

İmmünoterapiye Yanıtlı Epilepsiler: Genel Klinik Özellikler, Sık Saptanan Antikorlar ve Tedavi Çalışmaları



Dr. Esmekızıoğlu

Immunotherapy Responsive Epilepsies: General Clinical Features, Commonly Detected Antibodies and Treatment Studies

Esmekızıoğlu, Betül BAYKAN

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

Özet

Epilepside immünite ve enflamasyonun rolü üzerinde uzun zamandır durulmakta olup, son yıllarda özellikle geleneksel antiepileptik ilaçlara dirençli olgularda birtakım nöronal antijenlere karşı gelişen antikorların saptanması ile "otoimmün epilepsi" kavramı doğmuştur. Otoimmün etiyojiden şüphelenilen olgularda immün tedavinin başarılı olduğu görülmüştür. Bu yazıda otoimmün boyutu bilinen epilepsi tablolarının yanısıra, son yıllarda önemi artan immünotedaviye yanıtlı nöronal otoantikorlarla ilişkili tablolar ve tedavi seçenekleri özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; immün tedavi; otoantikorlar; otoimmünite.

Summary

The role of immunity and inflammation in epilepsy has long been considered and in recent years, discovery of some antibodies against various neuronal antigens especially in cases refractory to conventional anti-epileptic drugs raised the concept of "autoimmune epilepsy". Immunotherapy may lead to significant benefits in cases with suspicion of autoimmune etiology. In this paper, epileptic pictures with a known autoimmune aspect as well as those pictures with recent increased awareness due to the discovery of neuronal auto-antibodies responding to immunotherapies and their management options are summarized.

Keywords: Epilepsy; immunotherapy; autoantibodies; autoimmunity.

Giriş

Epilepsi, dünya üzerinde yaklaşık 50 milyon kişiyi etkileyen ve kısıtlılığa neden olan nörolojik tablolardan biridir. Ayrıca epileptik nöbetler, birçok nörolojik hastalığın bulgusu olarak ortaya çıkabilmekte, bunların bir kısmında ise otoimmün mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Otoimmün mekanizmalara son yıllarda ilgi giderek artmıştır.

Bebeklik ve çocukluk çağı epilepsilerinde steroidlerin anti-konvülzan etkinliğinin görülmüş olması nedeniyle, epilepside immünite ve enflamasyonun rolü üzerinde zaten uzun zamandır durulmaktadır.^[1,2] İmmün tedavinin kullanıldığı West ve Landau-Kleffner sendromlarının^[3,4] yanı sıra immün

aracılı enflamasyonun söz konusu olduğu bilinen, ancak tüm patojenik zincirlerin aydınlatılmadığı Rasmussen ensefaliti ya da patogenezi halen belirlenememiş olan febril enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu (FİRES) ve hemikonvülziyon hemipleji sendromu gibi farklı sendromlar da tanımlanmıştır.^[5] Ayrıca son yıllarda, epileptik nöbet görülen çeşitli hasta gruplarında, birtakım nöral antijenlere karşı gelişen antikorların saptanması ile "otoimmün epilepsi" kavramı ortaya atılmıştır. Özellikle de tedaviye dirençli olgularda, immün etiyojolojiye yönelik araştırmalar ve immün tedavi girişimleri önem kazanmıştır.^[6]

Pek çok yeni antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi geliştirilmiş olsa da %20-30 hasta, tedaviye dirençli nöbetler geçirme-

Geliş (Submitted): 01.10.2015

Kabul (Accepted): 04.10.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Esmekızıoğlu

e-posta (e-mail): esmekizoglu@yahoo.com



ye devam etmektedir.^[7,8] Otoimmün etiyolojiden şüphelenilen olgularda geleneksel AEİ tedaviye yanıt alınmadığı ve immün tedavinin başarılı olduğu görülmüş olup, erken dönemde verilen immün tedavi ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği öne sürülmektedir.^[9] Bu hasta gruplarında immün tedavi seçenekleri olarak başlıca kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin (IVIG), plazmaferez ve azatioprin yer almakta olup, son yıllarda ikinci basamak tedavi olarak da siklofosfamid ve rituksimab, efalizumab, natalizumab v.b. monoklonal antikorlar gibi ajanlar da kullanılmaktadır.^[9]

Otoimmün boyutu bilinen epilepsi tablolarına kısaca değinildikten sonra son yıllarda bilgi birikimi artan nöronal otoantikorlarla ilişkili tablolar ve tedavi seçeneklerinin yönetimi üzerinde durulacaktır.

Rasmussen Ensefaliti

Rasmussen ensefaliti, sadece tek bir hemisferin tutulduğu, ilerleyici nörolojik kötüleşme ve dirençli fokal nöbetlerin ve en tipik olarak epilepsiya parsiyalis kontinua tablosunun görüldüğü immün aracılı ciddi bir nörolojik tablodur. Glutamat reseptörü subünitesi 3'e karşı oluşan antikor (anti-Glu3R) saptanabilir, ancak bu hastalık için spesifik değildir. Bu ağır tabloya yönelik en etkili müdahalenin hemisferektomi ya da hemisferotomi olduğu bildirilse de^[10,11] özellikle motor fonksiyonların henüz bozulmadığı hastaların başta IVIG ve plazmaferez olmak üzere steroid ya da takrolimus gibi immün tedavi seçeneklerinden faydalandığı gösterilmiştir.^[11-13]

West Sendromu

İnfanıl spazmlar, mental gerilik ve EEG'de hipsaritmi denen kaotik tablo ile karakterize bu sendromda etkinliği kanıtlanmış immün tedavi seçenekleri adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortikosteroid ve ayrıca vigabatrin tedavileridir.^[14,15] İmmün boyutunun mekanizması ise henüz gösterilebilmiş değildir. Olabilecek en iyi gelişimsel sonuca ulaşmak için infanıl spazmların erken ve etkin tedavisi önem taşımaktadır.^[16,17]

Landau-Kleffner Sendromu

Gelişim çağında ortaya çıkan bu nadir ensefalopati tablosunda, normal gelişmekte olan bir çocukta edinsel afazi ve bunu izleyen nöbetler görülür. Patolojisi henüz aydınlatılmamış bu tabloda steroid tedavisi ile konuşma fonksiyonlarında belirgin düzelleme izlenmiş^[18] ve IVIG tedavisinden

yarar sağlandığı gösterilmiştir.^[19,20] Etiyolojiye yönelik araştırmalar henüz sonuç vermekten uzaktır.

Hemikonvülsiyon-Hemipleji Sendromu

Genellikle yaşamın ilk iki yılı içinde başlar, semptomatik epilepsilerin nadir bir formudur. Ateşli bir hastalık döneminde uzun süreli tek yanlı klonik nöbetler olur. Bunu takiben ise tek yanlı spastik hemipleji gelişir. Etiyoloji ve patofizyolojisi henüz aydınlatılmamıştır.^[21] Yakın dönemde bildirilen, hemikonvülsiyon-hemipleji sendromu tanımlı bir olguda ACTH tedavisi ile nöbet kontrolü sağlanmıştır.^[22]

Nöronal Antikorlarla İlişkili Ensefalit ve Epilepsi Tabloları

a. Genel Klinik Özellikler

Santral sinir sistemini (SSS) hedef alan diğer bilinen otoimmün hastalıkların yanı sıra son yıllarda, hücre içi proteinler^[23] ile nöronal yüzey antijenleri de denilen plazma membran proteinlerini hedef alan antikorlar ve bunlarla ilişkili tablolar tanımlanmıştır.^[23,24] Hücre içi antijenlere yönelik antikorların patojenik olmayıp, alta yatan otoimmün yanıtın birer belirtisi olduğu, öte yandan nöronal yüzey antikorlarının patojenik gücünün olduğu düşünülmektedir.^[25]

Bu antinöronal antikorların sıklıkla limbik ensefalit tablosu ile ilişkili olarak nöbetlere neden oldukları görülmüştür. Öte yandan, limbik ve ekstralimbik ensefalit sendromunun tüm tipik bulgularının mevcut olmayıp, yeni başlangıçlı epileptik nöbetlerin tek belirti olabildiği tablolar da görülmüştür. Dolayısıyla bu durum tanıda gecikmeye yol açabilmektedir.^[26] Bu hastalarda başlıca klinik ipuçları: Akut veya subakut başlangıç, olağandışı yüksek nöbet sıklığı, aynı olguda değişken veya çok odaklı nöbetlerin varlığı, AEİ'lara direnç, hasta bireyde veya ailesinde ek otoimmün hastalık ya da neoplazi öyküsü; şeklinde sıralanmaktadır. Tanıya yardımcı diğer bulgular; nöronal antikorların pozitif bulunması, radyolojik olarak mezyotemporal enflamasyonun gösterilmesi ve beyin omurilik sıvısında (BOS) nöroenflamasyon bulgularının varlığıdır.^[27]

Ayrıca son yıllarda, AEİ'lara dirençli olup ensefalit kliniği öyküsü olmayan kronik dönemdeki epilepsi formlarında da antinöronal antikorların varlığı gösterilmiştir.^[6,28,29] Quek ve ark. başlıca ve özellikli bulgunun epilepsi olduğu ve BOS veya MR incelemelerinin enflamasyonu desteklediği ya da nöronal bir antikor saptanması ile otoimmün patogeneze

den şüphelenilen tabloları otoimmün epilepsi olarak adlandırmıştır.^[27] Bunun yanı sıra, tarafımızdan fokal epilepsi hastalarında yapılan bir çalışmada seropozitif olgularda psikotik belirti ve MR'da nonspesifik ak madde değişiklikleri de anlamlı sıklıkta bulunmuştur.^[30]

Sözü geçen antikörlerin erken evrelerde limbik ensefalit, geç evrelerde ise kronik epilepsi tablosuna yol açtıkları öne sürülmektedir.^[31] Erişkin başlangıçlı hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsisi tanılı hastalarda geçirilmiş limbik ensefalit öyküsü bildirilmiş olup, voltaj bağımlı potasyum kanalı kompleksine (VGKc) karşı gelişmiş antikörlerin saptandığı limbik ensefalit tablosunda da iki yanlı mezial temporal skleroz geliştiği gösterilmiştir.^[32,33] Öte yandan tanımlanan bu antikörlerin subklinik seyretmiş bir ensefalit tablosunun bir göstergesi olup olmadığı ve patogenezdaki rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu antikörlerin tesadüf eşlikçiler olabilecekleri üzerinde de durulmaktadır.^[30]

Hücre içi antijenlere karşı gelişmiş antikörlerin pozitif olduğu hastaların çoğunda tümör saptanmaktadır. Onkonöral antikörler olarak da tanımlanan bu antikörlerle sıklıkla ilişkili olan paraneoplastik limbik ensefalit tablosunda, prognozun ve immün tedaviye yanıtın kötü olduğu bildirilmiştir. Oysa nöronal yüzey antikörlerinin saptandığı otoimmün ensefalit tablolarında immünotedaviye daha iyi yanıt alındığı, prognozun daha iyi olduğu ve hatta spontan remisyon gelişebildiği görülmüştür. Bununla birlikte, bu olgularda da değişken sıklıklarla malignite varlığına rastlanmıştır.^[26]

Nöronal yüzey antijenlerine karşı gelişen antikörlerle ilişkili SSS hastalıklarının $\frac{3}{4}$ 'ü epileptik nöbetler ile ortaya çıkmaktadır.^[6] AEI'lara dirençli epilepsi hastalarında en sık, VGKc [lösin açısından zengin glioma-aktive protein 1 (LG1) veya kontaklin-ilişkili protein 2 (CASPR-2)], glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA-R)'ne bağlanan nöral antikörlerin varlığı bildirilmiştir.^[27,28]

b. Saptanan Antikörlere İlişkin Ayırıcı Klinik Özellikler

Nöronal yüzey antikörleri ile ilişkili limbik ensefalit grubunda ilk olarak VGKc antikoru pozitif olan limbik ensefalit tabloları tanımlanmıştır.^[34,35] Bu kompleks ile ilişkili temel moleküller LG1 ve CASPR-2'dir. LG1 antikoru saptanan hastalarda nöbet gelişiminin, CASPR-2 pozitif olanlarla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu görülmüştür.^[36] Fasyobrakiyal distonik nöbetlerin görüldüğü hastaların %89'unda LG1 antikoru saptanmıştır.^[37-39] Bu grup hastalar için pa-

tognomonik kabul edilen bu nöbetleri tanımak önem taşımaktadır, çünkü erken tanı ile immün tedaviye başlanması durumunda tipik limbik ensefalit tablosuna ilerleyişin önlenildiği bildirilmiştir.^[40] AEI'lara dirençli olan bu hastaların kortikosteroidlere iyi yanıt verdiği görülmüştür.^[40,41]

NMDA-R ensefalitinde, çoğu limbik ensefalit tablosundan farklı olarak genellikle çocuk ya da genç kadınlar hastalanmakta, bu hastalarda öncelikle akut anksiyete, kişilik değişimleri ve psikoz bulguları, ardından nöropsikolojik bozukluklar ve genellikle ekstraparaneoplastik tipte nöbetler gelişmektedir.^[42] Çocuklarda kişilik değişimlerinin yanı sıra diskineziler de ilk bulgu olarak görülebilmektedir.^[43] Ayrıca NMDA-R antikoru saptanan non-paraneoplastik olguların %20-25'inde yıllar sonra nöbetler bildirilmiştir.^[42,44]

Hücre içi yerleşimli GAD'a karşı antikör saptanan limbik ensefalit hastalarının VGKc pozitif hastalarla karşılaştırıldıklarında daha genç oldukları ve ayrıca bu hastaların bir kısmında temporal nöbetlerin ilk bulgu olabildiği bildirilmiştir.^[45] GAD antikoru limbik ensefalit kliniği olmaksızın yeni başlangıçlı ya da kronik epilepsili olgularda da yüksek saptanmıştır.^[46-48] Çeşitli epilepsi gruplarını inceleyen iki büyük çalışmada, GAD antikoru özellikle kriptojenik epilepsi tanılı hastalarda pozitif bulunmuştur.^[49,50]

Ayrıca, G-amino bütirik asit reseptörleri (GABA-R) ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit reseptörleri (AMPA-R)'ne karşı gelişen antikörlerin saptandığı limbik ensefalit ve temporal epilepsili olgular da görülmektedir.^[51,52] Öte yandan AMPA-R antikörleri saptanan hastalarda epileptik nöbetlere daha az rastlanmıştır.^[52] Yakın dönemde, kriptojenik epilepsi tanılı hastalarda da, klasik olarak "rijidite ve miyoklonusla birlikte progresif ensefalomiyelit" sendromu ile birlikteliği bilinen^[53] Glisin reseptörü (Gly-R)'ne karşı gelişmiş antikörler saptanmıştır.^[30] Ancak bu hastalarda yapılmış immün tedavi denemesi sınırlıdır.

c. Tedavi Yaklaşımları

Otoimmün epilepside immün tedavinin tek başına değil AEI'larla birlikte kullanılması gerektiği düşünülmektedir.^[27] Tedaviye yanıtı veya kısmen yanıtı olduğu bildirilen nöronal antikörler, epilepsi hastalarında görülme sıklıkları, ilişkili oldukları nörolojik tablolar ve tümör birlikteliği Tablo 1'de verilmiştir.

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, AEI'lara dirençli ve

Tablo 1. Tedaviye yanıtı veya kısmen yanıtı olduğu bildirilen nöronal antikorlar^[26,37,53]

	Epilepsi grubunda prevalans	Tümör birlikteliği	İlişkili nörolojik tablolar	İmmütedaviye yanıt
VGKc	%6.5-%11.5	<%20	Limbik ensefalit, demans, hiponatremi, fasyobrakial distonik nöbetler, periferik sinir hipereksitabilite sendromları	İyi
LGI1				
CASPR-2				
NMDA-R				
	%2.5-%7	Değişken sıklıkta	Psikiyatrik bozukluklar, diskineziler, katatoni, sentral hipoventilasyon ve otonom instabilite, opsoklonus-miyoklonus	İyi*
AMPA-R				
GABA-R				
Gly-R		Nadir	Limbik ensefalit, nistagmus	İyi
	%1.6-%8.7	<%5	Limbik ensefalit, orolingual diskineziler	İyi
GAD				
			Rijidite ve miyoklonusla birlikte progresif ensefalomiyelit sendromu	İyi*
			Limbik/kortikal ensefalit, Stiff-person sendromu, beyinsapı ensefaliti, serebellar dejenerasyon	İlimli
Ma1, Ma2		>%90	Limbik ensefalit, ensefalomiyelit, beyinsapı ensefaliti, periferik nöropati	İlimli

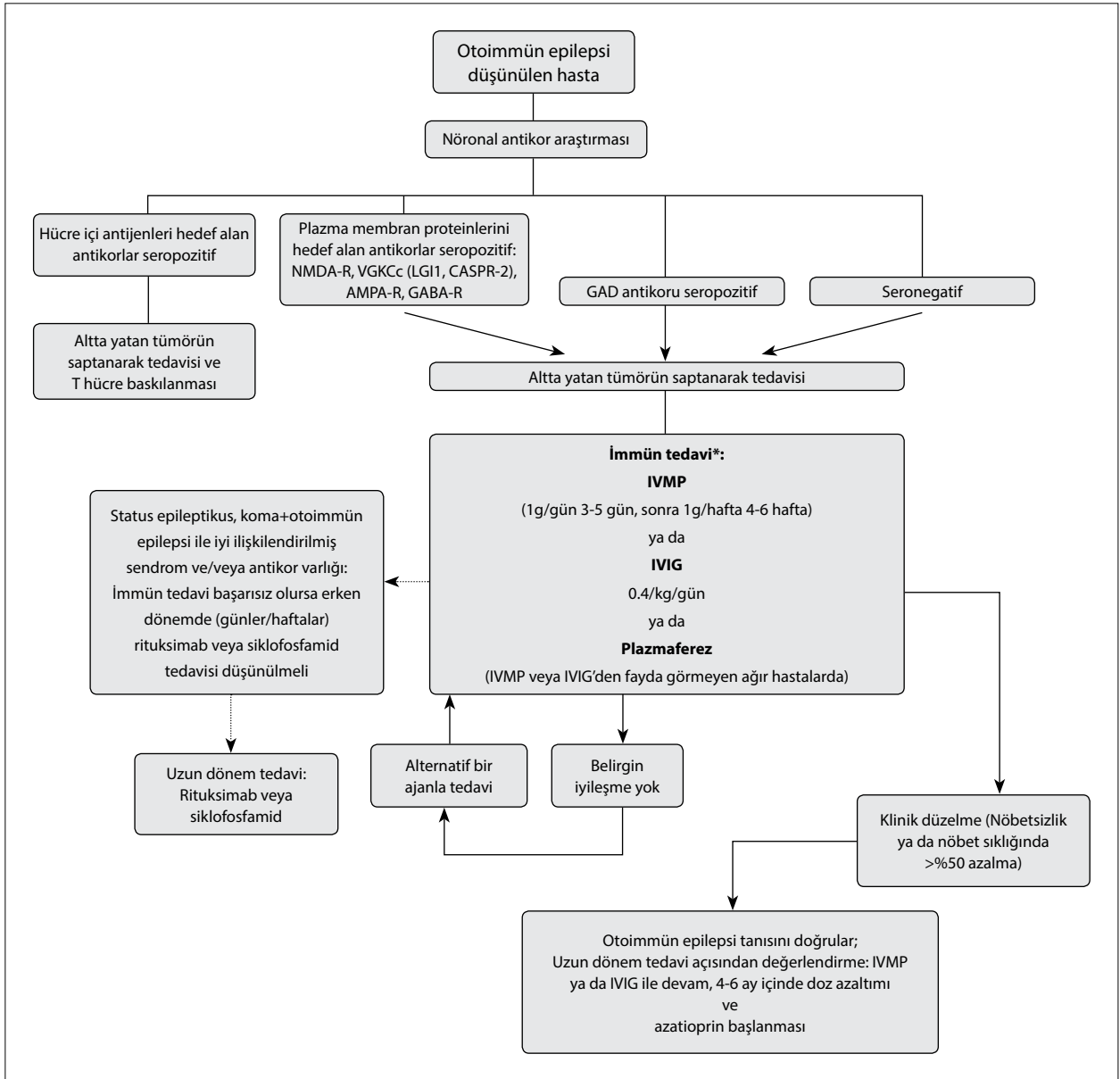
*Nüks bildirilmiştir.^[53,54]

antikor saptanan hastaların %75'i immün tedaviye yanıt vermiş ve bunların çoğunda nöronal yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorlar saptanmıştır.^[25] Antikorlarla ilişkili otoimmün epilepsilerde, klinik bulgular bilinen klinik sendromlar için tipik olmasa bile immün tedaviden yanıt alınabildiği kabul edilmektedir.^[27] Bununla birlikte, hasta grupları içinde otoantikor farklılıkları ve hastalık süresindeki değişimler nedeni ile bir heterojenite olabilmekte ve bu da tedavi yanıtlarında farklılaşmalara yol açabilmektedir.^[55]

Bunun yanı sıra bazı yazarlar, otoimmün epilepsi tanısı ve tedaviye başlamak için otoantikor varlığını göstermenin şart olmadığını savunmuştur.^[26,56] Özellikle akut ve subakut gelişen ağır vakalarda immün aracılı bir tablodan şüphelenildiğinde, spesifik inceleme sonuçlarını beklemeden ampirik immün tedavi başlanması önerilmiştir.^[57] Çocuk yaş grubunda yapılan bir çalışmada, tedaviye dirençli epilepsi tanılı 14 hastaya etiyolojisine bakılmaksızın intravenöz metilprednizolon (IVMP) (5 gün süreyle 15 mg/kg/gün, ve sonraki 3 ay boyunca ayda 1 kez) verilmiş; Rasmussen sendromu ve perinatal hipoksi tanılı olanlar dışındaki hastalarda nöbet sıklığında %50 oranında azalma görülmüştür.^[58] Öte yandan, immün tedavi yanıtının otoimmün epilepsi tanısı koymakta kullanılması netlik kazanmamıştır. İnfantil spazmlar gibi altta yatan ek otoimmün patoloji düşünülmemeyen olgularda ACTH gibi immün tedavi ajanlarının nöbet önleyici etkinlikleri bilinmektedir. Bu nedenle immün tedavi

yanıtının otoimmün epilepsi tanısında yalancı pozitiflik ya da yalancı negatifliğinin olabileceği öne sürülmüştür.^[55] Bu konuda çalışmalar ve tartışmalar halen devam etmektedir.

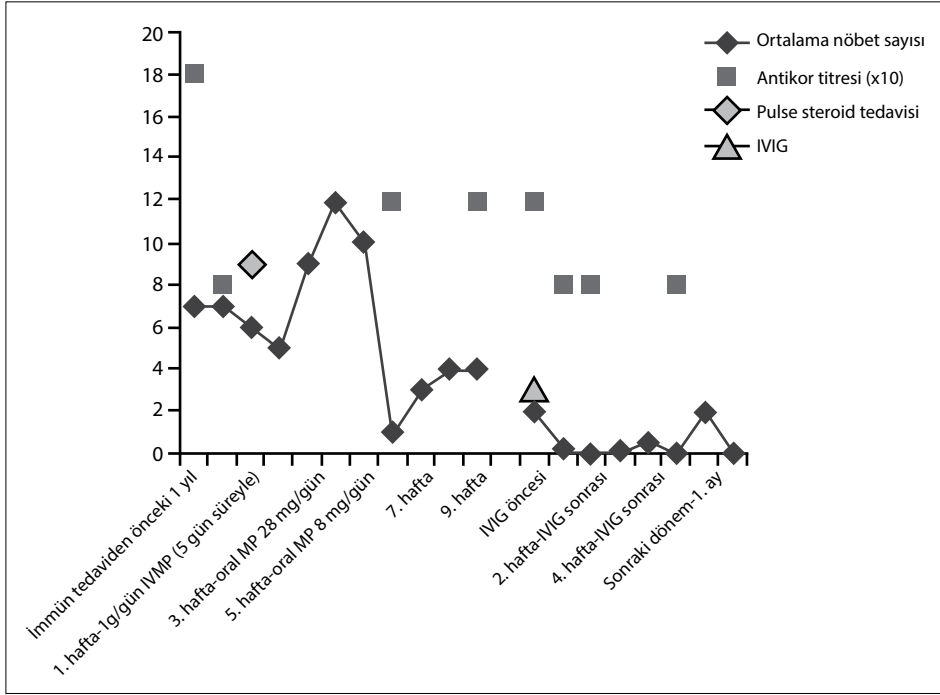
Otoimmün epilepsi düşünülen vakalarda önerilen güncel ve kliniğimizde kullandığımız tedavi algoritması Şekil 1'de verilmiştir. Ancak ilaç seçimi, ikinci ilaç tedavisine geçiş endikasyonları ve tedavi süresine ilişkin kanıta dayalı ve genel kabul görmüş kılavuzlar halen oluşturulabilmiş değildir. Epilepside tedavi başarısının kabul görmüş ölçütleri otoimmün epilepsilerde de geçerlidir; nöbet sıklığında azalma ve kognitif iyileşme bu hasta grubunda tedaviye yanıtın temel belirleyicilerini oluşturmaktadır.^[59] Ayrıca MR incelemesinde inflamatuvar değişiklikler görülen ve immün tedaviye yanıt veren seropozitif olguların önemli bir kısmında MR bulgularında tedavi sonrası düzelme bildirilmiştir.^[26,27] İmmün tedavi süresince tekrarlanan antikor düzeyleri ise bilgilendirici olmakla birlikte, iyileşme ile ilişkisi halen aydınlatılamamıştır.^[59] Quek ve ark.nın çalışmasında immün tedavi sonrasında hastaların 1/3'ünde (10/27, %37) antikor düzeyine tekrar bakılabilmemiş; bu hastaların çoğunda antikor seviyelerinin düştüğü ya da ölçülemediği bildirilmiştir.^[27] Şekil 2'de Glisin reseptör antikor pozitif kriptonjenik parsiyel epilepsi tanılı bir olgumuzun immün tedavi sonrası nöbet sıklığında ve antikor seviyelerinde gelişen değişiklikler verilmiştir. Bu olgu Glisin reseptörüne karşı otoantikor nedeniyle tedavi gören dirençli epilepsi hastalarının ilkinin oluşturmaktadır.^[30]



Şekil 1. Otoimmün epilepsi düşünülen vakalarda önerilen tedavi algoritması.^[26] NMDA-R: N-metil-D-aspartat reseptörü; VGKc: Voltaj bağımlı potasyum kanalı kompleksi; LGI1: Lösin açısından zengin glioma-aktive protein 1; CASPR-2: Kontaktin-ilişkili protein 2; AMPA-R: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit reseptörleri; GABA-R: G-amino bütirik asit reseptörleri; GAD: Glutamik asit dekarboksilaz; IVMP: İntravenöz metilprednizolon; IVIG: İntravenöz immünglobulin. *Çocuk hastalarda 30mg/kg/gün, 3 gün süreyle IVMP ya da 2 g/kg total doz olmak üzere 2 gün süreyle IVIG; 1-2 haftalık izlem sonrası hastanın durumu ağır seyrediyorsa ek doz IVIG ya da plazmaferez önerilmekte. Birinci basamak tedaviye hiç yanıt alınmaz ya da kısmen yanıt var ise ikinci basamak tedavi önerilmekte.^[57]

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, otoimmün epilepsi ön tanısı olan 29 hastanın 26'sında antinöronal antikor saptanmış, bunların yaklaşık yarısı birinci basamak tedaviden fayda görmüştür. Nöronal yüzey antikorlu hastaların %87.5'inde, hücre içi antikor saptanan ya da antikor bulun-

mayan hastaların ise %33'ünde immün tedaviye yanıt alınmıştır.^[60] Seronegatif hastalarda görülen bu yanıtın henüz keşfedilmemiş antikor tipleri ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.^[57] Bununla birlikte benzer klinik ve radyolojik bulgular görülse de farklı antikorların varlığında immün tedaviye



Şekil 2. Glisin reseptör antikorlu pozitif bulunan kriptojenik parsiyel epilepsili olguda immün tedavi sonrası nöbet sıklığında ve antikor seviyelerinde görülen değişiklikler. IVMP: İntravenöz metilprednizolon; IVIG: İntravenöz immunglobulin.

yanıt ve nüks oranlarında farklılık olduğu, bu nedenle saptanan antikor ve ilişkili sendroma özgü bir tedavi belirlemek gerektiği,^[61] antikor tipinin belirlenmesinin immün tedaviye yanıtı ve prognozu öngörmede önem taşıdığı belirtilmiştir.^[25] Örneğin, LGI1 pozitif limbik ensefalit vakaları steroidlere oldukça iyi yanıt verirken rituksimab tedavisine yanıt alınamamıştır, NMDA ensefalitinde ise tümör araştırmasının birkaç yıl süreyle 6 ayda bir tekrarlanması önerilmektedir.^[56] Diğer yandan GAD, Ma1 ve Ma2'ye karşı gelişmiş antikorların saptandığı olgularda immün tedaviye yanıtın kötü olduğu görülmüştür.^[60] Benzer şekilde çocuk hastalarda nöronal yüzey antikorlu saptanan hastaların tümü immün tedaviye yanıt verirken, antikor negatif hastaların ancak yarısında yanıt alınabilmiştir.^[57] Ayrıca tedaviye yanıtız olgularda, nöbet başlangıcı ile immün tedaviye başlanması arasında geçen sürenin uzunluğu negatif bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir.^[60]

Nöronal yüzey antikorlu ilişkili ensefalitlerde hastaların çoğu birinci basamak tedaviye haftalar içinde yanıt vermişlerdir. Ancak NMDA-R ensefalitinde bu yanıt daha da yavaş gelişebilmektedir. Dalmau ve ark. NMDA-R ensefalitinde birinci basamak tedaviye 10 gün içinde yanıt alınmazsa vakit kay-

betmeden ikinci basamak tedavilere geçilmesini önermiştir.^[42] Bu hasta grubunda birinci basamak tedavileri takiben verilen ikinci basamak tedavinin iyileşmeye olumlu katkısı olduğu da öne sürülmüştür.^[62] Ayrıca ilk tedavi rejiminde immünsüpresan alan hastalarda nüks sıklığında azalma bildirilmiştir.^[63] AEI'lere dirençli epilepsili hasta grubunda ilk aşamada rituksimab ve uzun dönemde prednizon tedavisi ile NMDA-R antikorlu saptanan bir hastada nöbetlerin durduğu,^[25] otoimmün etiyojili düşünülen epilepsi grubunda yapılan bir çalışmada da NMDA-R antikorlu pozitif bir hastada IVMP tedavisi ile 5 aylık nöbetsizlik hali izlenmiştir.^[27]

VGKcc antikorlarının saptandığı hastalarda ise geleneksel AEI'lerle karşılaştırıldığında immün tedaviye yanıt daha iyi olup, bu hastaların büyük çoğunluğu (%80'den fazlasının) immün tedaviden fayda görmektedir.^[6,27,41,64] Erişkin başlangıçlı mezial temporal lob epilepsisi tanılı, limbik ensefalit ile ilişkili olduğu düşünülen ancak kognitif tutulumun geriplanda olduğu, VGKcc antikorlu pozitif bir hastada, steroid tedavisi (3 gün süreyle, 1g/gün IVMP) sonrası klinik ve radyolojik bulguların düzeldiği, antikor düzeyinin düştüğü bildirilmiştir.^[65] Otoimmün epilepsi düşünülen 110 kişilik bir hasta grubunda 11 kişide CASPR-2, 1'inde de LGI1 anti-

korları pozitif saptanmış ve bu hastaların tümü steroid veya IVIG tedavisine yanıt vermiştir.^[60] Öte yandan VGKcC antikorlu ilişkili ensefalit tanılı çocuk hastalardan birinde steroid ve IVIG'den oluşan immün tedavi sonrası nüks gelişirken, diğerinde immün tedavi verilmeksizin kendiliğinden iyileşme görülmüştür.^[57] LGI1 ve CASPR-2 antikorlu negatif ancak VGKcC antikorlu pozitif bir olguda ise, tiroid papiller karsinomu tespit edilmiş, hasta opere edildikten sonra nöbetleri durmuş; bir diğer seropozitif hastada ise 2. AEİ tedavisinin eklenmesi ile nöbetler kontrol altına alınmıştır.^[27]

GAD'ın hücre içi yerleşimli olmasına rağmen, seropozitif otoimmün epilepsili olguların bazılarında immün tedaviye yanıt görülmüştür.^[25,27,60] Nonkonvülfiz status epileptikus saptanan önce psikiyatriye başvuran bir hastamızda da AEİ'lere yanıt alınmazken anti-GAD antikorlu saptanması sonrasında yapılan immün tedaviler ile nöbetler ve EEG düzelmiş bunun yanı sıra kognitif ve psikiyatrik tabloda da belirgin düzelme eşlik etmiştir.^[66] Bu durumun, tedaviye yanıtı seropozitif hastalarda henüz tanımlanmamış bir plazma membranı antijenine karşı gelişmiş antikorların, eş zamanlı varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir.^[60] GABA-R ve Gly-R'ye karşı gelişen antikorlar ilişkili ensefalit ve epilepsi tablolarında da steroid ve /veya IVIG tedavilerine değişken yanıtlar elde edilmiştir.^[30,67-69]

İmmün tedavi seçeneklerinin çok sayıda yan etkisi olduğundan tedavide yarar zarar dengesi gözetilmeli ve yan etkiler açısından dikkatle monitorizasyon yapılmalıdır. Tedaviden yarar gören hastalarda tedavinin devamı süresince de bu açıdan aynı dikkat devam etmelidir. Uzun süreli steroid kullanımına bağlı bilinen yan etkiler ya da rituksimab kullanımına bağlı hipogamaglobulinemi bildirilmiştir.^[57] Bazı yazarlar ise yüksek komplikasyon risklerinden dolayı plazmaferezi birinci basamak tedavi olarak uygulamaya çekindiklerini bildirmiştir.^[42]

Sonuç olarak otoimmün epilepsi tanısı alan hastalarda; sıklıkla AEİ tedavisine dirençli nöbetler görülmekte, nöropsikiyatrik değişiklikler veya enflamasyonu destekleyen laboratuvar ve radyolojik bulgular saptanabilmekte, birinci basamak immün tedavilere yanıt vermeyen hastalarda birinci basamakta diğer bir ilaca ya da ikinci basamak tedaviye geçilmesi önerilmekte, erken tanı ve tedavi daha olumlu prognoza neden olmaktadır. Öte yandan antikor tiplerine özgü tedavi yanıtı farklılıkları dikkati çekmektedir. Bu hastalarda otoimmün epilepsinin doğal seyri, immün tedaviden

en çok yararlanabilecek epilepsi hastalarının belirlenmesindeki kriterler, tedaviye başlama zamanı ve uzun dönem tedavinin optimal süresi gibi konular henüz netleşmemiştir ve çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. Arch Neurol 2000;57(12):1689–92. [CrossRef](#)
2. Eeg-Olofsson O. Virological and immunological aspects of seizure disorders. Brain Dev 2003;25(1):9–13. [CrossRef](#)
3. Sinclair DB. Prednisone therapy in pediatric epilepsy. Pediatr Neurol 2003;28(3):194–8. [CrossRef](#)
4. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. Pediatr Neurol 2005;32(5):300–6. [CrossRef](#)
5. Nabbut R. Autoimmune and inflammatory epilepsies. Epilepsia 2012;53 Suppl 4:58–62. [CrossRef](#)
6. Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. Curr Opin Neurol 2011;24(2):146–53. [CrossRef](#)
7. Kossoff EH. Intractable childhood epilepsy: choosing between the treatments. Semin Pediatr Neurol 2011;18(3):145–9. [CrossRef](#)
8. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000;342(5):314–9. [CrossRef](#)
9. Melvin JJ, Huntley Hardison H. Immunomodulatory treatments in epilepsy. Semin Pediatr Neurol 2014;21(3):232–7. [CrossRef](#)
10. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. Brain 2005;128(Pt 3):454–71. [CrossRef](#)
11. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, et al. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. Brain Dev 2013;35(8):778–85.
12. Bittner S, Simon OJ, Göbel K, Bien CG, Meuth SG, Wiendl H. Rasmussen encephalitis treated with natalizumab. Neurology 2013;81(4):395–7. [CrossRef](#)
13. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. Epilepsia 2013;54(3):543–50. [CrossRef](#)
14. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2004;62(10):1668–81. [CrossRef](#)
15. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2012;78(24):1974–80. [CrossRef](#)
16. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syn-

- drome. *Brain Dev* 2001;23(7):683–7. [CrossRef](#)
17. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia* 2004;45(3):255–62. [CrossRef](#)
 18. Granata T, Cross H, Theodore W, Avanzini G. Immune-mediated epilepsies. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:5–11. [CrossRef](#)
 19. Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci* 2002;23 Suppl 1:33–7.
 20. Mikati M, Fayad M, Choueri R. IVIG in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 1998;19(5):399–400.
 21. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676–85. [CrossRef](#)
 22. Shimakawa S, Nomura S, Ogino M, Fukui M, Kashiwagi M, Tanabe T, et al. ACTH therapy on intractable epilepsy in Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy syndrome. *Brain Dev* 2015;37(7):733–7. [CrossRef](#)
 23. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1481–94. [CrossRef](#)
 24. Majoie HJ, de Baets M, Renier W, Lang B, Vincent A. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71(2-3):135–41. [CrossRef](#)
 25. Iorio R, Assenza G, Tombini M, Colicchio G, Della Marca G, Benvenia A, et al. The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. *Eur J Neurol* 2015;22(1):70–8. [CrossRef](#)
 26. Toledano M, Pittcock SJ. Autoimmune Epilepsy. *Semin Neurol* 2015;35(3):245–58. [CrossRef](#)
 27. Quek AM, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69(5):582–93. [CrossRef](#)
 28. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, Howell S, Waters P, Brodie MJ, et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(6):1028–35. [CrossRef](#)
 29. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005;65(11):1730–6. [CrossRef](#)
 30. 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](#)
 31. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10(8):759–72. [CrossRef](#)
 32. Kröll-Seger J, Bien CG, Huppertz HJ. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in a pre-pubertal girl. *Epileptic Disord* 2009;11(1):54–9.
 33. Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007;69(12):1236–44. [CrossRef](#)
 34. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127(Pt 3):701–12.
 35. Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004;62(7):1177–82. [CrossRef](#)
 36. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133(9):2734–48. [CrossRef](#)
 37. Correll CM. Antibodies in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(5):348. [CrossRef](#)
 38. Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(5):291–6. [CrossRef](#)
 39. 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](#)
 40. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013;136(Pt 10):3151–62. [CrossRef](#)
 41. Irani SR, Buckley C, Vincent A, Cockerell OC, Rudge P, Johnson MR, et al. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008;71(20):1647–8.
 42. 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](#)
 43. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66(1):11–8. [CrossRef](#)
 44. 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](#)
 45. 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](#)
 46. Giometto B, Nicolao P, Macucci M, Tavolato B, Foxon R, Bottazzo GF. Temporal-lobe epilepsy associated with glutamic-acid-decarboxylase autoantibodies. *Lancet* 1998;352(9126):457. [CrossRef](#)

47. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology* 2000;55(1):46–50.
48. Falip M, Carreño M, Miró J, Saiz A, Villanueva V, Quílez A, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol* 2012;19(6):827–33. [CrossRef](#)
49. Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol* 2009;211(1-2):120–3. [CrossRef](#)
50. 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](#)
51. 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](#)
52. 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](#)
53. Kyskan R, Chapman K, Mattman A, Sin D. Antiglycine receptor antibody and encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) related to small cell lung cancer. *BMJ Case Rep* 2013.
54. 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](#)
55. Rüegg S, Panzer JA. Immune therapy for pharmacoresistant epilepsy: ready to go? *Neurology* 2014;82(18):1572–3. [CrossRef](#)
56. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(5):431–40. [CrossRef](#)
57. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia* 2013;54(6):1036–45. [CrossRef](#)
58. Sevilla-Castillo RA, Palacios GC, Ramirez-Campos J, Mora-Puga M, Diaz-Bustos R. Methylprednisolone for the treatment of children with refractory epilepsy. *Neuropediatrics* 2009;40(6):265–8. [CrossRef](#)
59. 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](#)
60. Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AM, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014;82(18):1578–86. [CrossRef](#)
61. Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, Singhal NS, Geschwind MD. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol* 2014;71(7):896–900. [CrossRef](#)
62. 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.
63. Gabilondo I, Saiz A, Galán L, González V, Jdraque R, Sabater L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011;77(10):996–9. [CrossRef](#)
64. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77(2):179–89. [CrossRef](#)
65. Toyota T, Akamatsu N, Tsuji S, Nishizawa S. Limbic encephalitis associated with anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies as a cause of adult-onset mesial temporal lobe epilepsy. *J UOEH* 2014;36(2):129–33. [CrossRef](#)
66. Cikirikçili U, Ulusoy C, Turan S, Yildiz S, Bilgiç B, Hanagasi H, et al. Non-convulsive status epilepticus associated with glutamic acid decarboxylase antibody. *Clin EEG Neurosci* 2013;44(3):232–6. [CrossRef](#)
67. 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](#)
68. 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](#)
69. Wuerfel E, Bien CG, Vincent A, Woodhall M, Brockmann K. Glycine receptor antibodies in a boy with focal epilepsy and episodic behavioral disorder. *J Neurol Sci* 2014;343(1-2):180–2.