

İNFLAMASYON VE OTOİMMUNİTENİN EPİLEPSİ PATOGENEZİNDEKİ YERİ INFLAMMATION AND AUTOIMMUNITY IN EPILEPSY PATHOGENESIS

Running title: 8q24 region in ALL

Dr Ebru Nur Vanlı- Yavuz¹⁻³, Prof Dr Erdem Tüzün², Prof Dr Betül Baykan¹

İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı

İÜ Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı

Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Bölümü

ÖZET

İnflamasyon ve otoimmünite epilepsi dışında farklı klinik sendromlarla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, epilepsinin tek veya hakim klinik tablo olduğu olgularda da giderek artan sıklıkla saptanmaktadır. Bugüne kadar epilepsi etyolojisinde inflamasyon ve otoimmünitenin rolü olabileceğine dair bazı kanıtlar ve epilepsi sendromlarında bir çok nöronal otoantikolar tanımlanmış olsa da patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu yazının amacı, epilepsi patogenezinde inflamasyon ve otoimmünitenin rolüne dair çalışmaları araştırıp, gelecekteki olası tedavilere katkıda bulunmak, çeşitli epileptik sendromlara göre araştırılması gereken antikoları gözden geçirmektir.

Anahtar kelimeler: immunoloji, otoimmünite, nöronal otoantikolar, epilepsi

SUMMARY

Inflammation and autoimmunity have been linked with different clinical syndromes apart from epilepsy, but they are also increasingly observed in cases where epilepsy occurs alone and dominated clinically. There is some evidence that inflammation and autoimmunity have contributions to the etiology of epilepsy. Besides, a variety of serum auto-antibodies to specific neuronal antigens has recently been identified in epilepsy syndromes. On the other hand the pathogenesis is still unclear. The aim of this review is to investigate the role of inflammation and autoimmunity on epilepsy to contribute to future treatment options of epilepsy, and highlight various known neuronal antibodies according to epileptic syndromes. .

Key words: immunology, autoimmunity, neuronal auto-antibodies, epilepsy

İNFLAMASYON VE OTOİMMUNİTENİN EPİLEPSİ PATOGENEZİNDEKİ YERİ

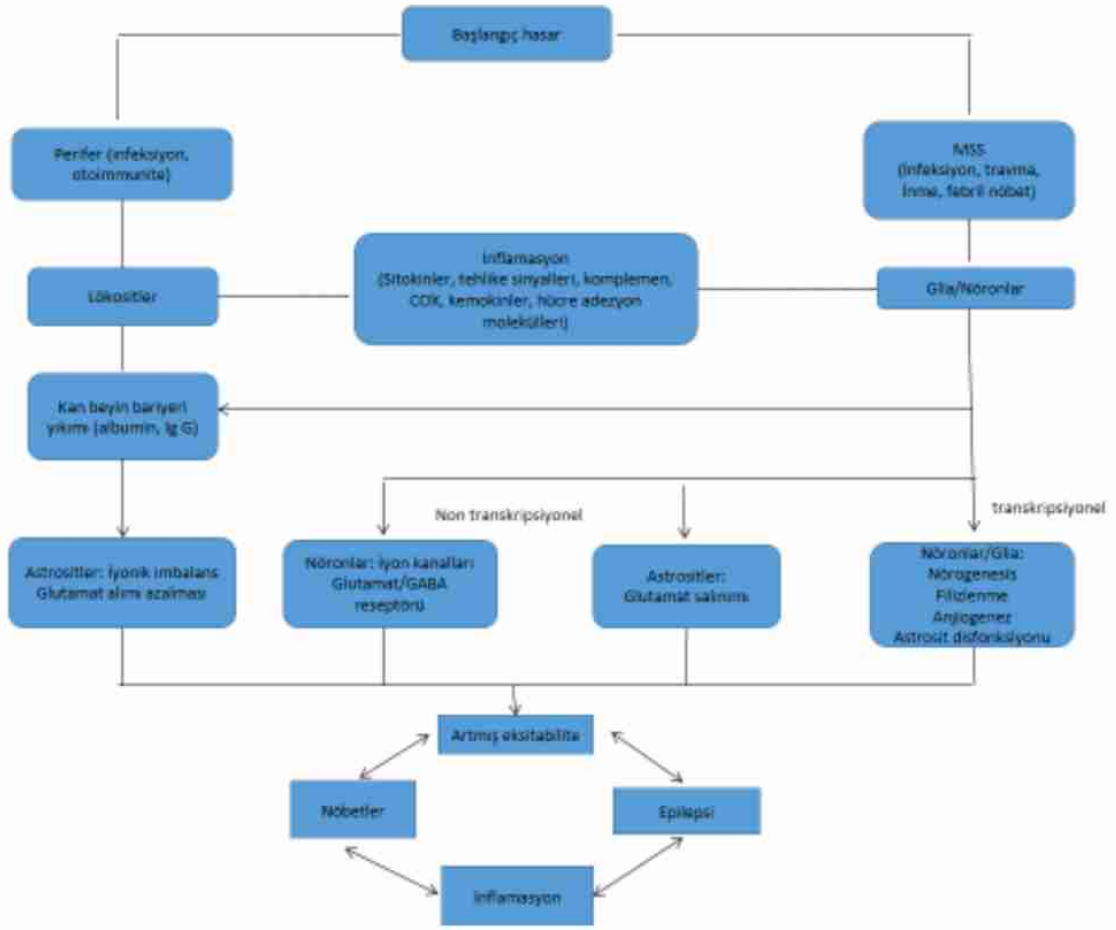
Son yıllarda inflamasyon ve otoimmünitenin epilepsi patofizyolojisindeki yerine giderek daha fazla dikkat çekilmektedir. Otoantikoların miyastenia gravis ve Lambert-Eaton miyastenik sendrom gibi nöromusküler hastalıklardaki rolü 1970'lerden bu yana bilinmektedir. Erişkin ve çocuklarda görülen nöronlarda eksprese olan hücre yüzey proteinlerine karşı antikolarla ilişkili hastalıkların keşfedilmesi ve immün

tedavi seçeneğini ortaya çıkarması konuya olan ilgiyi arttırmakta, dirençli epilepsilerde de bu mekanizmaların tedavide yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir (1,2). Klinik pratikte ise steroidlerin ve ACTH'nin diğer antiepileptiklere dirençli epilepsilerde antikonvülzan görevi görmesi, antiinflamatuvar özellikleriyle nöbet kontrolü sağladığını düşündürmesi etyolojide kronik inflamasyonun rolü olduğunu desteklemektedir. Amacımız dirençli epilepsi patogenezinde inflamasyonun ve otoimmünitenin yerini ortaya koymaktır.

İnflamasyon, immünite ve epilepsi

Deneysel çalışmalarla epileptogenez ve nöbetin ortaya çıkışında immün mediyatörlerin (IL-1 β , TNF- α ve toll-like reseptör 4) belirgin rolü olduğu, IL-1 β 'nin febril nöbet ve febril status epileptikusa neden olduğu gösterilmiştir. Endojen salınan IL-1 β 'nin hipokampusta deneysel febril status sırasında üretildiği gösterilmiştir. Nöbet eşliğini düşürdüğü, nöbetleri ve statusu tetiklediği düşünülmektedir. TNF- α ise uzun dönemde gelişen değişikliklerde rol almakta ve hayvan beyinlerinde glutamat reseptörü üzerinden etki etmektedir. Nöbet yayılımında ve tekrarında önemli olan Toll-like reseptör 4 ise glia tarafından aktive edilen hasarlı ya da ölü nöronlardan salınmaktadır. TGF- β ise özellikle kan beyin bariyerinin açılmasıyla ilişkilidir. Tüm bu mediyatörlerin epilepside olası rolü olması sebebiyle inflamasyonla ilişkili artan belirteçler olabileceği akla gelmektedir (3).

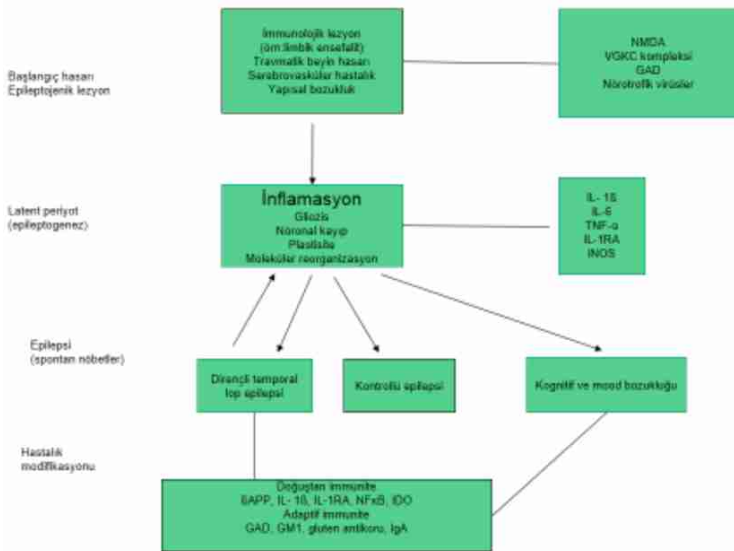
Nörolojik travma, inme, infeksiyon, perinatal asfiksi, febril nöbetler ve status epileptikus gibi değişik beyin hasarları sonrasında epilepsi gelişme riski oluşur. Buna bağlı olarak doğum sırasında ya da hayatın herhangi bir döneminde SSS'nin kronik inflamatuvar bir kaskadının aktivasyonu ile epileptik olayın oluşmasına zemin hazırlanır. İnflamasyondan başlayıp epilepsiye neden olan patolojik olayların akışı şekil 1'de gösterilmektedir (4).



Şekil 1: İnflamasyondan başlayıp epilepsiye neden olan patolojik olayların akışı (4)

Fokal epilepsilerde ve hipokampal sklerozda (HS) inflamatuvar süreçlerin etkili olduğu bilinmektedir. ILAE'nin tanımlamasında CA1 ve endfolyumda nöronal hücre kaybı ve gliozis rapor edilmiştir. Astrogliazis HS'nin major bulgusudur ve glial fibriler asidik proteinle doğrulanabilir. Kronik epilepsili hastalarda nöbet sonrasında serumda ve BOS'ta IL-6 ve IL-1 reseptör antagositlerinin artması tanıda bu sitokinlerin belirteç

olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca IL-6'nın kompleks parsiyel nöbet geçiren temporal lob epilepsili (TLE) hastalarda artmış olmasına rağmen temporal lob dışı epilepsili hastalarda artmaması ilgi çekicidir (5). Proinflamatuvar sitokinlerin ve birçok otoantikorların TLE'lerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok immunolojik ürünün epilepsi ve TLE üzerindeki etkisi şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2: İmmunolojik aktivasyonun epilepsinin çeşitli basamaklarındaki rolü (6)

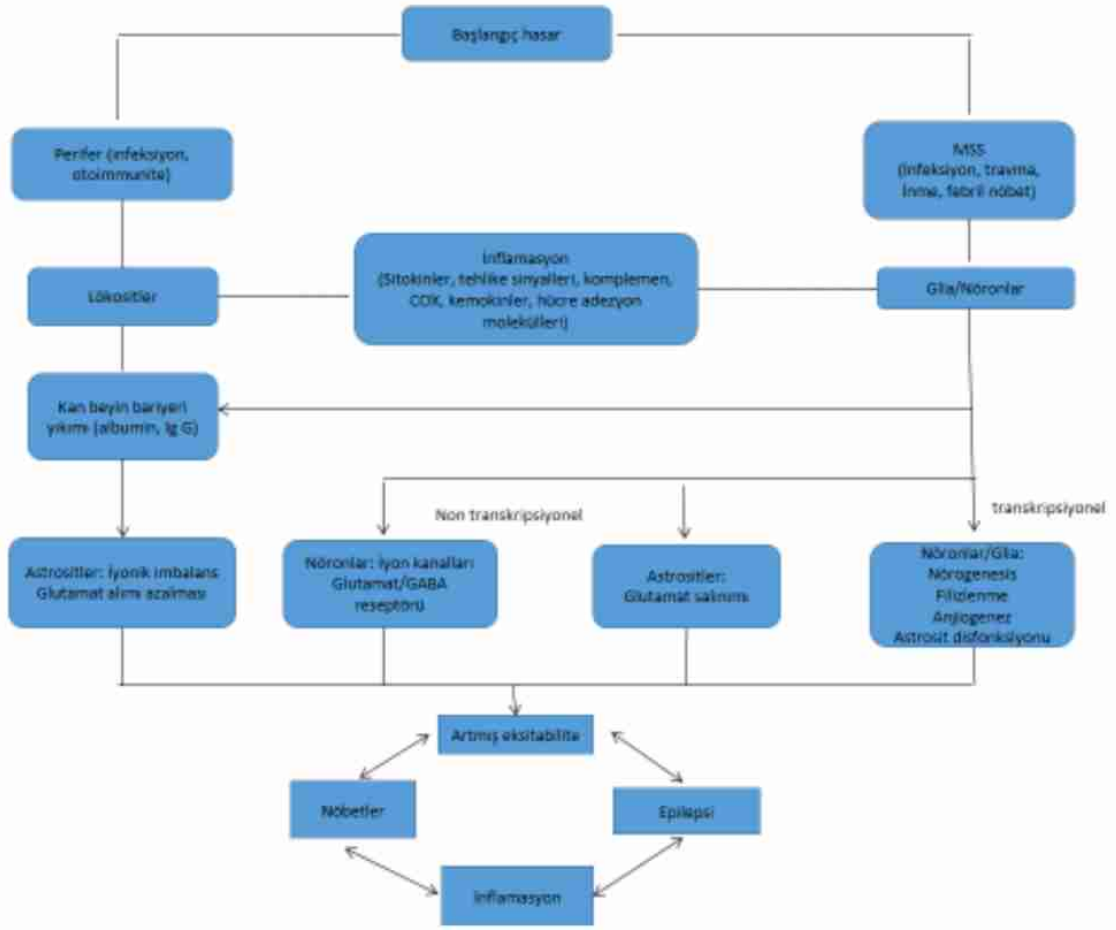
NMDA: N-metil-D-aspartat, **VGKC:** Voltaj bağımlı potasyum kanalı, **GAD:** Glutamik asit dekarboksilaz, **IL-1α:** İnterlökin 1 alfa, **TNF-α:** Tümör nekroz faktör alfa, **IL-1RA:** İnterlökin 1 reseptör antagonisti, **İNOS:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz, **βAPP:** β Amiloid Prekürsör Protein, **NFκB:** Nükleer faktör kappa B, **İDO:** İdolamin 2,3 -dioksijenaz, **GM1:** monosialogangliozid 1 antikorunu, Ig A: Immunglobulin A

Yosunsu liflerdeki değişim daha önce temporal lob epilepsisi, Alzheimer hastalığı ve şizofreni gibi birçok hastalıklarda olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Buna ilaveten voltaj bağımlı potasyum kanalı(VGKC) antikorları limbik ensefalitli(LE) hastalarda CA3 piramidal hücre ekzitabilitesini artırır ve hipokampal yosunsu lif transmisyonunu etkiler. Limbik ensefalit IgG'ye maruz kaldıktan sonra hipokampusun CA3 alanında epileptik aktivite ortaya çıkmaktadır (7). İnflamasyon ve immunitenin epilepsideki rolü, anahtar sorular, olası yanıtlar ve gelecekte yanıtlanacak sorular tabloda yer almaktadır (8).

Tablo 1: İnflamasyon ve immunitenin epilepsideki rolü, anahtar sorular, olası yanıtlar ve gelecekte yanıtlanacak sorular

Sorular, ihtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	Yanıtlar
Beyin inflamasyonu neye sebep olur?	A- Rekürren nöbetler B- Epileptik beyin hasarı (travmatik beyin hasarı, inme, infeksiyon) C- Hücre ölümü (febril nöbetlerde)
İnflamatuvar mediyatörlerin kaynakları hangileridir?	A- Yerleşik parenkimal hücreler: mikroglia, astrosit, nöronlar B- KBB'nin endotelial hücreleri C- Hedef hücre tipleri
Hangi koşullar altında inflamasyon beyin dokusuna zarar verir?	A- İnflamatuvar mediyatörlerin nöronal eksitabilite üzerine direkt etkileriyle B- Perivasküler glia ya da lökosit- endotelial hücre interaksiyonu tarafından üretilen inflamatuvar moleküller yoluyla kan beyin bariyer hasarı C- Nöronal proteinlere karşı otoantikorlar: adaptif immunitenin disfonksiyonu D- Sinaptik, moleküler, hücreselele plastisiteyi içeren genlere bağıli transkripsiyonel aktivasyon E- mTOR aktivasyonu
İhtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	<ul style="list-style-type: none">• Ek inflamatuvar mekanizmaların belirlenmesi• İnflamatuvar yollardaki değişimle birlikte transgenik modellerdeki nöronal eksitabilite çalışmaları• Nöronal eksitabilitenin bozulmasıyla genetik modellerde spesifik inflamatuvar yol çalışmaları Bir çok hayvan epilepsi modelinde spesifik inflamatuvar yolak çalışmaları
Epileptik sürecin her basamağı inflamatuvar mekanizmaları kapsar mı?	A- Proepileptojenik hasardan sonra, akut ve kronik tekrarlayan nöbetlerde ve epileptogenez sırasında beyin inflamasyonu belgelenmiştir
İhtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	<ul style="list-style-type: none">• Epileptogenezde inflamasyonun rolü• Epileptik süreçte lökositlerin rolü• Epileptik süreçte koruyucu otoimmunitenin rolü
Her hastada aynı derecede beyin inflamasyonu var mı?	A- Etyolojiye bağıli olarak farklı kaynaklarda ve farklı derecede inflamasyon bulgusu
İhtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	<ul style="list-style-type: none">• Farklı etyolojili epilepsilerde inflamasyon derecesi ve kaynakların değerlendirilmesi
Beyin inflamasyonu saptayan biyomarkerlar var mı? Tanı ve tedavi amaçlı	A- Görüntüleme yöntemleri (MRG/ MRS/ PET) B- BOS'ta inflamatuvar markerların ölçümü C- Otoantikorlar
İhtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	<ul style="list-style-type: none">• Bu markerların kanıtlanması
İlaça dirençli epilepsiler için yeni anti-inflamatuvar tedavi tasarlayabilir miyiz?	A- Antisitokinler (reseptör bloke ediciler, sentez inhibitörleri), antikor nötralizanları B- Anti PG-E2 reseptörleri C- Anti hücre adhezyon molekülleri D- Kan beyin bariyerinin yeniden mühürlenmesi E- Anti mTOR
İhtiyaçlar ve gelecekteki yönergeler	<ul style="list-style-type: none">• Farklı epilepsi modellerinde olası hedeflerin belirlenmesi• Farklı epilepsi modellerinde olası hedeflerin belirlenmesi• Yeterli klinik verilerin tasarlanması

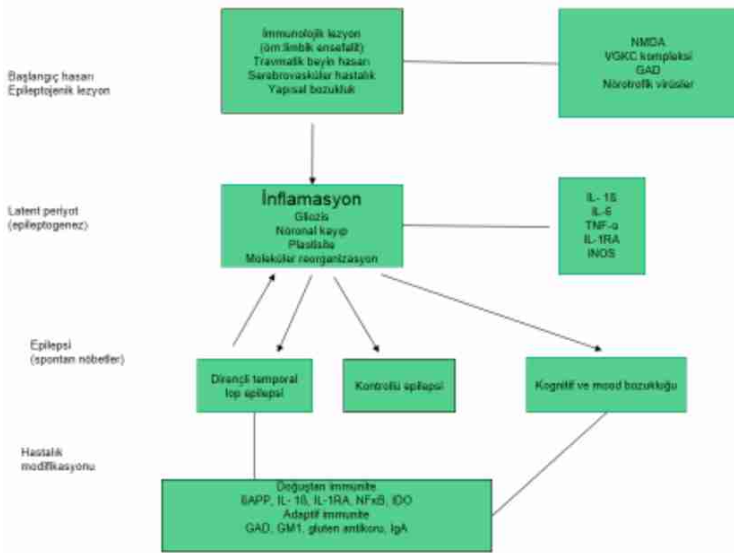
KBB: Kan beyin bariyeri, mTOR: Memeli hedef rapamisin, MRG/MRS: Magnetik rezonans görüntüleme/ spektroskopü, PET: Pozitif Emisyon Tomografi, BOS: Beyin omurilik sıvısı, PGE2: prostoglandin E2



Şekil 1: İnflamasyondan başlayıp epilepsiye neden olan patolojik olayların akışı (4)

Fokal epilepsilerde ve hipokampal sklerozda (HS) inflamatuvar süreçlerin etkili olduğu bilinmektedir. ILAE'nin tanımlamasında CA1 ve endfolyumda nöronal hücre kaybı ve gliozis rapor edilmiştir. Astrogliazis HS'nin major bulgusudur ve glial fibriler asidik proteinle doğrulanabilir. Kronik epilepsili hastalarda nöbet sonrasında serumda ve BOS'ta IL-6 ve IL-1 reseptör antagositlerinin artması tanıda bu sitokinlerin belirteç

olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca IL-6'nın kompleks parsiyel nöbet geçiren temporal lob epilepsili (TLE) hastalarda artmış olmasına rağmen temporal lob dışı epilepsili hastalarda artmaması ilgi çekicidir (5). Proinflamatuvar sitokinlerin ve birçok otoantikorların TLE'lerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok immunolojik ürünün epilepsi ve TLE üzerindeki etkisi şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2: İmmunolojik aktivasyonun epilepsinin çeşitli basamaklarındaki rolü (6)

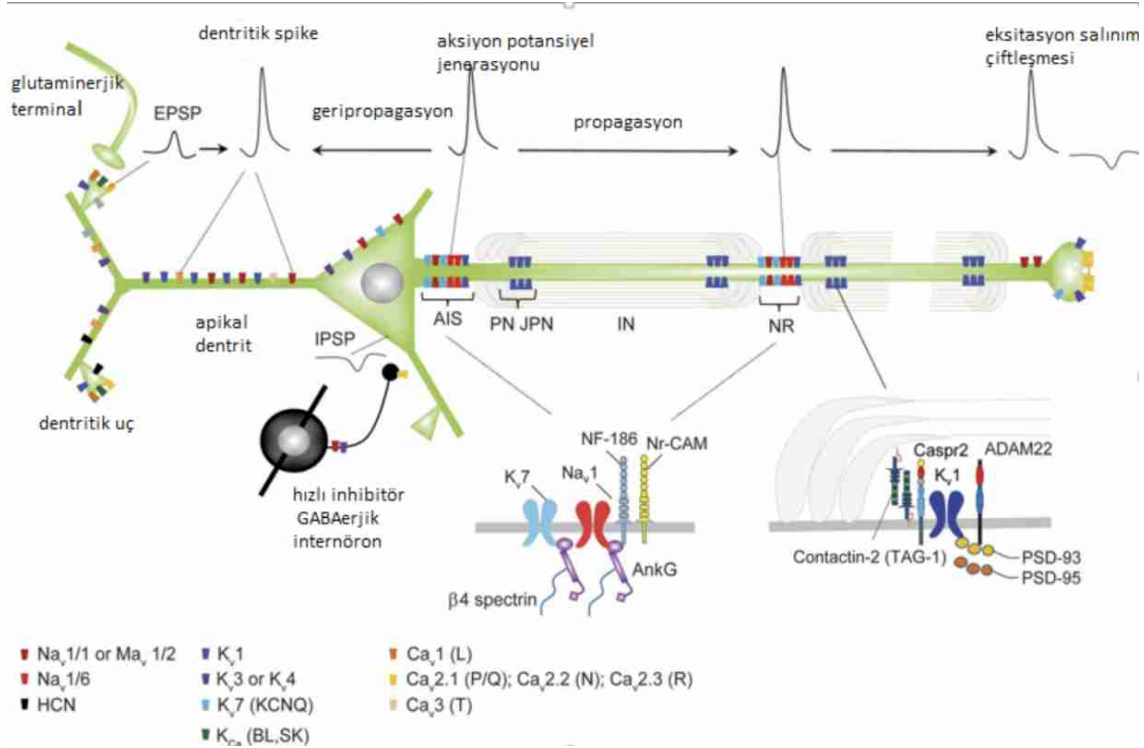
NMDA: N-metil-D-aspartat, **VGKC:** Voltaj bağımlı potasyum kanalı, **GAD:** Glutamik asit dekarboksilaz, **IL-1α:** İnterlökin 1 alfa, **TNF-α:** Tümör nekroz faktör alfa, **IL-1RA:** İnterlökin 1 reseptör antagonisti, **iNOS:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz, **βAPP:** β Amiloid Prekürsör Protein, **NFκB:** Nükleer faktör kappa B, **IDO:** İdolamin 2,3 -dioksijenaz, **GM1:** monosialogangliozid 1 antikorunu, Ig A: Immunglobulin A

Yosunsu liflerdeki değişim daha önce temporal lob epilepsisi, Alzheimer hastalığı ve şizofreni gibi birçok hastalıklarda olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Buna ilaveten voltaj bağımlı potasyum kanalı(VGKC) antikorları limbik ensefalitli(LE) hastalarda CA3 piramidal hücre ekzitabilitesini artırır ve hipokampal yosunsu lif transmisyonunu etkiler. Limbik ensefalit IgG'ye maruz kaldıktan sonra hipokampusun CA3 alanında epileptik aktivite ortaya çıkmaktadır (7). İnflamasyon ve immunitenin epilepsideki rolü, anahtar sorular, olası yanıtlar ve gelecekte yanıtlanacak sorular tabloda yer almaktadır (8).

İyon kanalları ve kortikal nöronlar

Kortikal piramidal nöronlarda oluşan glutaminerjik sinapsların büyük kısmını oluşturan somatodendritik integrasyon potansiyelleri dendritik çıkıntılarla ilişkilidir. Glutaminerjik reseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) dendritik yolak boyunca ilerler. Ayrıca dendritler farklı dendritik Na, K, Ca kanallarını aktive eden aksondan geri propagasyon aksiyon potansiyeli ile depolarizasyon oluşturur. Na ve Ca kanalları, EPSP amplifikasyonuna katkıda bulunur ve dendritik çıkıntı olarak bilinen rejeneratif aksiyon potansiyelini başlatır. Bir çok K kanalı dendritik eksitabiliteyi ve EPSP'yi azaltır. Özellikle dendritin distal kısmında yer alan istirahatte aktif HCN kanalları hem EPSP hem de IPSP amplitüdünü azaltabilirler. Aksion inisiasyon segmenti (AIS) aksiyon potansiyeli jeneratör yeridir. Na_v1.6 ve Na_v1.2, Na_vβ1 subuniti, K_v1 ve K_v7.2/K_v7.3 kanallarını ve ayrıca gösterilmemiş olan Ca_v2.3 (R) ve Ca_v3 (T) kanallarını aktive eder. AIS'nin moleküler yapısı kritik olan "scaffolding" protein ankyrin G(AnkG)yi, hücre adhezyon

molekülleri olan Nr-CAM (nöronal hücre adhezyon molekülü) ve nörofaskin (NF)-186'yı içerir. Miyelinli aksondaki sıçrayıcı ileti miyelinli aksondaki Na_v1.6 (ve Na_v1.1) kanallarının varlığına ve Ranvier nodundaki(NR) kanallara bağlıdır. AIS durumunda, AnkG ile interaksiyona girerek K_v7 kompleksini oluşturur. Juktaparanodal K_v1.1 kanalları büyük makromoleküler yedek K_vβ subunit, Caspr2 (Contactin-iliskili protein-2) gibi platform molekülü, contactin-2 (ayrıca transient axonal glycoprotein-1 [TAG-1] olarak da bilinen), ADAM22 (disintegrin ve metalloproteinaz 22), ve PSD (postsinaptik densite protein) 93 ve 95 kompleksin oluşmasına bağlıdır. Aksiyon potansiyelinin sinaptik terminale ulaşması ekzositozla nörotransmitter salınmasına neden olan Ca_v2.1 (P/Q) ve Ca_v2.2 (N) kanallarının açılması ile sonuçlanır. Birçok Kv kanalı presinaptik terminalde diken süresini eksprese eder ve limit Ca²⁺ alımını kısıtlayarak nörotransmitter salımını tetikler. Farklı nöronlardaki voltaj kapılı iyon kanallarının lokalizasyonunun (şekil 3) bilinmesi bu antikörlerin etki mekanizmasının anlaşılmasında kolaylık sağlayacaktır (9).



IPSP: İnhibitör post-sinaptik potansiyel, **Caspr2:** Contactin ilişkili protein tip 2, **Na:** Sodyum, **K:** Potasyum, **Ca:** Kalsiyum, **HCN:** Hiperpolarizasyon ilişkili siklik nükleotid kapılı kanallar, **EPSP:** Eksitator postsinaptik potansiyel, **AIS:** Aksion inisiasyon segmenti, **AnkG:** ankyrin G, **Nr-CAM:** Nöronal hücre adhezyon molekülü, **NF-186:** Nörofaskin, **JPN:** juktaparanod, contactin-2 (ayrıca transient aksional glikoprotein-1 olarak da bilinir [TAG-1]), **ADAM22:** disintegrin ve metalloproteinaz 22, **PSD:** Postsinaptik densite protein 93 ve 95. GABA = γ -aminobutirik asid, IN = internod, PN = paranod.

Şekil 3: Farklı voltaj kapılı iyon kanallarının kortikal nöronlardaki dağılımı (9)

Otoantikörler ve epilepsi sendromları

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) eksitator bir transmitter olan glutamati inhibitör enzim olan gama bütirik aside çeviren katalizör son enzimdir. Her biri kendi geni tarafından kodlanan GAD65 ve GAD67 isimli iki formu vardır. GAD 67 hücre sitoplazmasından üretilirken GAD 65 sinir terminali yakınında bulunur. Sinaptik aktivite ve nörotransmisyonunda gerekli olan gaba aminobutirik asidi (GABA) oluşturur. Yani beyin terminalinde ana inhibitör nörotransmitter olarak bulunur. "Stiff person" gibi nadir görülen hastalıklarda %60 oranında GAD antikörleri saptanabilir. Ayrıca serebellar ataksi, LE, epilepsili ve özellikle de ilaca dirençli olgularda da antikörler görülebilir (10).

GABAB reseptörlerinin GABAB1 VE GABAB2 olmak üzere presinaptik inhibisyon yapan 2 alt grubu vardır. Postsinaptik GABAB reseptörleri yavaş inhibitör postsinaptik potansiyel üretir ve benzer mekanizmaları inhibe eder. GABAerjik nöron hasarına ikincil GAD enziminin beyin omurilik sıvısına salınması ve buna bağlı gelişen anti-GAD antikör üretimi olası mekanizmalar olarak öne sürülmüştür. Beyinde ve medulla spinaliste geniş bir dağılımı olan GABAB reseptörleri hipokampus, talamus ve serebellumda daha fazla bulunur. İnsanlarda bazı GABAB reseptör polimorfizmleri TLE ile ilişkilidir (11,12).

Genetik ve kazanılmış epilepsi modellerinde anormal GABA'erjik fonksiyon gösterilmiştir. Ayrıca GAD antikor düzeyinin aynı olmadığı, popülasyonda heterojen olduğu görülse de TLE ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Etyolojisi bilinmeyen TLE'de GAD prevalansı %21 olmasına rağmen etyolojisi bilinen grupta hiç bir hastada GAD antikoruna saptanmamıştır. Daha önce Peltola ve arkadaşlarının çalışmasında serum ve BOS'ta immunhistokimya ve immun-blot yöntemleriyle yüksek titrede GAD yüksekliği eşlik eden otoimmün hastalığı olmayan uzun süreli dirençli TLE'li (MRG'de HS saptanmış) hastalarda bildirilmiştir. Daha ileri yaşta ortaya çıkan TLE'li hastalarda Falip ve arkadaşlarının çalışmasında otoimmün hastalıklarla GAD pozitifliği gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler GAD pozitifliğinin HS ile birlikteliğini düşündürmektedir. Yine başka bir çalışmada da kriptojenik fokal epilepside GAD antikor düzeyi %7,69 olarak bulunmuştur (13,14,15,16).

Jeneralize miyoklonik epilepsilerde ise anti- GAD antikorları ile tedaviye direnç arasında ilişki saptanamamış ve bu grupta antikorların normal popülasyon değerlerini yansıttığı sonucuna varılmış (17) olmasına karşılık tip 1 diyabetes mellitusu olan idiyopatik jeneralize epilepsili 2 olguda GAD pozitifliği gösterilmiştir. Ancak tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklarla da ilişkili sitoplazmik bir protein olan GAD'ın nasıl nöbetlere neden olabildiği net olarak bilinmemektedir (16).

Otoantikolar ve limbik ensefalitler

Temporal lob nöbetleri görülen LE ilk olarak 1960'lı yıllarda erişkinde klinikopatolojik bir sendrom olarak tanımlanmış, özellikle temporal lobların gri maddesi, amigdala, hipokampus, orbitofrontal korteksi etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Paraneoplastik ve non paraneoplastik grubu olan LE'li hastalarda tipik olarak temporal lob nöbetleri görülme oranı %50-100'dür. MRG'de erken dönemde hipokampal küçülme, T2/FLAIR sekanslarında sinyal artışı, ileri dönemlerde ise hipokampal atrofi görülebilir. Hem temporal lob nöbetlerin görülmesi hem de ileri dönemde hipokampal atrofi görülmesi LE ile HS'un benzer etyolojilerden kaynaklanabileceğini akla getirmektedir. LE'li hastaların %64'ünde nöronal yüzey antijenlerine karşı antikor saptanır. Bu antikorların %45'i VGKC'larına karşıdır. Kalan grupta ise etyoloji bilinmemektedir. VGKC antikorları memeli beyninden salınan ve alfa dentrototoksin ile işaretlenerek immunpresipitasyonla ölçülebilmektedir. LE'li hastalarda VGKC antikorları direkt olarak kendileri VGKC'larına bağlanmaz. Bu bağlanma sırasında lösinden zengin inaktif gliom 1 (LGI1) ve CASPR2 gibi proteinlerine bağlanır. LGI1 mutasyonları otozomal dominant TLE ile ilişkilidir ve LGI1 antikorları LE'li hastaların %80'inde bulunmaktadır (7,18). GAD ilişkili limbik ensefalitli alt grup karakteristik nöbet, hafıza ve duyu durum bozuklukları, mesiyotemporal MRI bulguları ile ortaya çıkar. Yüksek dozda GAD titresi serebellar ataksi ile seyreden epilepsisi ve nistagmusu olan bir hastada da bulunmuştur (19). AMPAR memelilerde en hızlı eksitator transmisyonu yapan, iyonotropik glutamat reseptörüdür. GluR1, 2, 3 ya da 4 subunitleri vardır ve yüksek oranda sinaptik hipokampus CA3-CA1 alanlarında en yüksek düzeyde GluR1/2 ve GluR2/3 reseptörleri bulunur. Ayrıca AMPAR'ın yeni bir alt grubu olan GluR1/2 ye karşı yeni bir LE grubu tanımlanmıştır (20,21). NMDA reseptörü ile ilişkili ensefalitler nöbetler, hafıza bozukluğu, psikiyatrik semptomlar, hareket bozuklukları, uyanıklık kusuru ve hipoventilasyonla seyreden, daha çok çocukları ya da genç erişkinleri etkileyen bir grup hastalıktır. Erken dönemde motor ya da kompleks nöbetler olabilen bu hastalıklarda EEG sıklıkla anormal olmasına rağmen yavaşlama ya da nonspesifik bulgular görülür. Neoplaziler ve en sık olarak da ovaryan teratom eşlik eder. Tümör birlikteliği daha çok genç ve siyahi kadınlarda daha

sıktır. Bu antikorun Hodgkin lenfoma, seks kord stromal tümör ve nöroendokrin tümörlerle de ilişkili olabildiği tümörün tedavisinin ve immunsupresif tedavinin etkiliği olduğu bilinmektedir (22). Ayrıca sürekli EEG monitorizasyonu yapıp ritmik delta aktivitesi saptanan ve bu aktivitenin nonkonvülfif status epileptikus olduğunu düşündüren bir olguda NMDA reseptörü pozitifliği ile mediastinal teratom saptanmıştır. Tümör tedavisi ve immunmodulatuvar tedavisine rağmen düzelmeyen hastaya NMDA reseptör antagonisti olan felbammat verilmesi sonrası bellek kusuru dışında düzelmeye gözlenmesi dikkat çekicidir (23).

Otoantikolar ve nöbetlerin eşlik ettiği demiyelinizan hastalıklar

Çocukluk çağı akut demiyelinizan ensefalomiyelit, klinik izole sendrom, nöromiyelitis optika, optik nörit gibi demiyelinizan hastalık gruplarında otoantikoların görülebilmesi bu hastaların alt grup özelliklerine bakıldığında ayrıca nöbetlerin varlığı nadir de olsa dikkat çekmektedir (24). Ayna görüntülü OKB'nin ADEM'li ve erken NMDAR ilişkili hastalarda olması da bu grup hastalarda otoimmünite kökenli etyolojiyi desteklemektedir. Yeni ortaya çıkan tablolarda çocuk yaş grubunda da otoimmünitenin rolü olabilmektedir. Ayrıca nadir görülen infantil spazmlı ve epileptik ensefalopatili hasta gruplarında MR bulguları normal ya da nonspesifik bulgulu olgularda da özellikle VGKC antikor pozitifliği görülebilmektedir. Bu hastaların TLE ve kognitif tutulumu da içeren değişken klinikleri de olabilmektedir. Erken yaşta ortaya çıkan epileptik spazmlı ve epileptik ensefalopatili ancak MRG bulguları tipik olmayan ve kliniği de net ensefalitik hastalığı desteklemeyenlerde etyolojide bu nöronal antikorlar akla getirilmelidir (25,26,27).

Otoantikolar ve Status Epileptikus

Bazı antikorların SSS 'deki eksitator ve inhibitör mekanizmalar arasındaki dengeyi bozarak konvülfif ve non konvülfif status epileptikusa da yol açtığı düşünülmektedir. Non konvülfif status epileptikusa prezente olan LE tanısı konulan ve serum NMDA ve GAD düzeyleri yüksek saptanıp immunmodulatuvar tedavi ile kliniğinde düzelmeye ve GAD titresinde de belirgin düşme saptanan olguların bildirilmesi GAD'ın epileptik aktiviteye neden olduğunu düşündürmektedir. Nadir görülen antikor ilişkili status epileptikusta mortalite oranları %23'tür. Dirençli bu grupta mortalite ve morbiditeyi azaltmak için bu antikorlarla ilişkiyi ortaya koymak önemlidir (28,29).

Bugüne kadar bir çok epileptik sendromda ve epilepsinin eşlik ettiği bir çok hastalıkta otoantikolar tespit edilmiştir. Ekizoğlu ve arkadaşlarının fokal epilepsi sendromlu hastalarda otoimmün antikor prevalansını saptamak için yaptıkları çalışmada mezilyal temporal sklerozlu hastaların %19.2'sinde VGKC kompleksi pozitifliği saptanmıştır. Aynı çalışmada MTS'li hastalarda ilk kez Contactin ilişkili protein tip 2 (CASPR-2) ve glisin (GLY-R) antikor pozitifliği bildirilmiş olması hastalık patogenezinin bu antikorlar ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (30).

Ayrıca günümüzde çok sayıda antiepileptik ilaç geliştirilmiş olmasına rağmen halen epilepsi hastalarının %25 kadarı mevcut tedavilere yanıt vermemektedir. Epilepsi pratiğinde özellikle tedaviye dirençli ve farklı klinik gidişli epilepsi hastalarında etyolojide otoimmünite düşünülecek durumlarda antikorların saptandığı çalışmalar tablo 2'de listelenmiştir (31).

Tablo 2: Epileptik sendromlar, ilişkili antikorlar ve ilgili kaynaklar		
	Sık ilişkili antikorlar	Kaynaklar
Tipik sendromlar		
Limbik ensefalit, HS'la sonuçlanan bölümü	LGI1, GAD65, diğerleri	Bien& Elger (2007); Bien ve ark(2007); Tüzün&Dalmau(2007); Honnorat (2010); Haberlandt ve ark (2011)
Fasyobrakial distonik nöbetler	LGI1	Irani ve ark (2011b). Olası aynı fenomen farklı şekilde gösterilmiş (Geschwind ve ark, 2008; Barajas ve ark 2010; Andrade ve ark 2011; Irani ve ark 2011b)
Nöbetlerle ensefalit birlikteliği, MSS tutulumu, kognitif bozukluk, miyokloni, nöropsikiyatrik bulgular ya da nörolojik defisit (Castillo ve ark 2006)	NMDAR, LGI1, ayrıca diğerleri	Irani ve ark (2010b); Dalmau ve ark (2011)
Demografik bulgular, öz ya da soygeçmiş		
Genç kadınlarda yeni başlayan epilepsi	NMDAR	Niehusmann ve ark (2009)
Erken antiepileptik direnci	Birçok	Quek ve ark (2012)
Kişi ya da ailede otoimmunité hikayesi	Birçok	Quek ve ark (2012)
Nöbet tipleri		
Belirgin beyin tümörü ya da damar hastalığı olmayıp erişkin yaşta başlayan tekrarlayan temporal lob nöbetleri	LGI1, GAD65, diğerleri	Soeder ve ark (2009)
Yeni başlayan status epileptikus ya da başlangıçtan bu yana sık nöbetler	Birçok	Kanter ve ark(2008); Wiemer ve ark(2008); Johnson ve ark(2010); Illingworth ve ark(2011); Suleiman ve ark(2011a); Hotzer ver ark(2012); Quek ve ark (2012)
Multifokal nöbetler	NMDAR; diğerleri	Quek ve ark (2012)
Pilomotor nöbetler	VGKC kompleksi (olası LGI1)	Wieser ve ark (2005)
Paraklinik bulgular		
MRI: ensefalitik lezyonlar	Birçok (NMDA dışında)	Urbach ve ark (2006)
EEG paterni' aşırı delta brush'	NMDAR	Schmitt ve ark(2012)
BOS: hücre artışı, benzersiz OKB	Birçok (LGI1 genelde BOS bulgusu olmadan görülür)	Quek ve ark (2012)
Histopatoloji (cerrahi sonrası): 'kronik ensefalit'	Birçok	Bien ve ark(2012); Quek ve ark (2012)
HS: Hipokampal skleroz, LGI1: Lösinden zengin glioma inaktive 1, GAD: Glutamik asit dekarboksilaz, NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü, VGKC: Voltaj bağımlı potasyum kanalı, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, EEG: Elektroensefalografi, BOS: Beyin omurilik sıvısı		

Hücre içi antikorlarla ilişkili hastalıklarda CD8/CD3 oranının artması sitotoksik T hücre ilişkisini desteklerken, yüzey antikorları ile ilişkili hastalıklarda ise kompleman aracılı B hücre/plazma hücre aracılı patomekanizmayı desteklemektedir. Sitotoksik T hücreleri ilişkili olabilen intraselüler antikorların sebep olduğu hastalıklarda immunterapiye yanıt kötüdür. Bunun yanısıra VGKC ya da NMDA reseptörleri ile ilişkili ensefalitlerde ise immuntedaviye yanıt iyidir (32).

Sonuç olarak immunolojik ve otoimmün mekanizmalarla geliştiği düşünülen epilepsi olgularında, spesifik nöronal proteinlere karşı gelişmiş antikorların gösterilmesi, ilişkili oldukları klinik fenotiplerin tanımlanması, immunsupresyona yanıtı olabilecek nöbetlerle seyreden alt grupların tanı ve tedavisinde yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol.* 2011 Aug;10(8):759-72.
- 2- Granata T, Cross H, Theodore W, Avanzini G. Immune-mediated epilepsies. *Epilepsia.* 2011 May;52 Suppl 3:5-11.
- 3- Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia.* 2011 May;52 Suppl 3:33-9.
- 4- Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr.* 2014 Jan;14(1 Suppl):3-7.
- 5- Aronica E, Crino PB. Inflammation in epilepsy: clinical observations. *Epilepsia.* 2011 May;52 Suppl 3:26-32.
- 6- Liimatainen S, Lehtimäki K, Palmio J, Alapirtti T, Peltola J. Immunological perspectives of temporal lobe seizures. *J Neuroimmunol.* 2013 Oct 15;263(1-2):1-7.
- 7- Lalic T, Pettingill P, Vincent A, Capogna M. Human limbic encephalitis serum enhances hippocampal mossy fiber- CA3 pyramidal cell synaptic transmission. *Epilepsia* 2011 Jan; 52(1):121-31.
- 8- Vezzani A, Rüegg S. General conclusions. *Epilepsia.* 2011 May;52 Suppl 3:52-3.
- 9- Nicholas D. Child, and Eduardo E. Benarroch. Differential distribution of voltage-gated ion channels in cortical neurons *Neurology* Volume 82(11):989-999.
- 10- Farooqi MS, Lai Y, Lancaster E, Schmitt SE, Sachais BS. Therapeutic plasma exchange and immunosuppressive therapy in a patient with anti-GAD antibody-related epilepsy: Quantification of the antibody response. *J Clin Apher.* 2014 Jun 25.
- 11- Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Lizuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice-Gordon R, Dalmau J. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):67-76
- 12- Stagg CJ, Lang B, Best JG, McKnight K, Cavey A, Johansen-Berg H, Vincent A, Palace J. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with epilepsy are associated with low cortical GABA levels. *Epilepsia* 2010;51:1898-1901.
- 13- Errichiello L, Striano S, Zara F, Striano P. Temporal lobe epilepsy and anti glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *Neurol Sci.* 2011 Aug;32(4):547-50.
- 14- Falip M, Carreño M, Miró J, Saiz A, Villanueva V, Quílez A, Molins A, Barceló I, Sierra A, Graus F. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol.* 2012 Jun;19(6):827-33.
- 15- Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, Savola K, Knip M, Keränen T, Graus F. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology.* 2000 Jul 12;55(1):46-50.
- 16- Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, Zara F, Striano P. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol.* 2009 Jun 25;211(1-2):120-3.
- 17- Aykutlu E, Baykan B, Gürses C, Gokyigit A, Saruhan-Direskeneli G. No association of anti-GM1 and anti-GAD antibodies with juvenile myoclonic epilepsy: A pilot study. *Seizure* 2005;14:362-366.
- 18- Suleiman J, Brenner T, Gill D, Brilot F, Antony J, Vincent A, Lang B, Dale RC. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology.* 2011 Apr 5;76(14):1252-5
- 19- Najjar S, Pearlman D, Najjar A, Ghiasian V, Zagzag D, Devinsky O. Extralimbic autoimmune encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: an underdiagnosed entity? *Epilepsy Behav.* 2011 Jul;21(3):306-13
- 20- Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, Matà S, Kremens D, Vitaliani R, Geschwind MD, Battaller L, Kalb RG, Davis R, Graus F, Lynch DR, Balice-Gordon R, Dalmau J. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009 Apr;65(4):424-34.
- 21- Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav.* 2007 Jun;10(4):529-38.
- 22- 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 Jan;10(1):63-74.
- 23- Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmez turk HH, Abou-Khalil B. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2011 Feb;20(2):392-4.
- 24- Hacohen Y, Absoud M, Woodhall M, Cummins C, De Goede CG, Hemingway C, Jardine PE, Kneen R, Pike MG, Whitehouse WP, Wassmer E, Waters P, Vincent A, Lim M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Apr;85(4):456-61.
- 25- Suleiman J, Brenner T, Gill D, Troedson C, Sinclair AJ, Brilot F, Vincent A, Lang B, Dale RC. Immune-mediated steroid-responsive epileptic spasms and epileptic encephalopathy associated with VGKC-complex antibodies *Dev Med Child Neurol.* 2011 Nov;53(11):1058-60.
- 26- Suleiman J, Wright S, Gill D, Brilot F, Waters P, Peacock K, Procopis P, Nibber A, Vincent A, Dale RC, Lang B. Autoantibodies to neuronal antigens in children with new-onset seizures classified according to the revised ILAE organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia.* 2013 Dec;54(12):2091-100.
- 27- Suleiman J, Brenner T, Gill D, Brilot F, Antony J, Vincent A, Lang B, Dale RC. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology.* 2011 Apr 5;76(14):1252-5.
- 28- Holzer FJ, Rossetti AO, Heritier-Barras AC, Zumsteg D, Roebeling R, Huber R, Lerche H, Kipthuth IC, Bardutzky J, Bien CG, Tröger M, Schoch G, Prüss H, Seeck M. Antibody-mediated status epilepticus: a retrospective multicenter survey. *Eur Neurol.* 2012;68(5):310-7.
- 29- Cikrikçili U, Ulusoy C, Turan S, Yıldız S, Bilgiç B, Hanagasi H, Baykan B, Tüzün E, Gürvit H. Non-convulsive status epilepticus associated with glutamic acid decarboxylase antibody. *Clin EEG Neurosci.* 2013 Jul;44(3):232-6.
- 30- Ekizoglu E, Tuzun E, Woodhall M, Lang B, Jacobson L, Icoz S, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A, Waters P, Vincent A, Baykan B. Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. *Epilepsia.* 2014 Mar;55(3):414-22.
- 31- 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 May;54(2):48-55.
- 32- Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, Jellinger KA, Reuss DE, Ribalta T, Schlegel J, Sutton I, Lassmann H, Bauer J. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain.* 2012 May;135(5):1622-38.