

# Epilepsi ile İlişkili Anti-Nöronal Otoantikörler ve İlişkili Nörolojik Sendromlar

## Anti-Neuronal Autoantibodies Associated with Epilepsy and Related Neurological Syndromes

Arzu ÇOBAN,<sup>1</sup> Erdem TÜZÜN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul



Dr. Arzu ÇOBAN

### Özet

Otoimmünite ve inflamasyon sebebi bilinmeyen epilepsilerin etyolojik faktörleri olarak gösterilebilir. Belli otoimmün hastalıklar ile nöbetler arasında açık bir ilişki olduğu son yıllarda ortaya konulmuştur. Epilepsi hastalarının serumlarında otoantikörlerin tespit edilmesi bu fikri desteklemektedir. Antikörlerin çoğu nöronal yüzey moleküllerine karşı oluşur. Diğer otoantikörler hücre içi antijenleri hedefler. Bu makale, epilepsi ile ilişkili olan başlıca anti-nöronal otoantikörleri ve ilişkili nörolojik sendromları özetlemektedir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; otoantikör; otoimmünite.

### Summary

Autoimmunity and inflammation can be shown as causative factors of epilepsies of unknown cause. The clear relationship between seizures and certain autoimmune diseases has been revealed in recent years. The detection of autoantibodies in the serum of patients with epilepsy supports this notion. Most of the epilepsy-associated antibodies occur against molecules on the surface of neurons, whereas the remaining autoantibodies target intracellular antigens. In this article, we summarize anti-neuronal autoantibodies associated with epilepsy and associated neurological syndromes.

Keywords: Epilepsy; autoantibody; autoimmunity.

### Giriş

Epilepsi ya da epileptik nöbetler, pek çok otoimmün ya da inflamatuvar hastalığın seyrinde ortaya çıkabilir. Primer hastalık patolojisinin direkt bir sonucu olarak ya da proinflamatuvar olaylara sekonder olarak ortaya çıkabilen nöbetler ile belli otoimmün hastalıklar arasında açık bir ilişki bulunmaktadır.<sup>[1]</sup> Bu hastalıklarda çoğunlukla temporal loblar etkilenerek limbik ensefalit (LE) veya kronik temporal lob epilepsisi ortaya çıkabilir ya da daha yaygın beyin bölgelerinin etkilendiği nöbetler ile kendini gösteren diffüz ensefalopatiler görülebilir.<sup>[2]</sup>

Epilepsi hastalarının serumlarında farklı otoantikörler saptanmıştır. Bu antikörler klinik tablonun otoimmün kökenli

olduğunu desteklemektedir. Başlıca iyon kanalı ya da reseptör proteinleri gibi membran proteinlerine karşı ortaya çıkan otoantikörler aynı zamanda patojenik olma potansiyeline de sahiptir.<sup>[3]</sup> Voltaj bağımlı potasyum kanal (VGKC) kompleksi, N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörü (AMPAR), gama-aminobütirik asit reseptörü (GABAR) ve glisin reseptörüne (GlyR) karşı gelişen nöronal yüzey antikörleri epilepsi ile ilişkili başlıca otoantikörlerdir.<sup>[3]</sup> Ayrıca hücre içi antijenlere karşı gelişen antikörler de [glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi antikörleri ve onkonöral antikörler] epilepsi hastalarında saptanabilen diğer otoantikörlerdir (Tablo 1).<sup>[3]</sup> Bu yazıda epilepsi ile ilişkili olan başlıca anti-nöronal otoantikörler ve ilişkili nörolojik sendromlar literatür eşliğinde incelenmiştir.

**Geliş (Submitted):** 17.09.2015

**Kabul (Accepted):** 04.10.2015

**İletişim (Correspondence):** Dr. Arzu ÇOBAN

**e-posta (e-mail):** arzucoban2002@yahoo.com



**Tablo 1.** Epilepsi ile ilişkili anti-nöronal antikorlar ve klinik sendromlar

Antijen	Demografik özellikler	Klinik sendromlar	Tümör ilişkisi	Epilepsi ile ilişkisi
NMDAR	Kadın > erkek; Ortalama yaş: 20	Limbik ensefalit, hareket bozukluğu, otonomik bulgular	Teratom (%20-50)	%80 olguda epileptik nöbet, izole nöbet sık, "extremedelta brush" bulgusu, temporal nöbet
LGI1	Erkek > kadın; Ortalama yaş: 60	Limbik ensefalit	Timoma (<%10)	Fasiobrakial distonik nöbet, izole nöbet nadir, MTS'de bildirilmiş
CASPR2	Erkek > kadın; Ortalama yaş: 60	Limbik ensefalit, Morvan sendromu, nöromiyotoni	Timoma, KHAK (%30-40)	Temporal nöbetler sık, izole nöbet sık, MTS'de bildirilmiş
AMPAR	Kadın > erkek; Ortalama yaş: 60	Limbik ensefalit	KHAK, timoma, meme kanseri (%70)	Sık epilepsi atakları, izole nöbet yok, temporal nöbetler sık
GABAR	Erkek = kadın; Ortalama yaş: 60	Limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon, opsoklonus-myoklonus	KHAK (%50)	İzole nöbet mümkün
GlyR	Erkek > kadın; Ortalama yaş: 45	Progresif ensefalomiyelit, rijidite, myoklonus (PERM)	Timoma, Hodgkin lenfoma (nadir)	İzole nöbet sık, MTS'de bildirilmiş
GAD	Erkek = kadın; Ortalama yaş: 40	Limbik ensefalit, stiff-person sendromu, serebellar ataksi	Çok nadir	Temporal nöbet sık, izole nöbet mümkün
Onkonöral antijenler (Hu, CV2, Ri, Ma2, amfifizin)	Erkek = kadın; Ortalama yaş: 60	Limbik ensefalit, ensefalomiyelit, beyinsapı ensefaliti, serebellar dejenerasyon, opsoklonus-miyoklonus	KHAK, jinekolojik tümörler, testis kanseri, meme kanseri (>%95)	İzole nöbet çok seyrek

AMPAR: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit reseptörü; CASPR2: Contactin-associated protein-like 2; GABAR: γ-aminobütirik asit reseptörü; GlyR: Glisin reseptörü; LGI1: leucine-rich glioma inactivated 1; NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü; GAD: Glutamik asit dekarboksilaz; KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri; MTS: Mezial temporal skleroz.

## Nöronal Yüzey Otoantikorları ve İlişkili Nörolojik Sendromlar

### 1. Anti-VGKC Kompleksi Antikorları

Nöronal eksitabilitede anahtar protein olarak görev alan VGKC kompleksi, hücre yüzey membranlarında bulunur. VGKC kompleksine karşı gelişen otoantikorlar, radyoaktif dendrotoksin işaretli VGKC Kv1 alt birimlerinin kullanıldığı immünopresipitasyon yöntemiyle tespit edilir.<sup>[2]</sup> Ancak otoantikorların çoğunlukla Kv1 alt ünitelerinden ziyade VGKC kompleksinin nöronal membranda stabilizasyonunu ve uygun konfigürasyonunu sağlayan yakın komşuluktaki "leucine rich glioma inactivated 1" (LGI1) ve "contactin-associated protein 2" (CASPR2) proteinlerine bağlandıkları gösterilmiştir. Bu antikorlar başlıca edinsel nöromiyotoni, LE ve daha nadir olarak da Morvan sendromu olan hastalarda saptan-

mıştır.<sup>[2]</sup> Limbik ensefalit ve temporal lob epilepsisi olan hastaların çoğunun LGI1 antikor taşıdıkları bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Hastalık sıklıkla 30-80 yaş arasında ve %65 oranında erkeklerde görülür. Yüksek titrede antikor taşıyan hastaların bazılarında temporal lob nöbetleri ya da diğer tipik LE belirtilerinden önce yüz ve kolda distonik nöbetler (fasiobrakial distonik nöbetler) ortaya çıkabilir. Gün içinde çok sayıda olabilen nöbetler eş zamanlı yüzde buruşma ve aynı taraf kolda distoni şeklinde oldukça kısa süreli epizotlar halindedir. VGKC-kompleksi antikorları ile ilişkili diğer nadir nöbet tipleri iktal bradikardi ve pilomotor nöbetlerdir.<sup>[5]</sup> Hastaların iktal EEG incelemelerinde kontralateral bölgelerde ritmik fronto-temporal diken dalga aktiviteleri izlenebilir. BOS genellikle normal olmakla birlikte %40 oranında inflamatuvar bulgular saptanabilir. Kranyal MRG'de karakteristik olarak medial temporal loblarda %85 oranında sinyal artışı görülebilir.

Serum VGKC otoantikolarının yüksek bulunması tanının doğrulanmasında önemlidir. İmmüterapi ile [intra venöz immunoglobulin (IVIG) ya da kortikosteroid] nöbetler kontrol altına alınarak hastaların remisyona girmesi sağlanır.<sup>[5]</sup>

## 2. Anti-NMDAR Antikoru

Ligand bağımlı katyon kanalı ve iyonotropik glutamat reseptörlerinin alt tipi olan NMDAR sinaptik geçiş ve nöronal plastisitede önemli rol oynar. Glisin bağlayan NR1 ve glutamat bağlayan NR2 alt ünitelerinden oluşan heteromer yapısında bir reseptördür.<sup>[6,7]</sup> Başlıca amigdala, hipotalamus, prefrontal korteks ve hipokampus nöronlarında olmak üzere yüksek yoğunlukta NMDAR eksprese edilmektedir. Anti-NMDAR antikoru ilk olarak 2007 yılında over teratomu ile ilişkili ensefaliti olan genç kadın hastalarda tanımlanmıştır.<sup>[8]</sup> Anti-NMDAR antikoru ile ilişkili LE sıklıkla 40 yaşın altındaki kadınlarda görülmekle birlikte; erkeklerde, çocuklarda ve yaşlılarda da sıklıkla altta bir kanser olmaksızın görülebilmektedir.<sup>[9-11]</sup>

Genellikle nonspesifik grip benzeri prodromal belirtilerden bir-iki hafta sonra ortaya çıkan klinik tablo stereotipik özellikte akut psikiyatrik bozukluklar (deliryum, delüzyon, agresyon, irritabilite gibi), epileptik nöbetler ve bellek kayıpları ile karakterizedir. Hastaların %80'inde ilk haftalarda görülen epileptik nöbetler genellikle ekstratemporal orijinlidir. Daha ileri aşamada ise katatonî, orofasyal diskinezi, distoni, atetoz, afazi, otonomik bozukluklar, santral hipoventilasyon ve koma tabloları görülebilir.<sup>[9-15]</sup> Olguların yaklaşık %50'sinde over teratomu saptanabilir. Pediatrik başlangıçlı NMDAR ensefaliti olgularının %80'ine tümörün eşlik etmediği gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> Olguların çoğunda BOS inflamatuvar özelliktedir. EEG incelemeleri asimetrik interiktal epileptiform anomaliler ve yaygın yavaşlamalarla karakterizedir. Yaygın delta dalgalarının üzerine eklenen beta dalga patlamalarından oluşan ve "extreme delta brush" olarak adlandırılan EEG bulgusu NMDAR ensefaliti olgularının yaklaşık 1/3'ünde saptanmış ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Yüzde otuz beş olguda MRG'de medial temporal bölge, korteks, serebellum ve beyin sapı ve bazal gangliyalarda anormal sinyaller görülebilir. Olguların %80'i immüterapiye oldukça iyi cevap verir. En sık kullanılan tedavi seçenekleri kortikosteroid, IVIG ve plazma değişimi olmakla birlikte, rituksimab ve siklofosfamid de son zamanlarda denenilen diğer ajanlardır.<sup>[14]</sup>

Anti-NMDAR antikoru ile ilişkili olarak nöropsikiyatrik tutulumun olmadığı pür epileptik nöbetler ile karakterize farklı

olgular da tanımlanmıştır. Bu hastalar nonkonvulziv status epileptikus ya da dirençli temporal lob epilepsisi şeklinde ortaya çıkabilirler.<sup>[2]</sup>

## 3. Anti-AMPA Antikoru

İyonotropik bir glutamat reseptörü olan AMPA reseptörü, dört farklı alt birimden oluşan heterotetramer yapısındadır ve hızlı eksitatör nörotransmisyonunda rol alır. Anti-AMPA antikoları GluR1 ve GluR2 alt ünitelerine karşı oluşur.<sup>[17,18]</sup> Anti-AMPA antikoru ile ilişkili olarak sıklıkla tipik LE görülebilirken, hızlı progresif demans tabloları da bildirilmiştir.<sup>[17]</sup> Klinik olarak 40 yaşın üzerindeki kadınlarda klasik LE bulguları, temporal lob nöbetleri ve atipik psikoz tablosu görülmesine rağmen, klinik olarak nöbetle başvuru olasılığı daha azdır.<sup>[17,19-21]</sup>

Olguların %70'den fazlasında eşlik eden bir kanser (en çok akciğer kanseri) saptanır. BOS genellikle inflamatuvar özelliktedir. MRG'de medial temporal bölgelerde anormal bulgular görülebilir. İmmüterapiye cevap oldukça iyi olmasına rağmen, tedavi sonrası %70 oranında atak tekrarı görülebilir.<sup>[17]</sup>

## 4. Anti-GABAR Antikoları

Ana inhibitör nörotransmitter olan GABA, GABAA ve GABAB reseptörleri ile etkileşime girer. Metabotropik GABABR, G-protein bağımlı bir reseptördür ve kalsiyum ile potasyum iyon kanallarını düzenleyerek presinaptik inhibisyona aracılık eder.<sup>[22]</sup> Sıklıkla 40 yaşın üzerindeki kadınlarda tedaviye dirençli temporal lob nöbetleri ile karakterize epileptik nöbetlerin ön planda olduğu klasik LE bulguları ile ortaya çıkan klinik tablolar GABABR antikoru ile ilişkilidir.<sup>[23-26]</sup> Ayrıca ensefalit dışında yine GABABR antikoru ile ilişkili olarak serebellar ataksi, status epileptikus, opsoklonus-miyoklonus olguları da bildirilmiştir.<sup>[26,27]</sup> Limbik ensefalit olgularının yaklaşık yarısı paraneoplastik iken (en sık rastlanan tümör küçük hücreli akciğer kanseri), %90 olguda inflamatuvar BOS bulguları ve %65 olguda ise anormal MRG bulguları görülebilir.<sup>[26]</sup> EEG incelemelerinde ise zemin aktivitesinde genel bir yavaşlama ile birlikte temporal bölgelerde epileptik aktiviteler saptanabilir.<sup>[26]</sup> İmmüterapi ile oldukça iyi sonuçlar alınırken, atakların tekrarlama olasılığı da azdır.<sup>[23,26]</sup>

İyonotropik GABAAR ise farklı alt ünitelerden oluşan heteropentamerik yapıda olup beyinde hızlı inhibitör sinaptik geçişe aracılık eden bir reseptördür.<sup>[28,29]</sup> Ayrıca GABAAR alt ünitelerinde olan mutasyonlar genetik epilepsi sendromla-

rına da yol açabilmektedir.<sup>[30]</sup> GABAAR antikorunun nöroimmunolojik hastalıklarla ilişkisi son yıllarda gösterilmiştir. Klinik olarak yüksek serum ve BOS GABAAR antikorları ile ilişkili olan ağır LE tabloları bildirilmiştir. Epileptik nöbetler ya da dirençli status epileptikus tablosu da hastaların öne çıkan özellikleridir.<sup>[28,29]</sup> Beyin MRG'de tek ya da iki yanlı temporal bölgelerde anormal sinyal artışları saptanabilir.<sup>[28,29]</sup> Olgulara genellikle tümör eşlik etmemekle birlikte, invaziv timoma saptanan iki olgu bildirilmiştir.<sup>[29]</sup> Semptomatik tedavi ya da immünterapiye tam ya da kısmi cevap alınabilmektedir.<sup>[28,29]</sup>

## 5. Anti-GlyR Antikoru

Ligand bağımlı iyon kanalı ailesinden olan glisin reseptörleri iki alt üniteden oluşan heteropentamerik proteinlerdir.<sup>[31]</sup> Glisin reseptörleri esas olarak beyin sapı, medulla spinalis ve retina'da bulunurlar.<sup>[32,33]</sup> Reseptör aktivasyonu, membran potansiyelinin hiperpolarizasyonu ve eksitasyonda azalma ile sonuçlanır. Son zamanlarda yeni tanımlanan glisin reseptör alfa 1 antikorlarının erişkin ve çocuk olgularda spinal kord ve beyin sapı hastalıkları, progresif ensefalomiyelit rijidite ve miyoklonus (PERM) ile kuvvetli olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[34,35]</sup> Bu olgularda klinik tablo klasik PERM'den daha geniş kapsamlıdır. Sık olmamakla beraber epileptik nöbetler görülebildiği gibi, "stiff-person" sendromu, LE ve optik nöropati de bildirilmiştir.<sup>[34-36]</sup> BOS bulguları değişken, MRG genellikle normaldir. Nadiren tümör eşlik edebilir. Olguların kortikosteroid ya da IVIG gibi immünterapiye cevabı oldukça iyi olmakla birlikte haftalar sonra ataklar tekrarlayabilir.<sup>[37]</sup>

## Hücre İçi Antijenlere Karşı Gelişen Antikorlar ve İlişkili Nörolojik Sendromlar

### 1. Anti-GAD Antikoru

Gutamik asit dekarboksilaz, gama-amino bütirik asit sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. Anti-GAD antikorları stiff-person sendromu, serebellar ataksi, palatal tremor ve epilepsi gibi immün aracılı nörolojik hastalıklarla ilişkili olabilir.<sup>[2]</sup> Akut ya da subakut başlangıçlı epileptik nöbetlere eşlik eden kognitif ve psikiyatrik bozukluklarla karakterize LE kliniği olan hastalarda yüksek titrede anti-GAD antikorları saptanabilir.<sup>[38]</sup> Sıklıkla paraneoplastik olmayan bu olgularda LE için tipik olan mediyal temporal yapılarda anormal sinyal artışları görülebilir.<sup>[38]</sup> Diğer antikorlarla ilişkili ensefalitlere göre anti-GAD antikorları ile ilişkili LE olguları daha genç olmakla birlikte; kognitif ya da psikiyatrik bozukluklara göre temporal lob nöbetleri de daha sık görülmektedir. Ani-GAD antikoru saptanan epilepsi hastalarının antikonvülzan ya da

immünterapiye olan dirençleri diğer iyon kanalı antikorlarına göre daha fazladır.<sup>[38]</sup>

Ayrıca inflamasyonun klinik ya da radyolojik bulgularının olmadığı kronik epilepsi hastalarında da yüksek titrede GAD antikorları tespit edilmiştir.<sup>[39]</sup> Antikor düzeyleri ile epilepsi şiddeti arasında açık bir ilişki olmamakla birlikte ilaca dirençli kronik epilepsisi olan bir grup hastada yüksek serum antikor düzeyleri saptanmıştır.<sup>[39]</sup> Ayrıca yine bu grupta immünterapiye verilen yanıt belirsiz olmakla birlikte; bazı iyi cevaplı olgular da bildirilmiştir.<sup>[39]</sup>

### 2. Onkonöral Antikorlar

Sıklıkla subakut başlayan temporal lob nöbetleri, amnezi, psikiyatrik bulgular ya da ensefalomiyelit ile karakterize olan klasik LE; Hu, Ri, Ma2, CV2 ve amfizinin gibi direkt hücre içi antijenlere karşı gelişen onkonöral antikorlar ile ilişkili olabilir.<sup>[2]</sup> Bu antikorların saptandığı olgularda izole epilepsi nadir olarak görülmekle birlikte Hu ya da CV2 antikoru ile ilişkili bir kaç hasta bildirilmiştir.<sup>[2,40]</sup> Sık olmamakla birlikte Hu antikoru ile ilişkili olan tablolara kompleks parsiyel nöbetler eşlik edebilir.<sup>[41]</sup> Onkonöral antikorlarla ilişkili klinik tablolar, genellikle monofazik ve hızlı ilerleyici bir seyre sahiptir; olguların neredeyse tamamında tümör saptanır ve tedavi altına yatan tümöre yöneliktir. Ancak antikorlar direkt patojenik olmayıp, tümörle ilişkili biyolojik işaretleyicidir. Bu antikorların saptanması altına yatan olası bir tümör ile ilgili inceleme yapılmasını gerektirmektedir.<sup>[42,43]</sup> Bu nedenle hücre içi antijenlere karşı gelişen antikorlara yönelik immünoterapilere verilen cevap genellikle iyi değildir.<sup>[44,45]</sup>

## Otoantikörler ve Epilepsi ile İlişkili Klasik Otoimmün Ensefalit Sendromları

Anti-nöronal antikor ilişkili epileptik nöbetler sıklıkla paraneoplastik kökenli olan veya olmayan otoimmün ensefalit tablolarının bir parçası olarak karşımıza çıkarlar. Epileptik nöbetlerin gözlemlendiği başlıca otoimmün ensefalit sendromları LE ve ensefalomiyelittir.

Ensefalomiyelit olguları santral sinir sisteminin birden fazla bölgesinde nöronal kayıp ve inflamasyon bulguları ile başvururlar. Ön planda hipokampus, serebellum, beyinsapı ve medulla spinalis alanlarında tutulum olması beklenir. Ayrıca bazı olgularda dorsal kök-ganglion (duysal nöronopati) ve sempatik/parasempatik sinir ve ganglionların (ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal parezi, aritmi, erektil disfonksiyon) da etkilendiği bilinmektedir. Ensefalomiyelit olgulara

rının çoğunda küçük hücreli akciğer kanseri ve Hu antikoları saptanır. Ayrıca CV2, amfifizin ve Ri antikoları ile ilişkili olgular da bildirilmiştir. Ensefalomyelit olgularının bir kısmı ılımlı ve fokal bulgularla başvurabilir. Epilepsia partialis continua ve non-konvülf epileptik status ile başlayıp ilerleyen olgular bildirilmiştir. Ensefalomyelit olgularının BOS incelemelerinde hemen daima lenfositik pleositoz, yüksek protein konsantrasyonu, yüksek IgG indeksi ve oligoklonal bantlar saptanır. MR incelemesinde tutulan bölgelerde ve bazen klinik olarak sessiz bölgelerde T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonlar görülür.<sup>[43-45]</sup>

Limbik ensefalitte gözlenen başlıca bulgular yakın bellek kaybı, epileptik nöbetler ve davranış değişikliğidir. Davranış değişikliği kapsamında konfüzyon, irritabilite, depresyon, halüsinasyon ve psikoz görülebilir. Hu, Ma2, CV2 ve amfifizin gibi hücre içi antijenlere karşı antikolarla karakterize LE olgularına hemen daima bir kanser eşlik eder ve tedaviye yanıt genellikle kötüdür. Hücre yüzeyi antijenlerine karşı gelişen LE olgularının önemli bir kısmında kanser saptanmaz ve tedaviye yanıt oldukça iyidir. Tek ve iki yanlı medial temporal lob hiperintensitesi LE olgularında sıklıkla karşılaşılan bir MRG bulgusudur. Ayrıca bazal frontal lob ve limbik sistem dışı alanlarda da hiperintensite saptanabilir. PET incelemesi ile temporal loblarda hipermetabolizma gösterebilir. Ensefalomyelitte olduğu gibi LE olgularında da inflamatuvar bulgular saptanır.<sup>[46]</sup>

### Klinik Tanıda Antikoların Yeri-Klinik Özellikler

LG11 antikoruna ile ilişkili olan fasiobrakial distonik nöbetler ve NMDAR antikoruna ile ilişkili olan "extreme delta brush" aktivitesi gibi nadir klinik ve paraklinik özellikler bir tarafa bırakılırsa, epileptik nöbetlerle başvuran olguların altında otoimmün temelli fizyopatolojik mekanizmaların bulunduğunu düşündürecek çok sayıda bulgu yoktur. Antikor saptanan epilepsi olgularının önemli bir kısmında klasik bir otoimmün ensefalit tablosu olmaması ve sıklıkla bu olguların monoseptomatik veya atipik bulgularla başvurabilmeleri tanıda güçlükler sebep olmaktadır. Geçtiğimiz yıllarda yapılan birkaç çalışmada hangi epilepsi olgularında antikor taramasının yapılması gerektiği konusunda bazı önerilerde bulunulmuştur.

On iki haftadan kısa epilepsi öyküsü olan, klasik otoimmün ensefalit sendromlarından (LE veya ensefalomyelit) birine sahip olan, MR veya PET incelemesinde medial temporal loblarda sinyal değişikliği saptanan, BOS incelemesinde

protein artışı, lenfositöz, yüksek IgG indeksi ve oligoklonal bant bulguları olan, beyin biyopsisi yapılmışsa inflamasyonla uyumlu bulgular saptanan, epileptik nöbetlerin başlangıcından önce ateş veya üst solunum yolu infeksiyonu gibi prodromal bulguların olduğu ve eşlik eden organa spesifik otoimmün hastalığı bulunan epilepsi olgularında antikor bulunma olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu olgularda antikor taraması yapılması, antikorun pozitif bulunması durumunda immünoterapi denemesinde bulunulması ve altta yatabilecek tümörlerin saptanması için görüntüleme incelemelerine başvurulması önerilmiştir.<sup>[42]</sup>

Kronik epilepsi olgularında ise antiepileptiklere dirençli, yeni başlangıçlı ve sebebi açıklanamayan status epileptikus ve fokal epilepsisi olan, otonomik semptomlu nöbetleri olan, postiktal veya interiktal psikoz ile başvuran, non-konvülf status atakları olan epilepsi hastalarında antikor saptanma olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>[2,47,48]</sup>

VGKC-kompleksi antikoları ile ilişkili otoimmün ensefalit ile başvurup izlemi sırasında aylar içerisinde mezial temporal skleroz geliştiren çok sayıda olgu tanımlanmıştır. Ayrıca mezial temporal skleroz olgularında yüksek oranda anti-nöronal antikor (genellikle CASPR2, GlyR ve NMDAR antikoları) saptanmış ve bu olguların bir kısmının immünoterapi ile nöbet sıklıklarının azaldığı gösterilmiştir.<sup>[47]</sup> Bu sebeple tedaviye yanıtı veya atipik özellikleri olan epilepsi olgularının bir kısmının otoimmün kökenli olabileceği akılda tutulmalıdır.

### Sonuç

Sebebi bilinmeyen epilepsi olgularında, klinik ve laboratuvar bulguları ile inflamatuvar belirteçlerin ve özellikle de otoantikoların saptanması altta yatan olası patolojiyi işaret edebilir. Bu durumda tedavide erken immünoterapiye başlanarak nöronal hücre ölümünü engellemek ve böylece hastaların klinik seyirlerini olumlu yönde geliştirmek en önemli hedeftir. Tedaviye dirençli olgularda klinik tablodan henüz ortaya koyulmamış yeni antikolar da sorumlu olabilir. İnfiamasyona katkıda bulunan tüm faktörlerin saptanması için yeni çalışmalar gerekmektedir.

### Kaynaklar

1. Vincent A, Crino PB. Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:12-7. [CrossRef](#)
2. Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:18-22. [CrossRef](#)

3. Cojocaru IM, Cojocaru M. Reactions of the immune system in epilepsy. *Maedica (Buchar)* 2010;5(3):201–6.
4. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9(8):776–85. [CrossRef](#)
5. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69(5):892–900. [CrossRef](#)
6. Hunt DL, Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. *Curr Opin Neurobiol* 2012;22(3):496–508. [CrossRef](#)
7. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* 2005;11(1):37–49. [CrossRef](#)
8. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61(1):25–36.
9. Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11(3):298–304. [CrossRef](#)
10. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzier MJ, Prüss H, De Souza C, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev* 2012;11(12):863–72.
11. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(2):157–65.
12. Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, Duggins A, Kimber TE, Morris JG, et al. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Mov Disord* 2008;23(9):1256–61.
13. Smith JH, Dhamija R, Moseley BD, Sandroni P, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol* 2011;68(8):1069–72. [CrossRef](#)
14. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10(1):63–74. [CrossRef](#)
15. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1091–8.
16. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133(Pt 6):1655–67. [CrossRef](#)
17. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65(4):424–34. [CrossRef](#)
18. Lu W, Shi Y, Jackson AC, Bjorgan K, During MJ, Sprengel R, et al. Subunit composition of synaptic AMPA receptors revealed by a single-cell genetic approach. *Neuron* 2009;62(2):254–68. [CrossRef](#)
19. Bataller L, Galiano R, García-Escrig M, Martínez B, Sevilla T, Blasco R, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology* 2010;74(3):265–7. [CrossRef](#)
20. Graus F, Boronat A, Xifró X, Boix M, Svigelj V, García A, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology* 2010;74(10):857–9. [CrossRef](#)
21. Wei YC, Liu CH, Lin JJ, Lin KJ, Huang KL, Lee TH, et al. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol* 2013;261(1–2):129–33. [CrossRef](#)
22. Benarroch EE. GABAB receptors: structure, functions, and clinical implications. *Neurology* 2012;78(8):578–84. [CrossRef](#)
23. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9(1):67–76. [CrossRef](#)
24. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011;76(9):795–800. [CrossRef](#)
25. Jeffery OJ, Lennon VA, Pittock SJ, Gregory JK, Britton JW, McKeeon A. GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology* 2013;81(10):882–7. [CrossRef](#)
26. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013;81(17):1500–6. [CrossRef](#)
27. Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, Streitberger K, Hotter B, Horn S, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol* 2013;256(1–2):94–6. [CrossRef](#)
28. Petit-Pedrol M, Armangué T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014;13(3):276–86. [CrossRef](#)
29. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, et al. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* 2014;34(24):8151–63. [CrossRef](#)
30. Macdonald RL, Kang JQ, Gallagher MJ. Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol* 2010;588(Pt 11):1861–9. [CrossRef](#)
31. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 2014;137(Pt 8):2178–92. [CrossRef](#)
32. Baer K, Waldvogel HJ, Faull RL, Rees MI. Localization of glycine receptors in the human forebrain, brainstem, and cervical spinal cord: an immunohistochemical review. *Front Mol Neurosci* 2009;2:25. [CrossRef](#)
33. Lynch JW. Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel. *Physiol Rev* 2004;84(4):1051–95. [CrossRef](#)
34. Mas N, Saiz A, Leite MI, Waters P, Baron M, Castaño D, et al. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol*



- Neurosurg Psychiatry 2011;82(12):1399–401. [CrossRef](#)
35. Damásio J, Leite MI, Coutinho E, Waters P, Woodhall M, Santos MA, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: the first pediatric case with glycine receptor antibodies. *JAMA Neurol* 2013;70(4):498–501. [CrossRef](#)
  36. McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, Matsumoto JY, Harvey RJ, McEvoy KM, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol* 2013;70(1):44–50. [CrossRef](#)
  37. Stern WM, Howard R, Chalmers RM, Woodhall MR, Waters P, Vincent A, et al. Glycine receptor antibody mediated Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus (PERM): a rare but treatable neurological syndrome. *Pract Neurol* 2014;14(2):123–7. [CrossRef](#)
  38. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67(4):470–8. [CrossRef](#)
  39. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, Fallah M, Kharazmi E, Haapala AM, et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(5):760–7. [CrossRef](#)
  40. Senties-Madrid H, Vega-Boada F. Paraneoplastic syndromes associated with anti-Hu antibodies. *Isr Med Assoc J* 2001;3(2):94–103.
  41. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(2):59–72. [CrossRef](#)
  42. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(6):638–45. [CrossRef](#)
  43. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010;257(4):509–17. [CrossRef](#)
  44. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124(Pt 6):1138–48. [CrossRef](#)
  45. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2007;20(6):732–7.
  46. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(4):381–5. [CrossRef](#)
  47. Ekizoglu E, Tuzun E, Woodhall M, Lang B, Jacobson L, Icoz S, et al. Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2014;55(3):414–22. [CrossRef](#)
  48. Bien CG. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 2:48–55. [CrossRef](#)