ak madde değişiklikleri veya ödem görülebilmektedir.^[117]

HE'nin ve HE ile ilişkili nöbetlerin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. HE genellikle anti-tiroid peroksidaz antikorları ile ilişkilidir. Diğer yeni tanımlanan antikorlar da alfa-enolazın NH₂-terminaline karşı olan antikorlardır. Bu antikorlar, HE hastalarının %44'ünde görülmektedir. Bu hasta grubunda da en sık prezentasyonun akut ensefalopati olduğu bildirilmiştir.^[116] Bu tiroid otoantikorlarının, BOS'ta gösterilemediği takdirde patojenik olmaktan çok altta yatan otoimmüniteyi gösteren bir biyobelirteç oldukları da düşünülmektedir. HE patogenezinde olası mekanizmalar

arasında dolaşan immünkompleksler, anti-GAD gibi diğer otoantikörlerin varlığı ve otoimmün vaskülitin rol alabileceği öne sürülmüştür.^[123]

HE'nin tedavisinde kortikosteroid tedavi en başta gelir ve tedavi yanıtı birkaç gün içerisinde alınır ve tam düzelme genellikle 2 ay sonra görülebilmektedir. Kortikosteroid tedavisinin doz ve süresi antikör titrelerinin takibinden çok, alınan klinik yanıtı göre ayarlanır. Kortikosteroidde yanıtız ya da bağımlı olgularda IVIg, immünsüpresan ilaçlar veya plazma değişimi uygulanabilir.

Epileptik nöbetler için antiepileptik tedavi başlanabilir ancak atakların olduğu dönemde tek başına antiepileptiklerle nöbet kontrolü sağlamak mümkün olmayabilir. Bu durumda steroidlerle inflamasyonun baskılanması ile yanıt sağlanabilir. Arya ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada valproat, klonezapam ve steroid kombinasyonuna yanıt veren myoklonik nöbetler olduğu bildirmiştir.^[124]

Graves Hastalığı

Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır ve diffuz guatr, hipertiroidi ve infiltratif oftalmopati ile karakterizedir. Hastaların %60'ında otoimmün tiroid hastalığının aile öyküsü vardır. Graves hastalığı ile beraber görülebilen diğer hastalıklar; Hashimato tiroiditi, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, Addison hastalığı, myastenia gravis, tip 1 diabetes mellitus ve pernisiyöz anemidir.

Epilepsi, Graves hastalığında nadiren ortaya çıkmaktadır. Hashimoto tiroiditinde nöbetler Graves hastalığına göre daha sık izlenmektedir. Ong ve ark.'nın yaptıkları 2,5 milyondan fazla kişinin olduğu toplum bazlı retrospektif bir kohort çalışmasında, 4,7 odds oranı ile artmış bir risk olduğu bildirilmiştir.^[110] Nöbet tipi genellikle jeneralize nöbetlerdir. Song ve ark. hipertiroidisi olan 3382 hastada sadece 6 epileptik Graves hastası olduğunu bildirmiştir.^[125] Graves hastalığı ve jeneralize nöbetleri olan 18 yaşındaki bir hastada, nöbetlerin ötiroid durumda da olabileceği izlenmiştir.^[126]

Sonuç olarak sistemik otoimmün hastalıkların seyrinde epilepsinin sık olduğu unutulmamalı, bu hastalıkların ortaya çıkışlarından sorumlu tek faktörün beyinde oluşan lezyonlar olmadığı bilinmelidir. Önümüzdeki yıllarda bu hastalıkların immün mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hangi hastalarda nörolojik bulguların ortaya çıkacağı konusunda daha etkinleşmemezi sağlayacaktır. Bu hastalarda pek çok me-

tabolik sorun da bulunabileceğinden epileptik nöbetlerin etyolojisinde doğrudan hastalığa bağlı olmayan nedenlerin de bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Bu hastalıkların çoğunda çoklu ilaç kullanımı olduğundan epilepsi tedavisinde mümkün olduğunca ilaç etkileşimi en düşük tedaviler tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725. [CrossRef](#)
2. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599-608. [CrossRef](#)
3. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003;30(5):985-92.
4. Xuan Z, Yi D, Fu-Lin T, Fen-Chun Z. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus in a hospital-based study of 171 cases: the possible therapeutic role of intrathecal therapy. *J Clin Rheumatol* 1999;5(6):314-9. [CrossRef](#)
5. Aszalós Z. Neurological and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. [Article in Hungarian] *Orv Hetil* 2011;152(15):597-605. [Abstract] [CrossRef](#)
6. Kang EH, Shen GQ, Morris R, Metzger A, Lee EY, Lee YJ, et al. Flow cytometric assessment of anti-neuronal antibodies in central nervous system involvement of systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Lupus* 2008;17(1):21-5. [CrossRef](#)
7. Hanly JG, Robichaud J, Fisk JD. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:1553-8.
8. Harrison MJ, Ravdin LD, Lockshin MD. Relationship between serum NR2a antibodies and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2515-22.
9. Kozora E, West SG, Maier SF, Filley CM, Arciniegas DB, Brown M, et al. Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *J Neurol Sci* 2010;295(1-2):87-91.
10. Levite M, Ganor Y. Autoantibodies to glutamate receptors can damage the brain in epilepsy, systemic lupus erythematosus and encephalitis. *Expert Rev Neurother* 2008;8(7):1141-60.
11. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease gluta-

- mate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. *J Neural Transm (Vienna)* 2014;121(8):1029–75. [CrossRef](#)
12. Ndhlovu M, Preuss BE, Dengjel J, Stevanovic S, Weiner SM, Klein R. Identification of α -tubulin as an autoantigen recognized by sera from patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Brain Behav Immun* 2011;25(2):279–85. [CrossRef](#)
 13. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GR. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;99(4):397–401. [CrossRef](#)
 14. Formiga F, Moga I, Canet R, Pac M, Mitjavila F, Pujol R. Antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. [Article in Spanish] *Rev Clin Esp* 1996;196(11):734–6. [Abstract]
 15. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, Blaser KU, Hughes GR. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):568–71. [CrossRef](#)
 16. Pan M, Tang HD, Zhu HQ, Dong J, Gill J, Zheng J. Partial epilepsy as an initial manifestation in bullous systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(8):886–90. [CrossRef](#)
 17. Appenzeller S, Cendes F, Costalat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2004;63(10):1808–12.
 18. Andrade RM, Alarcón GS, González LA, Fernández M, Apte M, Vilá LM, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):829–34. [CrossRef](#)
 19. Honczarenko K, Budzianowska A, Ostaneck L. Neurological syndromes in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 2008;42(6):513–7.
 20. Butler S, Malone RJ. Seizure as a presenting symptom in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(4):349. [CrossRef](#)
 21. Tsai JD, Lin CL, Lin CC, Sung FC, Lue KH. Risk of epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus - a retrospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1635–43. [CrossRef](#)
 22. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Gordon C, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9):1502–9. [CrossRef](#)
 23. Vieira-Karuta SC, Silva IC, Liberalesso PB, Bandeira M, Janz L Jr, Löhr A Jr. Epileptic seizures and EEG features in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(3A):468–70. [CrossRef](#)
 24. González-Duarte A, Cantú-Brito CG, Ruano-Calderón L, García-Ramos G. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol* 2008;59(6):320–3. [CrossRef](#)
 25. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005;64(12):2102–7. [CrossRef](#)
 26. Toyota T, Akamatsu N, Tanaka A, Shouzaki T, Tsuji S, Saito K, et al. Mesial temporal lobe epilepsy as a neuropsychiatric syndrome of systemic lupus erythematosus. *Epilepsia* 2013;54(3):33–6.
 27. Lampropoulos CE, Koutroumanidis M, Reynolds PP, Manidakis I, Hughes GR, D'Cruz DP. Electroencephalography in the assessment of neuropsychiatric manifestations in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):841–6. [CrossRef](#)
 28. Crespel A, Velizarova R, Agullo M, Gélisse P. Ethosuximide-induced de novo systemic lupus erythematosus with anti-double-strand DNA antibodies: a case report with definite evidence. *Epilepsia* 2009;50(8):2003. [CrossRef](#)
 29. Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D, Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004;22(2):157–66. [CrossRef](#)
 30. Verma SP, Yunis N, Lekos A, Crausman RS. Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus presenting as cardiac tamponade. *Chest* 2000;117(2):597–8. [CrossRef](#)
 31. Mutoh K, Hidaka Y, Hirose Y, Kimura M. Possible induction of systemic lupus erythematosus by zonisamide. *Pediatr Neurol* 2001;25(4):340–3. [CrossRef](#)
 32. Kilfoyle DH, Anderson NE, Wallis WE, Nicholls DW. Recurrent severe aseptic meningitis after exposure to lamotrigine in a patient with systemic lupus erythematosus. *Epilepsia* 2005;46(2):327–8. [CrossRef](#)
 33. Gigli GL, Scalise A, Pauri F, Silvestri G, Diomedi M, Placidi F, et al. Valproate-induced systemic lupus erythematosus in a patient with partial trisomy of chromosome 9 and epilepsy. *Epilepsia* 1996;37(6):587–8. [CrossRef](#)
 34. Krämer OH, Zhu P, Ostendorff HP, Golebiewski M, Tiefenbach J, Peters MA, et al. The histone deacetylase inhibitor valproic acid selectively induces proteasomal degradation of HDAC2. *EMBO J* 2003;22(13):3411–20. [CrossRef](#)
 35. Slegers MJ, Beutler JJ, Hardon WJ, Berden JH, Verhave JC, Conemans JM, et al. Reversible rapidly progressive dementia with parkinsonism induced by valproate in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(4):799–801.
 36. Weide R, Heymanns J, Pandorf A, Köppler H. Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy. *Lupus* 2003;12(10):779–82. [CrossRef](#)
 37. Benavente E, Paira S, Roverano S, Saredo G. Encephalitis and status epilepticus in a patient with systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2013;9(2):123–7. [CrossRef](#)
 38. Tsuji M, Tanaka H, Yamakawa M, Sagawa R, Azuma H. A case of systemic lupus erythematosus with complex partial status epilepticus. *Epileptic Disord* 2005;7(3):249–51.
 39. De Maeseneire Ch, Duray MC, Rutgers MP, Gille M. Neurological presentations of the antiphospholipid syndrome: three illustrative cases. *Acta Neurol Belg* 2014;114(2):117–23. [CrossRef](#)

40. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1011–8. [CrossRef](#)
41. Taipa R, Santos E. Primary antiphospholipid antibody syndrome presenting with encephalopathy, psychosis and seizures. *Lupus* 2011;20(13):1433–5. [CrossRef](#)
42. Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40(4):350–9. [CrossRef](#)
43. Arnsón Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40(2):97–108. [CrossRef](#)
44. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneurosomes. *Lupus* 1999;8(2):127–33. [CrossRef](#)
45. Sun KH, Liu WT, Tsai CY, Liao TS, Lin WM, Yu CL. Inhibition of astrocyte proliferation and binding to brain tissue of anticardiolipin antibodies purified from lupus serum. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):707–12. [CrossRef](#)
46. Riccio A, Andreassi C, Eболи ML. Antiphospholipid antibodies bind to rat cerebellar granule cells: the role of N-methyl-D-aspartate receptors. *Neurosci Lett* 1998;257(2):116–8. [CrossRef](#)
47. Chapman J, Soloveichik L, Shavit S, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies bind ATP: a putative mechanism for the pathogenesis of neuronal dysfunction. *Clin Dev Immunol* 2005;12(3):175–80. [CrossRef](#)
48. Liou HH, Wang CR, Chou HC, Arvanov VL, Chen RC, Chang YC, et al. Anticardiolipin antisera from lupus patients with seizures reduce a GABA receptor-mediated chloride current in snail neurons. *Life Sci* 1994;54(15):1119–25. [CrossRef](#)
49. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009;18(10):889–93. [CrossRef](#)
50. Sanna G, Bertolaccini ML, Hughes GR. Hughes syndrome, the antiphospholipid syndrome: a new chapter in neurology. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:465–86. [CrossRef](#)
51. Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, Blank M, Font J, von Landenberg P, et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2004;31(7):1344–8.
52. Seijo-Martínez M, Mosquera-Martínez JA, Romero-Yuste S, Cruz-Martínez J. Ischemic stroke and epilepsy in a patient with Tourette's syndrome: association with the antiphospholipid syndrome and good response to levetiracetam. *Open Neurol J* 2008;2:32–4. [CrossRef](#)
53. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295(9):1050–7. [CrossRef](#)
54. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A305–10. [CrossRef](#)
55. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554–8. [CrossRef](#)
56. Mavragani CP, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoantibodies to cellular antigens. Clinical and molecular aspects. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123(1):46–57.
57. Bhattacharyya S, Helfgott SM2. Neurologic complications of systemic lupus erythematosus, sjögren syndrome, and rheumatoid arthritis. *Semin Neurol* 2014;34(4):425–36. [CrossRef](#)
58. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, Patronas N, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 1994;44(5):899–908. [CrossRef](#)
59. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(5):280–91. [CrossRef](#)
60. Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int* 2015;35(2):289–94.
61. Dong Y, Yang JL, Zhang NZ. The manifestations of the nervous system in primary Sjogren syndrome. [Article in Chinese] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1992;30(10):619–21, 658. [Abstract]
62. Yoshimura S, Nakamura H, Horai Y, Nakajima H, Shiraishi H, Hayashi T, et al. Abnormal distribution of AQP5 in labial salivary glands is associated with poor saliva secretion in patients with Sjögren's syndrome including neuromyelitis optica complicated patients. *Mod Rheumatol* 2015:1–21. [CrossRef](#)
63. Teixeira F, Moreira I, Silva AM, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Neurological involvement in Primary Sjögren Syndrome. *Acta Reumatol Port* 2013;38(1):29–36.
64. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1541–6. [CrossRef](#)
65. Morgen K, McFarland HF, Pillemer SR. Central nervous system disease in primary Sjogrens syndrome: the role of magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34(3):623–30.
66. Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, Brito-Zerón P, Pérez-De-Lis M, Bové A, et al. White matter abnormalities in primary Sjögren syndrome. *QJM* 2012;105(5):433–43. [CrossRef](#)
67. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122 (Pt 11):2171–82. [CrossRef](#)
68. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1703–23. [CrossRef](#)
69. Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, Tasci B, Serdaroglu P. Cranial MRI in Behçet's disease: 134 examinations of 98 patients. *Neu-*

- roradiology 2003;45(12):851–9. [CrossRef](#)
70. Aykutlu E, Baykan B, Serdaroglu P, Gökyigit A, Akman-Demir G. Epileptic seizures in Behçet disease. *Epilepsia* 2002;43(8):832–5. [CrossRef](#)
 71. Barlas NY, Akman-Demir G, Bahar SZ. Cerebral Venous Thrombosis in the Mediterranean Area in Adults. Role of Behçet's Disease as an Underlying Cause. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3(1):e2011044. [CrossRef](#)
 72. Devinsky O, Schein A, Najjar S. Epilepsy associated with systemic autoimmune disorders. *Epilepsy Curr* 2013;13(2):62–8.
 73. Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, Vanli EN, Mutlu M, Tugal-Tutkun I. Cyclosporine for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4 Suppl 50):84–90.
 74. Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behçet's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(3):290–310. [CrossRef](#)
 75. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, et al. Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. *QJM* 1999;92(2):103–17. [CrossRef](#)
 76. Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Overview of neurosarcoidosis: recent advances. *J Neurol* 2015;262(2):258–67. [CrossRef](#)
 77. Hoyle JC, Jablonski C, Newton HB3. Neurosarcoidosis: clinical review of a disorder with challenging inpatient presentations and diagnostic considerations. *Neurohospitalist* 2014;4(2):94–101. [CrossRef](#)
 78. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(8):1459–6.
 79. Guadalupe Loya-de la Cerda D1, Avilés-Solís JC, Delgado-Montemayor MJ, Camara-Lemarroy CR, Galarza-Delgado DÁ. Isolated rheumatoid arthritis-associated cerebral vasculitis: a diagnostic challenge. *Joint Bone Spine* 2013;80(1):88–90. [CrossRef](#)
 80. Chang KH, Hsu YC, Chang MY, Lin CL, Wu TN, Hwang BF, et al. A Large-Scale Study Indicates Increase in the Risk of Epilepsy in Patients With Different Risk Factors, Including Rheumatoid Arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1485. [CrossRef](#)
 81. Ikeda K, Takazawa T, Ito H, Ishikawa Y, Miura K, Yoshii Y, et al. Rheumatoid leptomeningitis: radiological alteration of cerebral hypoperfusion and subarachnoid lesions. *Intern Med* 2010;49(17):1911–6. [CrossRef](#)
 82. Kurne A, Karabudak R, Karadag O, Yalcin-Cakmakli G, Karli-Oguz K, Yavuz K, et al. An unusual central nervous system involvement in rheumatoid arthritis: combination of pachymeningitis and cerebral vasculitis. *Rheumatol Int* 2009;29(11):1349–53.
 83. Gispén JG, Alarcón GS, Johnson JJ, Acton RT, Barger BO, Koopman WJ. Toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14(1):74–9.
 84. Wiik A. What you should know about PR3-ANCA. An introduction. *Arthritis Res* 2000;2(4):252–4. [CrossRef](#)
 85. Sierra S, Luquin N, Tardáguila M, Olivé A. Choroid plexitis as a unique neurological manifestation in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease). *J Rheumatol* 2014;41(6):1192–3. [CrossRef](#)
 86. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33(1):4–9. [CrossRef](#)
 87. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58(8):1215–21. [CrossRef](#)
 88. Yokoyama T, Abe T, Kurakawa E, Kasuga I, Park J, Akata S, et al. A suspected case of Wegener granulomatosis accompanied with pachymeningitis and white matter lesions. [Article in Japanese] *No To Shinkei* 2005;57(3):221–6. [Abstract]
 89. De Luna G, Terrier B, Kaminsky P, Le Quellec A, Maurier F, Solans R, et al. Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis: clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(3):424–32. [CrossRef](#)
 90. Benavente L, Morís G. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *Eur J Neurol* 2011;18(1):138–43.
 91. Elsehety A, Bertorini TE. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *South Med J* 1997;90(6):606–10.
 92. Akobeng AK, Miller V, Thomas AG. Epilepsy and Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(4):458–60.
 93. Masaki T, Muto T, Shinozaki M, Kuroda T. Unusual cerebral complication associated with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1997;32(2):251–4. [CrossRef](#)
 94. Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966;89(4):683–722. [CrossRef](#)
 95. Işıkay S, Kocamaz H. Prevalence of celiac disease in children with idiopathic epilepsy in southeast Turkey. *Pediatr Neurol* 2014;50(5):479–81. [CrossRef](#)
 96. Dai AI, Akcali A, Varan C, Demiryürek AT. Prevalence of resistant occipital lobe epilepsy associated with celiac disease in children. *Childs Nerv Syst* 2014;30(6):1091–8. [CrossRef](#)
 97. Pengiran Tengah DS, Holmes GK, Wills AJ. The prevalence of epilepsy in patients with celiac disease. *Epilepsia* 2004;45(10):1291–3. [CrossRef](#)
 98. Chapman RW, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smith CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Br Med J* 1978;2(6132):250–1. [CrossRef](#)
 99. Lea ME, Harbord M, Sage MR. Bilateral occipital calcification associated with celiac disease, folate deficiency, and epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(7):1498–500.
 100. Fois A, Vascotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994;10(7):450–4.
 101. Ludvigsson JF, Zingone F, Tomson T, Ekblom A, Ciacci C. Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease: a population-based cohort study. *Neurology* 2012;78(18):1401–7.
 102. Canales P, Mery VP, Larrondo FJ, Bravo FL, Godoy J. Epilepsy and celiac disease: favorable outcome with a gluten-free diet

- in a patient refractory to antiepileptic drugs. *Neurologist* 2006;12(6):318–21. [CrossRef](#)
103. Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001;108(2):21. [CrossRef](#)
104. Farré C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Catalonian Coeliac Disease Study Group. Dig Dis Sci* 1999;44(11):2344–9. [CrossRef](#)
105. Diaconu G, Burlea M, Grigore I, Anton DT, Trandafir LM. Celiac disease with neurologic manifestations in children. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2013;117(1):88–94.
106. O'Connell MA, Harvey AS, Mackay MT, Cameron FJ. Does epilepsy occur more frequently in children with Type 1 diabetes? *J Paediatr Child Health* 2008;44(10):586–9. [CrossRef](#)
107. McCorry D, Nicolson A, Smith D, Marson A, Feltbower RG, Chadwick DW. An association between type 1 diabetes and idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol* 2006;59(1):204–6.
108. Mancardi MM, Striano P, Giannattasio A, Baglietto MG, Errichello L, Zara F, et al. Type 1 diabetes and epilepsy: more than a casual association? *Epilepsia* 2010;51(2):320–1. [CrossRef](#)
109. Ramakrishnan R, Appleton R. Study of prevalence of epilepsy in children with type 1 diabetes mellitus. *Seizure* 2012;21(4):292–4. [CrossRef](#)
110. Ong MS, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol* 2014;71(5):569–74. [CrossRef](#)
111. Falip M, Miró J, Carreño M, Jaraba S, Becerra JL, Cayuela N, et al. Hypoglycemic seizures and epilepsy in type I diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 2014;346(1-2):307–9. [CrossRef](#)
112. Aylward NM, Shah N, Sellers EA. The ketogenic diet for the treatment of myoclonic astatic epilepsy in a child with type 1 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2014;38(4):223–4. [CrossRef](#)
113. Aguirre Castaneda RL, Mack KJ, Lteif A. Successful treatment of type 1 diabetes and seizures with combined ketogenic diet and insulin. *Pediatrics* 2012;129(2):511–4. [CrossRef](#)
114. Keesey JC. Does myasthenia gravis affect the brain? *J Neurol Sci* 1999;170(2):77–89. [CrossRef](#)
115. Sri-udomkajorn S, Panichai P, Liumsuwan S. Childhood myasthenia gravis: clinical features and outcomes. *J Med Assoc Thai* 2011;94 Suppl 3:152–7.
116. Matsunaga A, Yoneda M. Anti-NAE autoantibodies and clinical spectrum in Hashimoto's encephalopathy. [Article in Japanese] *Rinsho Byori* 2009;57(3):271–8. [Abstract]
117. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60(2):164–71. [CrossRef](#)
118. Arain A, Abou-Khalil B, Moses H. Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure* 2001;10(6):438–41. [CrossRef](#)
119. Vasconcellos E, Piña-Garza JE, Fakhoury T, Fenichel GM. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999;20(5):394–8. [CrossRef](#)
120. Tsai MH, Lee LH, Chen SD, Lu CH, Chen MT, Chuang YC. Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *Seizure* 2007;16(8):713–6. [CrossRef](#)
121. Mayer T, Devinsky O. Seizures, cognitive abnormalities, and abnormal magnetic resonance imaging findings in a 19-year-old woman. *Rev Neurol Dis* 2006;3(4):190, 195–7.
122. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996;243(8):585–93. [CrossRef](#)
123. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, Cimini N, Conte F, Gentile M, et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003;60(4):712–4. [CrossRef](#)
124. Arya R, Anand V, Chansoria M. Hashimoto encephalopathy presenting as progressive myoclonus epilepsy syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(1):102–4. [CrossRef](#)
125. Song TJ, Kim SJ, Kim GS, Choi YC, Kim WJ. The prevalence of thyrotoxicosis-related seizures. *Thyroid* 2010;20(9):955–8. [CrossRef](#)
126. Vergely N, Garnier P, Guy C, Khalfallah Y, Estour B. Seizure during Graves' disease. *Epileptic Disord* 2009;11(2):136–7.