

İmmünoterapiye Duyarlı ve Spesifik Nöronal Proteinlere Karşı Otoantikörli İnme Kriz Bozukluklarının Tanınmasındaki Artış

The Growing Recognition of Immunotherapy-Responsive Seizure Disorders with Autoantibodies to Specific Neuronal Proteins

Angela VINCENT,^a
Sarosh R. IRANI,^a
Bethan LANG^a

^aDepartment of Clinical Neurology,
John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

Yazışma Adresi/Correspondence:
Angela VINCENT
Department of Clinical Neurology,
L6 West Wing, and Weatherall
Institute of Molecular Medicine,
John Radcliffe
Hospital, Oxford OX3 9DS, UK
angela.vincent@imm.ox.ac.uk

Current Opinion in Neurology
2010, 23:144–150

ÖZET Derlemenin amacı: Epilepsi ve spesifik nöronal proteinlere karşı otoantikörli nöbet bozuklukları konsepti geçtiğimiz yıllarda belirgin şekilde gelişmiştir. **Son bulgular:** Voltaj kapılı potasyum kanalları veya N-metil-D-aspartat reseptörleri gibi hücre yüzey membran proteinlerine ya da glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşan antikörler, limbik ensefalitin değişik formlarında ve ana şikâyeti epilepsi olan hastalarda bulunmaktadır. Bu hastaların çoğu konvansiyonel antiepileptiklerden fayda görmez iken immünoterapiye yanıt vermektedir. Bunun aksine, idiyoatik epilepsiler ya da sistemik lupus eritematozis veya çölyak hastalığı ile ilintili epilepsilerdeki diğer antikör çalışmalarını tutarlı ve klinik olarak anlamlı sonuçlar ortaya koymamıştır. **Özet:** Yeni başlangıçlı epilepsilerle ilişkilendirilen spesifik antikör sayısı giderek artmaktadır. Bu hastaların immünoterapiye yanıt verecek immün sistem kaynaklı bir bozukluğa sahip olmaları olasıdır. Sistemik lupus eritematozis veya çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda da spesifik membran hedeflerine karşı oluşan antikörler gelecekte önem taşıyabilir.

Anahtar Kelimeler: Otoantikör, otoimmün, epilepsi, iyon kanalı, reseptör

ABSTRACT Purpose of review: The concept of epilepsy and seizure disorders caused by autoantibodies to specific neuronal membrane proteins has developed significantly during the past few years. **Recent findings:** Antibodies to cell-surface membrane proteins such as voltage-gated potassium channels or N-methyl-D-aspartate receptors, or to glutamic acid decarboxylase, are found in patients with different forms of limbic encephalitis, and in a few patients with epilepsy as their main or only condition. Many of these patients do not show a good response to conventional antiepileptic drugs, but respond to immunotherapies. By contrast, studies of other antibodies in idiopathic forms of epilepsy, or epilepsy associated with systemic lupus erythematosus or coeliac disease, have not in general disclosed consistent, clinically helpful results. **Summary:** There are a growing number of specific antibodies associated with new onset epilepsy. These patients are likely to have an immune-mediated disorder that may benefit from immunotherapies. In autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus or coeliac disease, antibodies to specific membrane targets may also prove to be important in the future.

Key Words: Autoantibody, autoimmune, epilepsy, ion channel, receptor

Türkiye Klinikleri J Neur 2010;5(1):24-31

Otoimmünitenin bazı epilepsi formları ile ilişkilendirilmesi fikri elbette yeni değildir. 1980'ler kadar erken dönemlerde Aarli¹ böyle bir mekanizmayı önermiş ve yıllar boyunca pek çok çalışmada nöronal antijenlere karşı antikörlerin bulunduğu beyin dokusu kesitlerinin immün boyanmasını takiben western blot yöntemi ile ya da sadece western blot ile gösterilmeye çalışılmıştır. Pratikte bu iki teknik, otoantikör kay-

naklı hastalıklarda önem taşıması olası olmayan hücre içi antijenlerin tanımlanmasını sağlamaktadır. Bunun en iyi örneği, bir tümör varlığını işaret eden, ancak hücre yüzey membran proteinlerine bağlanmadıklarından esasında patojenik olmadıkları düşünülen paraneoplastik antikordur (en son değerlendirme için bakınız).^{2*} Bu durumun istisnası hücre içi enzimi glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru olup, bu metotlarla tanımlanabilmeleri yanında, bir kısmının immünoterapiye hassas olan nöbetlerle kuvvetli ilişkilerinin bulunmasıdır.

Bu alandaki ilk büyük buluş, 1990'lı yıllarda Rogers ve ark.nın³ bazı Rasmussen ensefaliti hastalarında varlığını saptadıkları glutamat reseptör (GluR3) antikoru olmuştur. Glutamat reseptörleri membran proteinleridir ve antikolar hücrelere bağlanıp doğal reseptörlerin ekspresyonunu sağlar. Bu hastaların birinde yapılan plazma değişimi³ grafiksel olarak hastanın durumunun büyük olasılıkla antikor kaynaklı olduğunu göstermiştir ki bu durum 1970'lerin sonunda miyastenia gravisin plazma değişimine verdiği yanıtın anahtar bir bulgu olması ile benzerdir.^{4*} Ne yazık ki çok az sayıda başarılı plazmaferez tedavisi tanımlanmıştır.⁵ Ayrıca, Rasmussen'deki⁶ GluR3 antikoru sıklığı ve rolü zaman içinde destek bulamamıştır. Bu çalışmaların çoğu kısa lineer peptidlere karşı antikoru tespitinde enzim-bağlı-immün assay (ELISA) testini kullanmış^{7,8} olup, bu sonuçlar intact memeli hücrelerindeki doğal GluR3'lere bağlanmayı gösterememiş ve onaylanmamıştır.

Çalışmanın başlangıcındaki bu yorumlar immünolog olmayanlar için çok önemli noktaların ana hatlarını vermektedir. Nörolojide önemli olan antikolar genellikle nöron membranının dış yüzündeki hücre dışı hedeflere yönelmekte ve en iyi olarak ELISA'daki gibi kısa peptidlere bağlanmayla değil, hastanın immünglobulinlerinin doğal reseptörlere bağlanmasıyla ölçülmektedir. Düzenli olarak kullanılmaya başlanan bir teknik "hücre bazlı" yaklaşımdır. Bu yöntemde insan kaynaklı bir hücre dizisi doğal proteini yüzeyinde eksprese etmesi için transfekte edilir ve immünofloresan ile insan antikoru proteinin hücre dışı bölgelerine bağlanması görüntülenir.

Bu çalışmada öncelikle, farklı epilepsi formu hastaların kohortlarında farklı antijenlere karşı oluşan antikoru araştırılmasının özeti sunulmaktadır. Sunulan değerlendirmenin büyük kısmında immünoterapiye genellikle iyi yanıt veren non-paraneoplastik epileptik bozukluklardaki yeni veriler üzerinde durulacaktır.

■ EPILEPSİDEKİ GRUP ÇALIŞMALARI

Önceki çalışmaların çoğu sistemik lupus eritematozis (SLE) antijenlerine, özellikle kardiyolipin ve nükleer antijenlere⁹⁻¹¹ karşı oluşan antikolar üzerine yoğunlaşmıştır ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada, b2 glikoprotein I (b2GPI) veya lupus antikoagülanına karşı oluşan antikolar nöropsikiyatrik bozukluğu olan çocuklarda, olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.^{12*} Çölyak hastalığına veya çölyak ilişkili antikora ait çalışmaların farklı sonuçları vardır.^{13,14} Çalışmaların birinde hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsileri (TLE)'nin büyük kısmında gluten sensitivitesi bulunmakla birlikte,^{15*} çocukların ve çölyak hastalıklı kontrollerin dahil edildiği geniş bir çalışmada nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar yüksek insidanslı bulunmamıştır.^{16*} Genel olarak bu çalışmalar sonuçsuzdur.

Başlıca semptomu epilepsi olan hastalardaki GAD veya voltaj kapılı potasyum kanalları (VGKC) antikoru üzerine de çalışmalar yapılmış^{17,18} olup, sonuçlar ümit vericidir. 139 hastanın %16'sında, yeni başlangıçlı limbik ensefalit tablosu olan bazı hastalar dahil, VGKC antikoru bulunmuştur [18], ancak uzun dönem ve ilaca dirençli epilepsilerde bu antikolar daha nadirdir (%6).¹⁹ Bu çalışmalarda GAD antikoru sıklıkla rastlanmamış (%1-2) olmakla birlikte, miyoklonik epilepsisi olan çocukların %6'sında mevcuttur.²⁰ İki yeni çalışma epilepsi hastalarının, özellikle TLE'si olanların %2-6'sında yüksek titreler (>1000 U/mL, Tip I diyabetli hastalardaki düşük titrelerle kıyaslandığında olası nörolojik anlamı olan bir seviyedir) bildirmektedir.^{21*,22*} GAD antikoru immünoterapiye hassas bozukluklarda biyobelirteç olarak kabul görmeye başlanmış olup, ileriki bölümlerde daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Bütünüyle bakıldığında, bu bildiriler epilepsi sendromlarının bir kısmında otoimmün mekaniz-

maların varlığını desteklemekle birlikte, epilepsi hastalarının rutin değerlendirilmesinde, eğer otoimmün kaynak düşündüren başka özellikler yoksa, sözüedilen antikör testlerinin yerini kabul ettirememektedir.

PARANEOPLASTİK YA DA NON-PARANEOPLASTİK OTOİMMÜN EPİLEPSİLİ DURUMLAR

Limbik ensefalit, küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda Hu (ANNA1), testis tümörü olan genç erkeklerde Ma2 antikörleri ile ilişkili nadir görülen paraneoplastik bir durumdur.^{2*} Paraneoplastik durumlardaki santral sinir sistemi (SSS) otoimmünitesinin baskın olarak T hücre kontrollü olduğu düşünülmektedir. Otoantikörler sıklıkla hücre içi antijenlere karşı oluşmaktadır. Bu yüzden otoantikörler hastalık sürecinin göstergeleri olmakla birlikte kendileri patojenik değildir ve bu durumlar immünoterapiye nadiren yanıt vermektedir.^{2**}

Ancak ağır derecede paraneoplastik ensefalopatisi ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'da geniş alanlarda yüksek sinyal dansitesi olan 3 hasta yakın zamanda bildirilmiştir. Hastalardan birinin sürekli parsiyel epilepsisi (EPC) vardır. Tümörler memenin adenokarsinomu ve akciğerin skuamöz hücreli karsinomudur.²³ İlginç olarak, her 3 hastada da belirgin klinik düzelme olmuş, 2'sinde immünoterapi sonrası uzun süreli iyileşme sağlanmıştır.

LİMBİK ENSEFALİT

Limbik ensefalit için önerilen tanı kriterleri Bien ve Elger tarafından 2007 yılında belirlenmiş olup, Tablo 1'de²⁴ gösterilmektedir. Önemli olan, izole TLE'li vakalarla birlikte karakteristik paraneoplastik/non-paraneoplastik antikörleri veya ensefalitin histolojik kanıtlarını da dahil etmeleridir. Bu kriterler, limbik ensefalitin nörolojik spektrumunda TLE'nin bir nedeni olan fokal temporal ensefaliti tanımada kritik öneme sahiptir ve limbik ensefalitin non-paraneoplastik formlarını tanımak için uygundur.

Non-paraneoplastik limbik ensefalitteki antikörler VGKC, GAD ve N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR)'ne karşıdır. Bu antikörler her ne

TABLO 1: Paraneoplastik ya da non-paraneoplastik limbik ensefalitte önerilen tanı kriterleri*

<p>Aşağıdakilerden biri: Epizodik hafızada kayıp veya Temporal lob nöbetleri veya Afektif bozukluğu Ve aşağıdakilerden biri : Karakteristik paraneoplastik (örneğin; Hu, Ma2/Ta, CV2, CRMP5) veya non-paraneoplastik (örneğin VGKC, GAD, NMDAR) antikörler veya Başka şekilde açıklanamayan temporomedial T2/FLAIR sinyal artışı veya Esas olarak temporomedial yapıları etkileyen lenfositik-mikrodüler ensefalit histopatolojisi; strok, tümör, posttravmatik veya nörodejeneratif hastalık gibi başka primer bozukluk olmaksızın</p>

*Kaynak [24]'den uyarlanmıştır.

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz; NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörleri; VGKC, voltaj kapılı potasyum kanalları

kadar sadece birkaç merkezde test edilebilse de, artan bir şekilde talep edilmeye başlanmıştır. Antikörler farklı klinik sendromlarla ilişkili olsalar da, her biri epilepsinin dominant ve bazen tek bulgu olduğu hastalarda tespit edilmiştir. Antikörlerin ensefalitli olmayan, ama epilepsili çocuklardaki önemi daha az bilinmektedir. Bu nedenle, klinikte akut/subakut nöbet başlangıçlı, amnezili veya psikolojik bozukluğu olan her hasta, enfeksiyon, tümör veya ilaçlar gibi diğer nedenler dışlanırsa ve özellikle bu sendromları düşündürecek ipuçları varsa, karakteristik paraneoplastik antikörler ve VGKC, GAD ve NMDAR antikörleri açısından test edilmelidir. Bu hastalıklar genellikle monofaziktir; antikörlerin hastalığın erken dönemlerinde en yüksek seviyede olması olasıdır. Dolayısıyla prezantasyondan sonra en erken dönemde serum (ve mümkünse serebrospinal sıvı) gönderilmesiyle erken tedavinin en uygun sonuçları alınabilir (İrani ve Vincent, yayınlanmamış gözlemler). Aşağıda tanımlanan bazı durumların özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

HİPOKAMPAL SKLEROZUN BİR NEDENİ OLARAK LİMBİK ENSEFALİT

Epileptojen olan hastalığın sadece inflamatuvar fazı olmayabilir. İnflamatuvar değişikliklerin uzun dö-

nem sonuçlarından hipokampal skleroz gelişmesi limbik ensefalitle ilişkilidir ve bu erişkin başlangıçlı TLE'nin sık görülen nedenlerindedir.²⁵ Hipokampal ödemden gelişen medial temporal lob (MTL) lezyonları, ödem azalırken eşlik eden sinyal artışı ve bilateral hipokampal atrofi erişkin başlangıçlı hipokampal sklerozlu hastaların %25'inde retrospektif olarak saptanmıştır ve yine %25'inde benzer immünolojik nedenler destek bulmuştur.^{24,25} Sklerotik değişimlerin varlığı limbik ensefalitin başlangıcından sonraki 6-12 ay kadar erken dönemde ortaya çıkabilmektedir.²⁶ Bu gözlemler immün kaynaklı limbik ensefalitin tanınması ve tedavisinin daha sonraki hipokampal sklerozu önleyebileceği yönündedir.

LİMBİK ENSEFALİT YA DA EPİLEPSİNİN SPESİFİK ANTİKOR İLİŞKİLİ FORMLARI

Limbik ensefalitin çoğunlukla non-paraneoplastik olduğu ve immünoterapiye hassas olduğu ancak son yıllarda kabul edilmiştir. Günümüzde otoantikör testleriyle rutin olarak saptanan limbik ensefalit formları aşağıda tanımlanmıştır.

VOLTAJ KAPILI POTASYUM KANALI ANTİKORLU LİMBİK ENSEFALİT

Tahminen bu, günümüzde limbik ensefalitin epilepsi ile birlikte görülen en sık formudur.^{27*} Erken tanı önemlidir, çünkü immünoterapi çoğunlukla etkilidir.^{28,29} Bu tip limbik ensefalite spesifik ve rölatif olarak sık görülen bir özellik hiponatremidir. Hiponatreminin uygunsuz antidiüretik hormon hipersekresyonu (SIADH)'ndan kaynaklandığı bazı vakalarda gösterilmiştir,²⁸ ancak bu durum VGKC antikörüne limbik ensefalitle sınırlı değildir.^{27*} Hastalığın esas ağırlığının temporal lobda yoğunlaştığı hem klinik hem de serebral görüntüleme teknikleriyle gözlenmiştir; başka bölgeler de etkilenmiş olabilir, ama histolojik çalışmalar nadirdir.^{30*} Bununla uyumlu olarak, TLE ve ona genellikle eşlik eden yoğun amnezi hastalığın sık görülen bir özelliğidir. Ancak, yüksek seviyede VGKC antikörleri (VGKC-Ab; >400 pmol/L) izole TLE ile birlikte de tespit edilmiştir ve antiepileptikler (AED)'le kombine immünoterapiye genellikle iyi yanıt vermektedir (Irani, Palace ve Vincent, yayınlanmamış gözlem-

TABLO 1: Epilepsi ile ilişkili farklı ensefalit formlarının klinik özellikleri.

Antikorlar	Cinsiyet	Yaş	Başlangıç semptomları	İlerlemiş semptomlar	Değişik özellikler
VGKC	Erkek:Kadın 2:1	Çoğunlukla >40 yaş	Amnezi, nöbetler, davranış bozuklukları, psikiyatrik bozukluk	Dirençli nöbetler, tedavi edilemezse ciddi hafıza kaybı, ama kendiliğinden düzelebilir	Hiponatremi siktir
NMDAR	Kadın t Erkek 2.5:1	Çocuklar dahil tüm yaşlar, çoğunluğu 15-40 yaş arası	Davranış bozuklukları, psikoz, nöbetler	Orofasiyal ve uzuv diskinezileri	Sadece nöbetlerle sınırlı olabilir, Sadece limbik ensefalit, Bizar hareket bozukluğu (ensefalopatisiz)
Glutamat reseptörü epsilon 2 (NMDA NR2B)	Bilinmiyor	Çocuklar ve genç erişkinlerde tanımlanmış	Status epilepticus, Status epilepticus, Status epilepticus	Kademeli iyileşme, ama serebral atrofi ve kalıcı kognitif bozukluk	Başka özellikler nadir
GAD	Kadın > Erkek	< 40 yaş	Epilepsi ağırlıklı, kognitif bozukluk		Başka özellikler nadir Stiff Person sendromu ve ataksi eşlik edebilir

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz; NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü; VGKC, voltaj kapılı potasyum kanalları.

ler). Bu birlikteliğin fark edilmesi ve terapötik çıkarımlarının artmasıyla görülen vaka sayısı artabilir.

Geçtiğimiz yıllarda çeşitli epileptik nöbet tipleri tanımlayan VGKC antikoru limbik ensefaliti üzerine yayınlanmış vaka sayısı azdır. Biz yayınlanan bir vakanın³¹ dışında pilomotor nöbetleri olan iki vaka gözlemledik (Irani ve Vincent, yayınlanmamış gözlemler). İlginç olarak, ekstratemporal, muhtemelen frontal lob kaynaklı epilepsi vakaları artan sayıda görülmektedir. Bu vakalar kısa uzuv postürü ve fasiyal grimas oluşturan çok sık distonik nöbetlere sahiptir.^{32*,33*} Bu hastalar konvansiyonel AED'ye genellikle kötü yanıt verseler de, immünoterapiye mükemmel yanıt verirler, ki bu durum pilomotor nöbetleri olan vakada gözlenmiştir.^{31,32*} Bu nöbetler çok karakteristik olup bugüne dek VGKC antikoru bağlamı dışında gözlenmemiştir (Irani ve ark., hazırlanıyor). Bu spesifik ekstratemporal semiyoloji, hipokampusla sınırlı kalmayan VGKC'lerin neokorteksteki yaygın ekspresyonu ile uyumlu olabilir.

VGKC antikoruyla ilişkili diğer durumlar ve tanı için ipuçları otonom disfonksiyon, uyku anomalileri,^{28,34} hipotermi veya nöropatik ağrıdır.^{35*}

Bu gözlemler VGKC antikoru bağlantılı hastalıkların, akut/subakut başlangıçlı epilepsi ve hızlı progresif demans gibi bir grup nörolojik durumla ayırıcı tanıya girmesini sağlamaktadır. Örneğin; Creutzfeld-Jacob hastalığı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine sahip olup bu tanının bulunduğu 15 hastada VGKC antikoru bulunduğu tespit edilmiş ve immünoterapiye hassas bir sendrom olduğu ortaya çıkmıştır. Bu 15 hastadan 12 (%80)'sinde nöbet gelişmiş ve difüzyon ağırlıklı MRG tetkikinde serebral kortekste hiperintensiteler gibi görüntüleme anomalileri bulunmuştur.^{36**}

VGKC antikoru çocuklarda ancak nadiren tespit edilebilmektedir ancak yakın zamanda TLE'si, hafıza kaybı ve duygulanım bozukluğu olan 13 yaşında bir kız çocuğu olgusu bildirilmiştir. Semptomların ortaya çıkışından 2 yıl sonra VGKC antikoru pozitifliği gösterilmiş ve tedaviye kısmen yanıt alınsa da aile onamı olmadığından devam edilememiştir.^{37*}

***N*-METİL-D-ASPARTAT RESEPTÖR ANTİKORLU ENSEFALİT**

Yeni tanımlanan NMDAR antikoru ilişkili hastalık, genellikle psikiyatrik bozukluk ağırlığında değişken kognitif değişiklikler ve nöbetler ile başlamak-tadır.^{38*,39*} (Irani ve ark., hazırlık aşamasında). Ancak vakaların çoğunda, tablo günler veya haftalar içerisinde daha kompleks, orofasiyal ve uzun diskinezili bir ensefalopatiye ilerlemekte, bilinçte kayıp ve disotonomi gelişmektedir. Hastalığın erken döneminde nöbetlerin başlaması bu vakaları diğer psikoz tiplerinden ayıran bir özelliktir. Bu hastaların çoğu genç kadınlar (daha az sıklıkta genç erkekler) olmakla birlikte, en küçüğü 23 aylık olmak üzere çocuklar dahil tüm yaş gruplarında görülebilmektedir.^{40*} 2008 yılında incelenmiş olan 100 vakanın %76'sında^{39*} ve Avrupa merkezli 44 vakalık çalışmadaki 36 (%82) hastada (Irani ve ark., hazırlık aşamasında) nöbet bulunmuştur. Söz edilen ikinci çalışmada 33 jeneralize nöbet, 16 kompleks parsiyel nöbet ve 12 basit parsiyel nöbet vardır. Nöbetler, klinik sendromun en belirgin ya da ilaca en dirençli kısmı değildir, ancak NMDAR antikoru pozitif birçok hasta zamanla karakteristik bir NMDAR antikoru ensefalit tablosu oluşturacak özellikler geliştirmektedir. Kırk dört hastadan oluşan kohortta (Irani ve ark., hazırlık aşamasında) epilepsili sadece 4 vaka izlenmiştir. Bu vakaların 2'si immünoterapi başlayana kadar kompleks parsiyel epileptik statusta kalan genç kadın hastalar, diğer 2'si (23 yaşında iki erkek) 1'i hipokampal skleroz geliştiren ilaca dirençli uzun dönem TLE'li hastalardır. Başlangıçta yüksek sinyalli MTL olan bazı nadir NMDAR antikoru pozitif vakalarda ödemli hipokampüsten hipokampal skleroza ilerleyiş de göze çarpmıştır.

Orijinal vakaların büyük kısmında over teratomları^{38*,39*} ve bu tümörlerde NMDAR ekspresyonu^{38*,41*} saptanmakla birlikte, non-paraneoplastik vaka sayısı gittikçe artmaktadır (Irani ve ark., hazırlık aşamasında). Bir çalışmada, epilepsi merkezine başvuran açıklanamayan nöbetleri olan 5 genç kadında NMDAR antikoru saptanmış^{42*} ve sadece 1'inde over tümörü bulunmuştur. Bazı hastalarda sendrom kendini sınırlasa da, çoğunda uzun dönem disabilite ve relapsları engellemek için immünote-

rapi önerilmektedir,³⁸ Irani ve ark., hazırlık aşamasında). Ek olarak, diskinetik tip letarjik ensefalitli hastalarda retrospektif olarak NMDAR antikoru tanımlanmıştır. NMDAR antikoru pozitif olan, yaşları 1.3-13 yıl arasında değişen 10 hasta diskinezi, ajitasyon, nöbet ve insomni ile başvurmuştur. İmmünoterapiyi takiben sadece 3'ünde tam iyileşme olmasına ve kalan 7'sinde motor, kognitif veya psikiyatrik bozukluk devam etmesine rağmen⁴³ daha erken ve sistematik tedavi daha etkili olabilirdi.

Epilepside⁸ ve nöropsikiyatrik lupusta⁴⁴ ELISA testiyle kısa sentetik peptidleri kullanarak, NMDAR NR2B ve NR2A subünitlerine karşı oluşan antikoru ortaya koyan bazı yayınlar olmuştur. Bu çalışmaların gelecekte, daha önce söz edilen hücre bazlı testlerle (doğal NMDAR'ların NR1 ve NR2B subünitleri şeklinde ekspresyonu) desteklenmesi çok önemlidir.

GLUTAMAT RESEPTÖRÜ EPSILON 2 ANTİKORLU ENSEFALİT

Son 8 yılda Japonya'dan bazı çalışmalar, epileptik durumların glutamat reseptörünün epsilon 2 subünitine karşı oluşan antikorlarla ilişkisini western blot yöntemi ile tespit ederek vurgulamıştır.⁴⁵⁻⁴⁷ Hasta yelpazesi geniştir, ama çocuklar, genellikle enfeksiyonu takip eden antiepileptik dirençli tekrarlayan parsiyel nöbetler (AERRPS) dahil, sıklıktadır. Nöbetler genellikle lokasyon bağlantılı ve çoğu ilaca dirençlidir. Durum kendiliğinden düzelebilsede, serebral atrofi ve kognitif bozukluk sık görülen sekellerdir.⁴⁸ Aralıklı yüksek doz steroidlere ve intravenöz immünglobulinlere çok iyi yanıt alındığı bildirilmiştir.⁴⁸

İsmine rağmen, bu antikorların hedefi NMDAR NR2B subünite (NMDAR antikorlarını ölçmek için kullanılan kompleksin parçası) olarak tanımlanmıştır.^{38,49} Ancak serumda western blot ve ELISA ile glutamat reseptörü epsilon 2 antikoru pozitif olsa da, NMDAR eksprese eden hücrelerde pozitif bulunmamıştır.⁵⁰ Bu nedenle, immün kaynaklı oldukları neredeyse kesin olsa da, bu vakaların Japonya'daki merkez dışında tekrar edilebilir antikor testleri yoktur.

GLUTAMİK ASİT DEKARBOKSİLİZ ANTIKORLU ENSEFALİT

GAD antikorlarının hedefleri hücre içi olduğundan kendilerinin patojenik olup olmadıkları tartışmalıdır. GAD antikorlarının aktif etken olduğuna dair kuvvetli kanıt henüz yoktur, ama hipokampal kültürlerine in vitro GAD antikoru pozitif serum uygulandığında nöron ateşlemesinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir.⁵¹

Patojenik olsun ya da olmasınlar, GAD antikoru epilepsinin immün kaynaklı formlarında veya limbik ensefalitte faydalı bir belirteç olmayabilir. Yüksek titrelerde GAD antikoru günümüzde yalnız Stiff Person sendromunda değil, serebellar ataksinin bazı formlarında ve limbik ensefalitte de saptanmaktadır.⁵² Subakut başlangıçlı ve kronik anterograd amnezi ve ilaca dirençli epilepsi bazı hastalarda tanımlanmış⁵³ ve palatal tümör eşliğinde fokal epilepsili ve MRG'de tek taraflı frontal lezyonlu bir hasta bildirilmiştir.⁵⁴ Her iki çalışma da iyi immünoterapi yanıtları bildirilmektedir.

Limbik ensefalitle ilgili sistematik bir çalışma TLE ve kognitif disfonksiyon gelişen, MRG'de limbik ensefalit bulguları olan yüksek GAD antikoru 9 hasta tanımlamıştır. Bu hastaların çoğu genç kadın hastalardır ve GAD antikoru hastalığın başlangıcından 1 yıl sonra kadar ölçülmemiştir. Belki de geç tanı ve tedavinin sonucu olarak tedaviye yanıt iyi olmamıştır.⁵⁵ Bu az sayıdaki çalışmaya göre, kognitif bozukluk veya MRG'de inflamasyon bulgusu ile ilişkili açıklanamayan başlangıçlı epilepsilerde GAD antikoru bakmak anlamlı olup, erken tanı ve tedavi yukarıda söz edilen vakalarda olduğu gibi faydalı olabilir.

SONUÇ

Spesifik antikorlarla ilişkili otoimmün epilepsilerin araştırılması hâlâ erken safhada olsa da, AED'ye yanıtsız epilepsi formlarında tanı ve tedavi için otoantikor bakılmasının önemli bir rol oynayacağına dair ümit vardır. Günümüzde immün kaynaklı bir hastalığın dışlanması gerektiğinde VGKC, NMDAR ve GAD antikorlarını istemek uygundur. Limbik ensefalitli hastalarda tanımlanan yeni antikor sayısı artmaktadır⁵⁶ ve gelecekte daha fazla antikorlarla değerlendirme yapılacağı kesindir.

Teşekkür

S.R.I. İngiltere Ulusal Sağlık Araştırma Enstitüsü tarafından desteklenmektedir. Diğer destekler Oxford Biyo-

medikal Araştırma Merkezi'nden sağlanmıştır. A.V ve Klinik Nöroloji Departmanı nörolojik bozukluklarda antikor testleri için ödeme ve isim hakkı almıştır.

KAYNAKLAR VE OKUMA ÖNERİLERİ

- Düzenli gözden geçirme periyodunda yayınlanan, ilgili dokümanlar aşağıdaki şekilde vurgulanmıştır:
- *Özel ilgi uyandıran
- **Çok fazla ilgi uyandıran
- Bu konuyla ilgili daha fazla kaynak bu sayıdaki Güncel Dünya Literatürü kısmında bulunabilir (sh. 199).
1. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. Arch Neurol 2000; 57:1689–1692.
 2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008; 7:327–340.
 - ** Paraneoplastik sendromlar alanının tamamıyla ilgili mükemmel bir değerlendirme.
 3. Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 1994; 265:648–651.
 4. Vincent A. Autoimmune channelopathies: John Newsom-Davis's work and legacy. A summary of the Newsom-Davis Memorial Lecture 2008. J Neuroimmunol 2008; 201–202:245–249.
 - Antikor kaynaklı kas ve beyin hastalıklarının bazılarıyla ilgili bir değerlendirme ve yeni gelişmelerin kısa tartışması.
 5. Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, et al. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. Neurology 1996; 46:242–246.
 6. Watson R, Jiang Y, Bermudez I, et al. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. Neurology 2004;63:43–50.
 7. Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. Neurology 2001;57:1511–1514.
 8. Levite M, Ganor Y. Autoantibodies to glutamate receptors can damage the brain in epilepsy, systemic lupus erythematosus and encephalitis. Expert Rev Neurother 2008; 8:1141–1160.
 9. Peltola JT, Haapala A, Isojarvi JI, et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. Am J Med 2000; 109:712–717.
 10. Ranua J, Luoma K, Peltola J, et al. Anticardiolipin and antinuclear antibodies in epilepsy: a population-based cross-sectional study. Epilepsy Res 2004;58:13.32–18.32.
 11. Markic J, Mestrovic M, Valic I, et al. Frequency of anticardiolipin, antinuclear and antibody2 glycoprotein I antibodies in children with epilepsy. Coll Antropol 2007; 31:739–742.
 12. Constantin T, Kalovics T, Ponyi A, et al. Prevalence of antiphospholipid and antinuclear antibodies in children with epilepsy. Med Sci Monit 2009;15:CR164–CR169.
 - Epilepsili çocukların bazılarında, patojenitesi belirsiz olsa da hücre içi hedeflere karşı antikorlar oluştuğunu bildiren sistemik ve dikkatli bir çalışma.
 13. Emami MH, Taheri H, Kohestani S, et al. How frequent is celiac disease among epileptic patients? J Gastrointestin Liver Dis 2008; 17:379–382.
 14. Giordano L, Valotti M, Bosetti A, et al. Celiac disease-related antibodies in Italian children with epilepsy. Pediatr Neurol 2009; 41:34–36.
 15. Peltola M, Kaukinen K, Dastidar P, et al. Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80:626–630.
 - Gluten sensitivitesinin TLE ve hipokampal sklerozlu hastalarda diğer subgruplara göre daha sık görüldüğüne dair potansiyel ilginç bir bildiri.
 16. Ruggieri M, Incorpara G, Polizzi A, et al. Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity. J Pediatr 2008; 152:244–249.
 - [15] no'lu yayındaki gibi bulguları yorumlamayı zorlaştıran sistemik bir çalışma.
 17. Peltola J, Kulmala P, Isojarvi J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. Neurology 2000; 55:46–50.
 18. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. Neurology 2005; 65:1730–1736.
 19. Majoie HJ, de Baets M, Renier W, et al. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. Epilepsy Res 2006; 71:135–141.
 20. Aykutlu E, Baykan B, Gurses C, et al. No association of anti-GM1 and anti-GAD antibodies with juvenile myoclonic epilepsy: a pilot study. Seizure 2005;14:362–366.
 21. Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: a study on 233 patients. J Neuroimmunol 2009; 211:120–123.
 - %2.5'inde GAD antikorları bulunan 233 epilepsi hastasının çalışması; bu vakaların çoğunda kriptojenik TLE vardı.
 22. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. Epilepsia 2009 [Epub ahead of print].
 - Epilepsi hastalarında %6 oranında GAD antikorları bulunduğunu ve bunların şaşırtıcı bir çoğunluğunda TLE olduğunu gösteren faydalı bir kohort çalışması, [21] no'lu yayınlı uyumludur.
 23. McKeon A, Ahlskog JE, Britton JA, et al. Reversible extralimbic paraneoplastic encephalopathies with large abnormalities on magnetic resonance images. Arch Neurol 2009; 66:268–271.
 24. Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. Epilepsy Behav 2007; 10:529–538.
 25. Bien CG, Urbach H, Schramm J, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. Neurology 2007; 69:1236–1244.
 26. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, et al. Serial MRI of limbic encephalitis. Neuroradiology 2006; 48:380–386.
 27. Graus F, Saiz A, Lai M, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. Neurology 2008;71:930–936.
 - Otoantikör ilişkili limbik ensefalitlerin sistemik çalışması, ancak paraneoplastik vakalar lehinde olası bias.
 28. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 2004; 127:701–712.
 29. Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. Neurology 2004; 62:1177–1182.
 30. Khan NL, Jeffree MA, Good C, et al. Histopathology of VGKC antibody-associated limbic encephalitis. Neurology 2009; 72:1703–1705.
 - VGKC antikorlu ensefalitli tedavi edilmemiş bir hastanın postmortem beyin dokusunda hipokampal inflamasyon ve piramidal nöron kaybı olduğunun kanıtı.

31. Wieser S, Kelemen A, Barsi P, et al. Pilomotor seizures and status in nonparaneoplastic limbic encephalitis. *Epileptic Disord* 2005; 7:205–211.
32. Irani SR, Buckley C, Vincent A, et al. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008;71:1647–1648.
- Yüksek titre VGKC antikörları ve mükemmel immünöterapi yanıtıyla tanımlanan karakteristik bir nöbet semiyolojisi.
33. Barajas RF, Eric Collins D, Cha S, Geschwind MD. Adult-onset drug-refractory seizure disorder associated with antivoltage-gated potassium-channel antibody. *Epilepsia* 2009 [Epub ahead of print].
- [32] no'lu yayına çok benzer bir vaka.
34. Iranzo A, Graus F, Clover L, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2006; 59:178–181.
35. Jacob S, Irani SR, Rajabally YA, et al. Hypothermia in VGKC antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:202–204.
- VGKC antikörlö sendromuna eşlik eden hipotermisi olan 3 hasta, birinin nöropatik ağrısı vardır. Vakaların 1'inin bilateral hipokampal atrofi vardır.
36. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt–Jakob disease. *Arch Neurol* 2008; 65:1341–1346.
- Tedaviye yanıt veren VGKC antikörlö limbik ensefalit, Creutzfeldt Jakob hastalığı şüphesi olan hastaların ayırıcı tanısında düşünölmelidir.
37. Kroll-Seeger J, Bien CG, Huppertz HJ. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in a prepubertal girl. *Epileptic Disord* 2009; 11:54–59.
- Hipokampal sklerozlu bir çocukta yüksek VGKC antikörlö ilk vaka.
38. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–1098.
- Yeni tanımlanmış anti-NMDAR ensefalitli 100 hastanın tam klinik tablosu ve serolojik bulguları. Antikörlörları, hipokampal nöronlarda yüzey NMDAR'lerini down regöle ettikleri ve geri dönüşümlü olarak postsinaptik NMDAR kümelerini azalttıkları gösterilmiştir.
39. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36.
40. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11–18.
- Söz edilen sendromlu çocukların önemli tanımı, genç popölyasyonda tümör oranları daha düşüktür. Bu, şimdi rutin olarak tanısı konan, çocuklardaki ilk antikörlö ilişkili ensefalitir.
41. Tuzun E, Zhou L, Baehring JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009 [Epub ahead of print].
- Ölen 2 hastanın beyin ve omuriliğinde immünglobulin-G depozitleri ve nadir inflamatuvar birikimler gösteren nöropatoloji.
42. Niehusmann P, Dalmau J, Rudowski C, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009; 66:458–464.
- NMDAR antikörlörları ilişkisi ispatlanan beş epilepsi vakası. Vakaların dördü monofazik ve non-paraneoplastiktir. Dikkatle toplanan klinik veriler, bu vakaların genellikle daha tipik NMDAR antikörlö ensefalit özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir.
43. Dale RC, Irani SR, Brilot F, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 2009; 66:704–709.
- Letarjik ensefalit tanılı çocukların %50'sinde NMDAR antikörlörları vardır ve bu antikörlörlö bu nadir hastalığın bir formunun olası nedenidir. İlginç olarak, sadece nöbetli vakalar NMDAR antikörlörları açısından pozitifdir.
44. Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narva'ez A, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One* 2008; 3:e3347.
45. Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61:891–896.
46. Okanishi T, Mori Y, Kibe T, et al. Refractory epilepsy accompanying acute encephalitis with multifocal cortical lesions: possible autoimmune etiology. *Brain Dev* 2007; 29:590–594.
47. Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009; 31:510–514.
48. Ito H, Mori K, Toda Y, et al. A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor GluR5. *Brain Dev* 2005; 27:531–534.
49. Takahashi Y. Epitope of autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptor heteromers in paraneoplastic limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2008;64:110–111.
50. Dalmau J. Reply to above. *Ann Neurol* 2008; 64:111–112.
51. Vianello M, Bisson G, Dal Maschio M, et al. Increased spontaneous activity of a network of hippocampal neurons in culture caused by suppression of inhibitory potentials mediated by antidag antibodies. *Autoimmunity* 2008; 41:66–73.
52. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008; 131:2553–2563.
- Yüksek titreli GAD antikörlörları olan hastaların nörolojik bulgularının faydalı özeti ve sık bir birliktelik gösteren serebellar ataksi tartışması.
53. Mata S, Muscas GC, Naldi I, et al. Nonparaneoplastic limbic encephalitis associated with antiglutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neuroimmunol* 2008; 199:155–159.
54. Marnane M, Vincent A, Hutchinson M. New-onset focal epilepsy with palatal tremor and glutamic acid decarboxylase antibodies responding to intravenous immunoglobulin. *J Neurol* 2008; 255:1603–1604.
55. Malter MP, Helmstaedt C, Urbach H, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2009 [Epub ahead of print].
- Yüksek titre GAD antikörlörları olan genç kadınlarda non-paraneoplastik epilepsi ağırlıklı limbik ensefalite ait kanit. Hastalar immünöterapiye iyi yanıt vermemiştir, ancak bunun nedeni tedavinin hemen başlamamış olması olabilir.
56. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65:424–434.
- Limbik ensefalitte diğör bir glutamat reseptörünü hedef alan, proteomik yaklaşımla bulunan yeni bir antikörlö. Araştırmacılar, NMDAR antikörlörlarıyla benzer olarak bu antikörlörları hipokampal α -amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazolpropiyonat (AMPA) reseptörleri üzerinde fonksiyonel etkisini göstermişlerdir. Ancak, vaka sayısının az olması tam klinik spektrumun, özellikle non-paraneoplastik formlarla potansiyel ilişkisini henüz net olmadığı anlamına gelmektedir.