

# Temporal Lob Epilepsisi ve Otoimmünite

## Temporal Lobe Epilepsy and Autoimmunity

Mine SEZGİN, Betül BAYKAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul



Dr. Mine SEZGİN

### Özet

Epilepsi yaşam kalitesini etkileyen, ülkemizde ve dünyada en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Temporal lob epilepsisi sıklığı, tedaviye gösterdiği direnç ve etkilediği geniş yaş grubu açısından özellikle dikkate değerdir. Otoimmün mekanizmalar ile temporal lob epilepsisi arasındaki ilişki her geçen gün yeni oluşan kanıtlar eşliğinde ortaya konmaktadır. Bu otoimmün mekanizmaların anlaşılması temporal lob epilepsisi etyopatogenezi, tanısı ve tedavisine ilişkin yeni kavramların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Antinöronal otoantikor; otoimmün epilepsi; temporal lob epilepsisi.

### Summary

Epilepsy is one of the most frequent neurological diseases affecting quality of life in our country and in the world. Temporal lobe epilepsy is especially remarkable in terms of its frequency, resistance to treatment and large spectrum of the affected age groups. There are recent increasing new evidences on the relationship between autoimmune mechanisms and temporal lobe epilepsy. Understanding the autoimmune mechanisms will contribute to create new concepts for the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of temporal lobe epilepsy.

Keywords: Anti-neuronal antibodies; autoimmune epilepsy; temporal lobe epilepsy.

### Giriş

Temporal lob epilepsisi (TLE) epilepsi polikliniğinde en sık karşımıza çıkan, medikal tedaviye direnç nedeniyle dikkat çeken bir tablodur.<sup>[1]</sup> Temporal lob epilepsisi, mezial temporal skleroz ya da diğer adıyla hipokampal skleroz başta olmak üzere tümör, vasküler sorunlar, kortikal gelişimsel anomaliler ve kafa travması sekelleri gibi çeşitli patolojik lezyonları içeren heterojen etyolojik grupları kapsar.<sup>[2]</sup> Öte yandan geniş bir kriptojenik yani nedeni bilinmeyen grubun varlığı dikkat çekicidir ve TLE etyolojisinin karanlık kısımlarının aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalara gerek olduğuna işaret etmektedir.

TLE olgularının %65'i hipokampal sklerozla ilişkilidir.<sup>[1]</sup> Mevcut yeni anti epileptik ilaç tedavilerine rağmen hastaların yaklaşık yarısında yeterli nöbet kontrolü sağlanamamaktadır ve epilepsi cerrahisi bu grupta önemli bir seçenektir.<sup>[3]</sup> Başlangıç yaşı, altta yatan nedene bağlı değişken olmakla birlikte erişkin başlangıçlı olgularda otoimmün ensefalit-

ler son yıllarda öne çıkan nedenler arasında yer almıştır.<sup>[4]</sup> Limbik ensefalitin TLE'ye ve hipokampal sklerozdan ayırt edilemeyecek MR görünümüne evlasyonu hem erişkinlerde hem de çocuklarda gösterilmiştir.<sup>[5-7]</sup> TLE patogenezinde otoimmüniteye yönelik çalışmaların son yıllarda hız kazanması ile birlikte daha önce belirleyemediğimiz pek çok etyolojik faktör anlaşılabilir hale gelmektedir. Hem sistemik otoimmün hastalıklar, hem santral sinir sistemini hedef alan immünite TLE'ye neden olabilmektedir.

İmmün tedaviye verdikleri iyi yanıtlar nedeni ile erken tanınmaları önem kazanmış olan nöronal otoantikorlar hem kronik gidişli TLE'ye hem de otoimmün ensefalitlere neden olabilmektedir. Yeni tanı almış TLE olguları bu nedenle ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.<sup>[8]</sup> Bu hastalarda nöbetler ana semptom ya da daha karmaşık bir klinik semptomatolojinin bir parçası olabilir.<sup>[9]</sup> N metil D aspartik asit (NMDA) reseptör antikorları, voltaj kapılı potasyum kanal kompleksi (VGKC) antikorları, glutamik asid dekarboksilaz (GAD) antikorları, daha eski dönemlerde dikkat çekmiş olan GM1 ve son olarak ek-

**Geliş (Submitted):** 19.10.2015

**Kabul (Accepted):** 20.10.2015

**İletişim (Correspondence):** Dr. Mine SEZGİN

**e-posta (e-mail):** szgnmn@gmail.com



lenen Glisin reseptör antikoları epilepsi ve özellikle TLE ile ilişkisi en iyi bilinen (anti GAD intraselüler yerleşimli olmak üzere) nöronal yüzey antikolarıdır.<sup>[9,10]</sup> Akut başlangıçlı ve bilateral TLE olguları limbik ensefalite sekonder tablolarda daha sık karşımıza çıkar.<sup>[11]</sup>

Bu yazıda başlıca nöronal yüzey otoantikoları ve TLE ilişkisi üzerinde durulacak, otoimmün süreçleri tetikleyen sitokinler ve TLE'ye neden olduğu bilinen sistemik hastalıklardan da kısaca bahsedilecektir.

### İmmün Yanıt ve Temporal Lob Nöbetleri

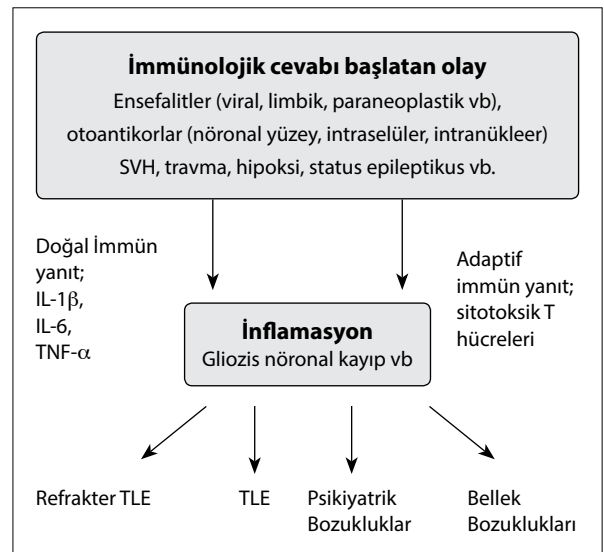
İmmün cevap beyinde doğal immünite ve kazanılmış (adaptif) immünite olmak üzere 2 farklı şekilde karşımıza çıkar (Şekil 1). Doğal immün cevabı interlökinler, sitokinler, kemokinler, interferonlar, komplemanlar, prostaglandinler vb oluştururken kazanılmış immünite daha spesifik immün cevabı oluşturmakla görevli olan B ve T lenfositler veya mikrogial hücrelerle oluşturulur.<sup>[12]</sup>

Doğal immünitenin epilepsi patogenezinde daha önemli rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>[12]</sup> Sitokinlerden özellikle interlökin 1beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) limbik nöbetlerle ilişkili bulunmuştur. TNF-a'nın düşük konsantrasyonlarının antikonvülzan etkisi varken, sürekli ve yüksek konsantrasyonlu salınımının nöbete neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Proinflamatuvar sitokinler aynı zamanda astrositlere glutamat geri alımını azaltarak ve aktive glial hücrelerden eksitator nörotransmitterlerin salınımını artırarak nöronal hipereksitabiliteyi artırır. Uzun dönemde proinflamatuvar sitokinlerin varlığı kan beyin bariyeri geçirgenliğinin değişimine katkıda bulunur.<sup>[14]</sup> IL-1 $\beta$ 'nın, kompleman moleküllerinin ve doku plazminojen aktivatörünün kan beyin bariyeri geçirgenliğini değiştirdiği gösterilmiştir.<sup>[15]</sup>

Öte yandan antikolarla ilişkili ensefalitlerde kazanılmış immünite daha baskındır. Bien ve ark.'nın (2012) yaptığı bir çalışmada intraselüler, intranükleer ve nöronal yüzeyel otoantikör pozitifliği saptanmış toplam 17 hastanın beyin dokusu immünhistokimyasal yöntemlerle incelenmiş ve tüm hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış oranda T hücreleri, B hücreleri, plazma hücreleri, makrofaj ve mikrogial hücrelerinin saptandığı gösterilmiştir. Ayrıca sitotoksik T lenfosit aracılı immün cevap ile temporal lob nöbetlerine neden olan ensefalitler arasındaki hipotetik ilişki bu çalışmada yeniden doğrulanmıştır.<sup>[16]</sup>

İnterlökinlerle beyinde inflamasyon oluşumu ve membranda yer alan reseptörler arasındaki ilişki açısından bakıldığında 1999 yılında yapılan bir hayvan deneyi çalışması ile IL-1 $\beta$ 'nın NMDA reseptörleri aracılığıyla hipokampüste elektrofizyolojik nöbetlere yol açtığı ve bu nöbet aktivitesinin IL-1Ra (interlökin1 reseptör antagonisti) aracılığıyla durdurulabildiği gösterilmiştir.<sup>[17]</sup> Benzer bir hayvan deneyi çalışmasında intrahipokampal olarak GABA A reseptör antagonistinin (bikukulin) uygulanması sonrası 2. ve 4. saatlerinde sırasıyla prokonvulzan olan IL-1 $\beta$  ve onun güçlü bir antagonisti ve aynı zamanda antikonvulzan etkinliği olan IL-1Ra'nın düzeylerinin immünhistokimyasal olarak arttığı gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> Ayrıca Liimatainen ve ark. (2009) çalışmasında IL-6 seviyesi ile eksitator bir nörotransmitter olan glutamik asit miktarları arasında da korelasyon olduğu ve düzeylerin TLE'de arttığı ancak ekstratemporal epilepsilerde bu durumun olmadığı bulunmuştur.<sup>[19]</sup> Başka bir klinik çalışma ile IL-6'nın hem fokal hem de jeneralize nöbetlerden sonra plazmadaki miktarının arttığı gösterilmiştir.<sup>[20]</sup> TLE ile sitokinler arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer klinik çalışmada da dirençli fokal epilepsilerde postiktal dönemde TLE grubunda IL-6 değerleri artmış olarak saptanmış ancak TLE dışındaki diğer gruplarda plazma IL-6 seviyesinde artış saptanmamıştır.<sup>[21]</sup>

Bütün bu çalışmalar interlökinlerin epilepsi nöbetleri ve TLE ile ilişkisinin önemine dikkat çekmektedir. İnterlökin polimorfizmleri ve epileptogenez ilişkisi genelde postravmatik



**Şekil 1.** SVH: Serebrovasküler hastalıklar; IL-1 $\beta$ : İnterlökin 1Beta; IL-6: İnterlökin 6; TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör; TLE: Temporal lob epilepsisi.

epilepsi ve febril nöbetlerde ayrıca TLE de dahil olmak üzere pek çok alt başlık altında ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Ancak polimorfik işaretleyicilerin farklı etnik gruplarda değişmesi ve çok yüksek hasta ve kontrol sayılarının gerekmesi nedeniyle sonuçlar genelde tartışmalı kalmıştır ve klinik pratiğe ışık tutmaktan uzaktır. Yurdumuzda yapılmış küçük bir olgu grubunu içeren (47 TLE olgusu ile 99 sağlıklı kontrol) bir çalışmada Türk popülasyonunda IL-1a ve IL1b polimorfizmlerinin hipokampal sklerozlu TLE olgularında güçlü bir rolü olmadığını gösterilmiştir.<sup>[22]</sup> Diğer etnik gruplarla yapılan çeşitli bilimsel çalışmalarda da benzer bulgular saptanmıştır.<sup>[23,24]</sup>

## Anti-Nöronal Antikorlarla İlişkili Limbik Ensefalit ve Temporal Lob Epilepsisi

### Voltaaj Kapılı Potasyum Kanalı Kompleksine Karşı Otoantikorlar

Voltaaj kapılı potasyum kanalı (VGKC) kompleksi 3 ayrı ana proteinden oluşur; CASPR2, LGI1 ve Contactin-2. CASPR2 ve LGI1, VGKC antikorlarının şu an bilinen ana hedefleridir. VGKC ile ilişkili limbik ensefalitin prodromal döneminde ekstratemporal özellikteki fasiyobrakial distonik nöbetler dikkat çekici bir nöbet tipi olarak karşımıza çıkar. Klinik iyileşme görülen hastalarda serum antikor düzeyi düşme eğilimindedir. Nöbetler sıklıkla antiepileptik tedaviler ile kontrol altına alınamazken, steroid, IVIG, plazmaferez gibi immün tedaviler ile nöbet kontrolü sağlanabilir.<sup>[25-27]</sup>

Öte yandan VGKC ilişkili ensefalitlerde MR görüntülemelelerinde mezial temporal lob ve amigdalada belirgin sinyal artışı ve ödem dikkati çekmektedir. İlerleyen zamanlarda hipokampüste atrofi ve sinyal artışı gözlenir.<sup>[5]</sup> Bu çarpıcı veriler ışığında yeni başlayan etyolojisi açıklanamamış TLE olgularında VGKC ilişkili limbik ensefalit ayırıcı tanıları arasında mutlaka düşünülmalıdır. Sadece TLE kliniği ile karşımıza çıkan öyküde limbik ensefalit anlatılmayan VGKC antikor pozitif olgular da bildirilmiştir. Bu olguların genel klinik özellikleri, erişkin yaşta başlama, subakut gelişme, sık nöbet geçirme ile epizodik bellek problemleri ya da eşlik eden nöropsikiyatrik bulgular olarak sıralanabilir.<sup>[28]</sup> Majoie ve ark. yaptığı bir çalışmada ise nöbet tipi, nöbet başlangıç yaşı, epilepsi süresi antikor pozitif ve negatif hasta grupları arasında karşılaştırılmış ancak 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.<sup>[29]</sup> Yine bu çalışmada MRG'de mezial temporal lobta sinyal artışı ve eşlik eden hiponatremi bulunmuştur.

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ise literatüre benzer şekilde VGKC antikorları pozitif hastaların antiepileptik tedar-

viye direncinin kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde olmasa da artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Aynı çalışmada seropozitif hastalarda MRG'de saptanmış ak madde bozuklukları seronegatif grup ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde artmış olarak saptanmıştır (Şekil 2). Bu çalışmada ayrıca mezial temporal sklerozlu olgularda potasyum kanallarına karşı otoantikorların ön planda olduğu dikkati çekmiştir; araştırılan 26 MTS olgusu içinden 4 olguda CASPR-2 ve bir olguda VGKC kompleksine karşı otoantikor saptanırken taranan tüm diğer antikorlar negatif kalmış sadece bir glisin reseptör otoantikoru bulunmuştur.<sup>[9]</sup>

Epileptik hastalarda psikiyatrik bozuklukların sıklıkla görülebildiği bilinmektedir. Bu tablolar için en gürültülü seyreden psikotik bozuklukların nöbetlerle zamansal ilişkisi önemlidir. Bu zamansal ayrıma göre sınıflanmış olan interiktal, iktal ve postiktal psikoz, TLE'ye daha büyük oranda eşlik eder.<sup>[30]</sup> Nöbet aktivitesi ile kan beyin bariyeri geçirgenliğinin arttığı gösterilmiştir.<sup>[31]</sup> Postiktal psikozda da önem taşıyan bu durum nedeniyle TLE olgularında psikoz izlendiğinde oto antikor taranması önem taşımaktadır.

İlginç olarak sadece VGKC antikorlarının değil VGKC mutasyonlarının da çeşitli nörolojik hastalıklara sebep olduğu gösterilmiştir. Benign ailesel neonatal konvulziyon bu hastalıklardan biridir. TLE açısından bakıldığında da LGI1 mutasyonlarının otozomal dominant lateral TLE ile ilişkisi bilinmektedir.<sup>[32]</sup> VGKC antikor pozitifliği saptanmış bazı olguların timoma ve küçük hücreli akciğer kanserine ikincil gelişen paraneoplastik sendromlar dahilinde olabileceği akıldaki tutulmalıdır.<sup>[33]</sup>

Potasyum kanalları bilindiği gibi nöronal hipereksitabilite, istirahat membran potansiyeli ve aksiyon potansiyelinin hızlı depolarizasyonu için kritik öneme sahiptir. K kanalları ile otoimmün epilepsi ve özellikle TLE arasında ilişkinin temelinde de muhtemelen bu mekanizmalar yatmaktadır.<sup>[34]</sup>

### N- metil-D-Aspartat (NMDA) Reseptörüne Karşı Otoantikorlar

NMDA reseptörleri glutamat kapılı katyon kanallarıdır. Sinaptogenez, sinaptik geçirgenlik ve plastisiteden sorumlu olan NMDA reseptörü NR1, NR2, NR3 ailelerini içeren heteromerik komplekslerden oluşur. İmmünreaktivite ağırlıklı olarak NR1 ve NR2 alt ünitelerine karşı oluşmuş olup; NMDA ilişkili ensefalitlerde diskinezi, bellek, kognitif sorunlar ve epilepsi ile ilişkisinin yanında psikiyatrik ve davranışsal semptomlar, hipoventilasyon ve otonomik instabilite ile

**OLGU:** Elli altı yaşında kadın hasta ilk olarak fokal nöbetini 10 yıl önce geçirdi. Özgeçmişinde hipotiroidi dışında özellik yoktu. Manyetik rezonans görüntüleme yaygın ak madde bozuklukları saptandı. Elektroensefalografi incelemesinde her iki frontotemporal bölgede birbirinden bağımsız epileptojenik odakları vardı (Şekil 2). Voltaj kapılı potasyum kanal kompleksi antikoru (VGKC) pozitif. Üçlü anti epileptik tedavi ile (Levetirasetam 3000 mg/gün, Okskarbazepin 900 mg/gün, Lakozamid 250 mg/gün) yeterli nöbet kontrolü sağlanamayan hasta intravenöz metilprednizolon ve intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisinden kısmen fayda gördü.

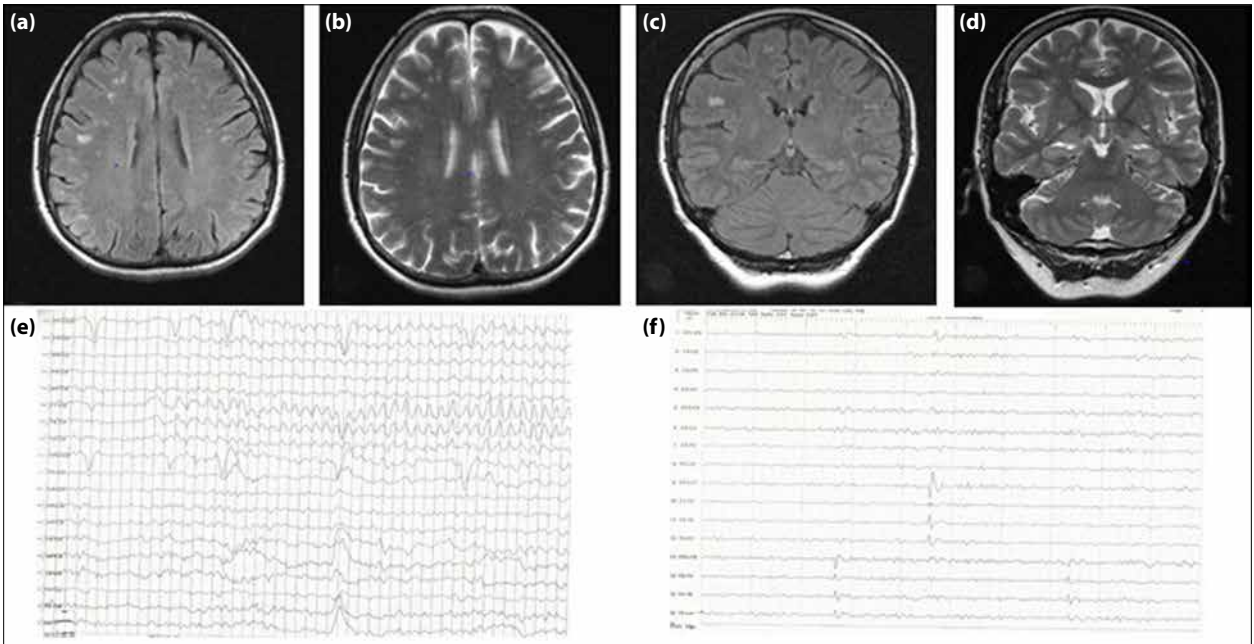
seyreden tablolar tanımlanmıştır.<sup>[35,36]</sup> NMDA ile ilişkili ensefalitlerde patoloji diğer antikora ilişkili ensefalitlerden daha farklıdır; inflamatuvar hücre miktarı daha az, hücre ölümü daha ılımlı ve nöronal atrofi daha hafiftir. Bir çalışmada 4 erkek hastanın sadece birinde hipokampüste nöron kaybı saptanmıştır.<sup>[37]</sup> NMDAR-ensefalitlerinde ayrıca semiritmik göz, ağız, gövde ve ekstremiteler hareketleri ile opistotonus ve distoni karşımıza çıkan hareket bozukluklarıdır.<sup>[36,37]</sup> Ensefalit öncesinde prodromal dönemde başağrısı, üst solunum yolu

enfeksiyonu, gastrointestinal sistem enfeksiyonu karşımıza çıkabilir. NMDA ensefaliti tanısı almış hastalarda cinsiyet dominansı kadın lehine olup, bu hastalarda over teratomu sıklığı artmıştır. Kadın hastalarda klinik başlangıcında sıklıkla psikiyatrik ve davranışsal semptomlar izlenirken erkek hastalarda nöbet ile başlangıç görece sık olarak gözlenir.<sup>[37]</sup> Akut başlangıçlı psikozla seyreden olgularda da NMDA-R antikoru pozitifliği bildirilmiştir.<sup>[9,38]</sup>

NMDA otoantikörlerinin TLE ile ilişkisi VGKC otoantikörlerine göre daha geri planda gibi görünmekle birlikte Dalmau ve ark.nın (2008) bildirdiği 100 hastalık NMDA ensefaliti serisinde 79 hastada nöbet saptanmıştır. Elektrosensefalografi (EEG) incelemelerinde 77 hastada yaygın ya da frontotemporal bölgelerde yavaşlama, 21 hastada ise epileptojenik odak bulunmuştur. MRG'de 22 hastada meziyal temporal bölge sinyal değişiklikleri dikkati çekmiştir. On dört hastanın doku patolojisi incelenen ve 12 hastada hafif perivasküler inflamasyon ve onunda mikrogliyal aktivasyon saptanmıştır.<sup>[39]</sup>

#### Glutamik Asit Dekarboksilaza Karşı Otoantikörler

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikoru limbik ensefalit, dirençli epilepsi, geç başlangıçlı serebellar ataksi ve "stiff person" sendromu, palatal miyokloni, paraneoplastik



**Şekil 2.** (a-d) Kranyal MR görüntülerinde FLAIR ve T2 sekanslarında aksiyal ve koronal kesitlerde yaygın nonspesifik görünümlü ak madde bozukluğu. (e) Elektroensefalografi incelemesinde temporal bölgeden başlayan iktal kayıt (f) iki yanlı fronto temporal bölgelerde birbirinden bağımsız interiktal epileptojenik odaklar.

sendrom gibi heterojen bir grup nörolojik hastalığın etyolojisinde rol oynayan patogenezi tam olarak aydınlatılamamış hücre içi yerleşimli bir antikordur. GAD glutamik asidi gama aminobütirik asite (GABA) çeviren anahtar enzimdir. Ana inhibitör nörotransmitterlerden biri olan GABA antiepileptik ilaçların da ana hedeflerinden biridir.<sup>[40-42]</sup>

GAD otoimmünitesi dirençli epilepsi tablolarıyla özellikle TLE ile yakından ilişkilidir. İmmünsüpresif tedaviye yanıt farklı serilerde değişken olmakla birlikte anti GAD'ın tedaviye dirençli fokal nöbetlere neden olduğu düşünülmektedir.<sup>[43]</sup> Anti-GAD ilişkili TLE olgularının patogeneze katkısını düşündüren mekanizmalardan biri GAD antikorlarının hipokampüsteki GABAerjik sinaptik bağlantılara artmış ilgisidir.<sup>[43]</sup> Nöbet kontrolünü sağlamak için immünsüpresif tedavi sıklıkla gerekir. IV metilprednizolon, IVIG, plazmaferez, siklofosfamid dirençli olgularda nöbet kontrolü sağladığı bildirilen immünsüpresif ajanlardır.<sup>[40-42]</sup>

### **Diğer Antikorlar**

Yukarıda ayrıntılı olarak bahsedilmiş olan antikorlara ek olarak AMPA (a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) ve glisin reseptörü de otoimmün epilepsi olgularında saptanmış diğer nöronal yüzey antikorlarının hedef aldığı yapılardır. Bu hastalarda epilepsi diğer gruplara oranla daha az sıklıkta görülmektedir.<sup>[9,44]</sup> Glisin reseptörüne karşı otoantikorlar çalışmamızda TLE tanılı bir olguda saptanarak şu an için doğrulanmayı bekleyen bu ilişkiye dikkat çekmiştir.<sup>[9]</sup>

Bu otoantikorların patojenik özellikte olup olmadığı halen tartışılmakta ve henüz bilinmeyen otoimmün sorunların eşlikçileri olabileceği de ileri sürülmektedir.

### **Mezilyal Temporal Skleroz ve Nöronal Otoantikorlar**

Yukarıda da anlatıldığı gibi mezilyal temporal sklerozun otoantikorlarla ilişkisi limbik ensefaliti izleyerek ortaya çıkabilmesinin dışında rutin epilepsili olgularda da gösterilmiştir. Bu tabloda ön planda yer alan VGKC kompleksi dışında anti-GAD ve NMDA-R antikorlarına da rastlanabilmektedir.<sup>[45,46]</sup> Quek ve arkadaşları ön planda LGI1 antikorları saptarken yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise VGKC-kompleksine karşı antikorlar daha ön planda bulunmuş ve bu antikorları olanlarda LGI1 ve CASPR-2 nin negatif olduğu dikkati çekmiştir.<sup>[47]</sup> Bizim çalışmamızda da VGKC antikor taşıyan bir olguda diğer antikorlar negatifken 4 CASPR-2 olgusunda da benzer şekilde diğer potasyum kanalı antikorları saptanma-

mıştır.<sup>[9]</sup> Bu durum potasyum kanalı otoimmünitesinin tüm kanala yönelik değil fakat farklı hastalarda farklı membran proteinlerine karşı geliştiğini göstermektedir.

Çalışmamız 26 olgu ile bugüne dek bildirilen en geniş mezilyal temporal sklerozla giden TLE serisini nöronal otoantikorlar açısından incelemiş olup %19.2 oranında potasyum kanalı otoantikor saptayarak en azından bir alt grubunda ciddi bir otoimmün boyut olduğunu desteklemiştir.<sup>[9]</sup> Otoimmün boyutun varlığı bu hastaların epilepsi cerrahisi açısından sorular oluşturmakla birlikte opere edilen olgularda başarılı sonuçlar da bildirilmiştir.<sup>[9,47]</sup>

### **Sistemik Otoimmün Hastalıklar ve Temporal Lob Epilepsisi**

Sistemik otoimmün hastalıklar ile epilepsi ilişkisi araştırmacıların her zaman ilgisini çekmiştir. Bu hastalıklarda vaskülitik süreçler, anti-nöronal antikorlar, immün kompleks birikimleri, sitokinler, metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar sıklıkla karşımıza çıkan olası nöbet nedenleridir. Yine bu olgularda en sık olarak temporal lob fokal nöbetleri ve EEG bulguları dikkati çekmektedir.<sup>[48]</sup>

Sistemik lupus eritematozus (SLE) olguları hastalık süresi boyunca %15 sıklıkla nöbet geçirir. Nöbetler artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olup sıklıkla jeneralize nöbetlerdir. Nöropsikiyatrik SLE ve epilepsi birlikteliğinin araştırıldığı 519 hastayı içeren bir çalışmada %11,7 hastada epileptik nöbet gözlenmiştir. Bu hastalardan 7'sinde tekrarlayan nöbetler görülmüş olup EEG incelemelerinde özellikle temporal ve frontotemporal bölgeye lokalize anomaliler saptanmıştır. SLE tanısı öncesi epilepsi tanısı ile takip edilen 5 hasta çalışmaya dahil edilmemiş ve bu 5 hastanın 3'ünde mezilyal temporal skleroz saptanmıştır.<sup>[49]</sup> Benzer şekilde başka bir çalışmada SLE ile takip edilen 175 hastanın 17'sinde epilepsi saptanmıştır; bu hastaların 7'si mezilyal temporal lob epilepsisi tanısı ile izlenmektedir.<sup>[50]</sup> Nöro-Behçet hastalığı tanılı 223 hastayı içeren bir çalışmamızda %4,46 oranında epilepsi saptanmıştır. Bu olguların %30'unda EEG incelemesinde temporal lob üzerinde epileptik aktivite görülmüştür.<sup>[51]</sup>

Ayrıca Sjögren sendromu, Wegener granülomatozu, sarkoidoz, Hashimoto ensefaliti gibi vaskülitik ve inflamatuvar tutulumla giden sistemik hastalıklarda da hem erişkin hem de pediatrik popülasyonda nöbet görülme sıklığı artmıştır.<sup>[52]</sup>

## Sonuç

Bu yazıda genel olarak otoimmün kökenli TLE'ye neden olan olası mekanizmalar üzerinde durulmuştur. İnflamasyonun neden yoğunlukla temporal loba lokalize olduğu ve spesifik inflamatuvar yollar halen bilinmemektedir. Meziyal temporal skleroz tablosunun potasyum kanallarında yer alan farklı yapılara karşı otoimmün yanıt gösteren bir alt grubu olduğu dikkati çekmektedir. Refrakter temporal lob nöbetlerinde otoimmün etyolojiler ayırıcı tanıları içinde yer almalı ve bu hastalar immün tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45(6):695–714. [CrossRef](#)
2. Cascino GD. When drugs and surgery don't work. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 9:79–84. [CrossRef](#)
3. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60(11 Suppl 4):2–12. [CrossRef](#)
4. 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](#)
5. Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav* 2007;10(4):529–38. [CrossRef](#)
6. 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.
7. Suleiman J, Brenner T, Gill D, Troedson C, Sinclair AJ, Brilot F, et al. Immune-mediated steroid-responsive epileptic spasms and epileptic encephalopathy associated with VGKC-complex antibodies. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(11):1058–60. [CrossRef](#)
8. 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](#)
9. 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](#)
10. Bien CG, Bauer J. Autoimmune epilepsies. *Neurotherapeutics* 2014;11(2):311–8. [CrossRef](#)
11. Free SL, Li LM, Fish DR, Shorvon SD, Stevens JM. Bilateral hippocampal volume loss in patients with a history of encephalitis or meningitis. *Epilepsia* 1996;37(4):400–5. [CrossRef](#)
12. Liimatainen S, Lehtimäki K, Palmio J, Alapirtti T, Peltola J. Immunological perspectives of temporal lobe seizures. *J Neuroimmunol.* 2013;263(1-2):1–7. [CrossRef](#)
13. Probert L, Akassoglou K, Kassiotis G, Pasparakis M, Alexopoulou L, Kollias G. TNF-alpha transgenic and knockout models of CNS inflammation and degeneration. *J Neuroimmunol* 1997;72(2):137–41. [CrossRef](#)
14. Bauer J, Vezzani A, Bien CG. Epileptic encephalitis: the role of the innate and adaptive immune system. *Brain Pathol* 2012;22(3):412–21. [CrossRef](#)
15. Yepes M, Sandkvist M, Moore EG, Bugge TH, Strickland DK, Lawrence DA. Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor-related protein. *J Clin Invest* 2003;112(10):1533–40. [CrossRef](#)
16. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain* 2012;135(Pt 5):1622–38.
17. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F, et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999;19(12):5054–65.
18. Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(21):11534–9. [CrossRef](#)
19. Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E, Peltola M, Peltola J. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *J Neuro* 2009;256(5):796–802.
20. Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, Hurme M, Ollikainen J, Honkaniemi J, et al. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol* 2004;152(1-2):121–5. [CrossRef](#)
21. Alapirtti T, Rinta S, Hulkkonen J, Mäkinen R, Keränen T, Peltola J. Interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta production in patients with focal epilepsy: A video-EEG study. *J Neurol Sci* 2009;280(1-2):94–7. [CrossRef](#)
22. Ozkara C, Uzan M, Tanriverdi T, Baykara O, Ekinçi B, Yeni N, et al. Lack of association between IL-1beta/alpha gene polymorphisms and temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure* 2006;15(5):288–91. [CrossRef](#)
23. Jin L, Jia Y, Zhang B, Xu Q, Fan Y, Wu L, Shen Y. Association analysis of a polymorphism of interleukin 1 beta (IL-1 beta) gene with temporal lobe epilepsy in a Chinese population. *Epilepsia* 2003;44(10):1306–9. [CrossRef](#)
24. Buono RJ, Ferraro TN, O'Connor MJ, Sperling MR, Ryan SG, Scatargood T, et al. Lack of association between an interleukin 1 beta (IL-1beta) gene variation and refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(6):782–4. [CrossRef](#)
25. 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](#)
26. 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 enceph-

- alitis. *Brain* 2004;127(Pt 3):701–12.
27. 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](#)
  28. Vincent A, Bien CG. Temporal lobe seizures, amnesia and autoantibodies - identifying a potentially reversible form of non-paraneoplastic limbic encephalitis. *Epileptic Disord* 2005;7(3):177–9.
  29. 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](#)
  30. Pollak TA, Nicholson TR, Mellers JD, Vincent A, David AS. Epilepsy-related psychosis: a role for autoimmunity? *Epilepsy Behav* 2014;36:33–8. [CrossRef](#)
  31. Librizzi L, Noè F, Vezzani A, de Curtis M, Ravizza T. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Ann Neurol* 2012;72(1):82–90.
  32. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, Sáenz A, Poza JJ, Galán J, et al. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet* 2002;11(9):1119–28. [CrossRef](#)
  33. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008;70(20):1883–90. [CrossRef](#)
  34. D'Adamo MC, Catacuzzeno L, Di Giovanni G, Franciolini F, Pessia M. K(+) channelepsy: progress in the neurobiology of potassium channels and epilepsy. *Front Cell Neurosci* 2013;7:134.
  35. Benarroch EE. NMDA receptors: recent insights and clinical correlations. *Neurology* 2011;76(20):1750–7. [CrossRef](#)
  36. 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. [CrossRef](#)
  37. Viacoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology* 2014;82(7):556–63. [CrossRef](#)
  38. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2013;70(9):1133–9. [CrossRef](#)
  39. 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.
  40. 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](#)
  41. Errichiello L, Striano S, Zara F, Striano P. Temporal lobe epilepsy and anti glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *Neurol Sci* 2011;32(4):547–50. [CrossRef](#)
  42. 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](#)
  43. Vianello M, Bisson G, Dal Maschio M, Vassanelli S, Girardi S, Mucignat C, et al. Increased spontaneous activity of a network of hippocampal neurons in culture caused by suppression of inhibitory potentials mediated by anti-gad antibodies. *Autoimmunity* 2008;41(1):66–73. [CrossRef](#)
  44. 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](#)
  45. 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](#)
  46. 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](#)
  47. 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](#)
  48. Devinsky O, Schein A, Najjar S. Epilepsy associated with systemic autoimmune disorders. *Epilepsy Curr* 2013;13(2):62–8.
  49. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2004;63(10):1808–12.
  50. 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.
  51. Aykutlu E, Baykan B, Serdaroglu P, Gökyigit A, Akman-Demir G. Epileptic seizures in Behçet disease. *Epilepsia* 2002;43(8):832–5. [CrossRef](#)
  52. Valencia I. Epilepsy in systemic autoimmune disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2014;21(3):226–31. [CrossRef](#)