

# BÖLÜM 18

## OTOİMMÜN EPİLEPSİLER

Mehmet Fatih GÖL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Epilepsi dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkiler (1). Epilepside otoimmünitenin rolüne literatürde dikkat çekilmiştir (2, 3). 2017 International League Against Epilepsy (ILAE) epilepsi sınıflandırmasında, otoimmün epilepsiyi ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir (4). Yaklaşık altmış yıl önce ilk olarak epilepsi ile ilişkili paraneoplastik limbik ensefalit vakaları tarif edilmiş (5), günümüze kadar epilepsi ve / veya ensefalopati ile ilişkili çok sayıda nöral otoantikör keşfedilmiştir (6).

Otoimmün epilepsinin erken tanısı ve immünoterapiye erken başlanması hastalığın klinik seyri ile yakından ilişkilidir (7). Otoimmün epilepside tanı çoğu hastada klinik, beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesi ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizine dayanmaktadır. Seronegatif vakalarda immünoterapiye yanıtı değerlendirmekte tanı amacıyla kullanılabilir.

Popülasyon temelli bir çalışmada, otoimmün ensefalit insidansını 0.8 / 100.000 ve prevalansı ise 13.7 / 100.000 kişi olarak saptanmıştır (8). Hastane tabanlı prospektif bir çalışmada, etiyojisi bilinmeyen epilepsisi olan yetişkin hastaların %20'sinde, otoimmün epilepsi veya ensefalopati ile ilişkili nöral spesifik antikör pozitifliği dikkati çekmiştir. Yeni başlangıçlı epilepsilerde Lösin açısından zengin glioma inaktive 1 (LGI1) ve N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA-R) immünoğlobulin G (IgG) tespit edilirken, kronik epilepsilerde daha yüksek oranda glutamik asit dekarboksilaz 65 IgG (Anti-GAD65) pozitifliği saptanmıştır (3, 9).

Yetişkinlerdeki epilepsilerin yaklaşık 1/3' ü etiyojisi bilinmemektedir (10). Pediyatrik epilepsi hastalarında otoantikörlerin sıklığının tahmin etmek daha zor olsada, yetişkinlerde otoimmün epilepsi oranı tüm epilepsilerin yaklaşık %5-7'si olduğu sonucuna varılabilir (11).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, m-fatih-gol@hotmail.com

İmmünolojik tetikleyici bazen tanı almamış bir malignitedir (12). Tümör hücreleri, onko-nöral antijen ekspresyonu sonrası immün yanıtı yol açarak nöronal disfonksiyona neden olur. Bu antikor yanıtlarından bazıları tümör için spesifik olabilir (11). Herpes simpleks ensefaliti ve NMDA-R ensefaliti birlikteliğinde olduğu gibi enfeksiyonlar potansiyel tetikleyici olabilirler (13, 14).

## **KLİNİK**

Prodromal semptomlar olarak ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk veya üst solunum yolu enfeksiyonu görülebilir. Ateşin 3 günden uzun sürerse viral bir enfeksiyon düşünülmelidir. Ancak viral ensefaliti otoimmün ensefalit izleyebilir. Ayırıcı tanıda bu olasılık dikkate alınmalıdır (15).

Otoimmün epilepsi akut-subakut progresyona sahiptir. İmmünoterapi ile tedavi edilmezse, genellikle antiepileptik ilaçlar (AEİ) fayda sağlamaz ve dirençli nöbetler ortaya çıkar (15). Bu hastalar otoimmün ensefalit özelliği ile birlikte yeni başlayan refrakter nöbetlerle başvurur (11).

Otoimmün epilepsi vakaları bazen spontan remisyon gösterebilir, tetikleyiciler olduğu sürece tekrarlayabilir (15). Hastaların klinik özelliklerine göre nöral spesifik antikorlar değerlendirilmelidir, ancak kliniğe göre nöronal spesifik antikor tahmini yapılması genellikle mümkün değildir. Ancak LGI1 IgG için fasiyobrakial distonik nöbet patognomoniktir (11).

Antikorlar serum ve BOS' ta birlikte çalışmalıdır. NMDA-R IgG ve glial fibriler asidik protein IgG testi BOS' tan çalışmak daha duyarlı ve spesifiktir (16, 17). LGI1 veya kontaklin ilişkili protein 2 (CASPR-2) IgG'yi ise serumdan çalışmak daha duyarlıdır (11).

Otoimmün epilepsi için APE2 (Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy) skoru klinisyenlere yol gösterebilir. APE2 Tablo 1' de gösterilmektedir (2, 3, 9, 18). Nedeni bilinmeyen epilepside APE2 skorunun  $\geq 4$  olduğu, %98 duyarlılık ve %85 özgüllükle nöral spesifik antikor seropozitifliği tahmin edilebilir. APE2 skoru  $\geq 7$ , epilepsinin otoimmün bir etiolojisi için %100 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (2).

<b>Tablo 1. APE2 skoru (Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy)</b>	
1-6 hafta içinde gelişen yeni başlangıçlı, hızlı progrese olan mental durum değişiklikleri veya yeni başlayan nöbet aktivitesi (değerlendirmeden sonraki 1 yıl içinde)	+1
Nöropsikiyatrik değişiklikler: ajitasyon, saldırganlık, emosyonel labilite	+1
Otonom disfonksiyon: sürekli atriyal taşikardi veya bradikardi, ortostatik hipotansiyon, hiperhidroz, persistant labil kan basıncı, ventriküler taşikardi, kardiyak asistol veya gastrointestinal dismotilite	+1
Viral prodrom (rinore, boğaz ağrısı, düşük dereceli ateş), nörolojik semptom başlangıcından sonraki 5 yıl içinde altta yatan sistemik malignite yokluğunda puanlanacak	+2
Fasiyo-brakiyal distonik nöbetler	+3
Fasiyal diskineziler (fasiyo-brakiyal distonik nöbetlerin yokluğunda skorlanacak)	+2
En az iki antiepileptik ilaca rağmen dirençli nöbetler	+2
İnflamasyonla uyumlu BOS bulguları* (yüksek BOS proteini > 50 mg / dL ve / veya lenfositik pleositoz > 5 hücre / mL, toplam BOS RBC sayısı < 1000 hücre / mL ise)	+2
Ensefaliti düşündürülen beyin MR görüntülemesi ( unilateral veya bilateral medial temporal loblarda T2 / FLAIR hiperintensitesi veya multifokal gri cevherde veya beyaz cevherde ya da her ikisi de demiyelinizasyon veya inflamasyon ile uyumlu T2 / FLAIR hiperintensitesi)	+2
Nörolojik semptom başlangıcından sonraki 5 yıl içinde teşhis edilen sistemik kanser (kutanöz skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, beyin tümörü, beyin metastazlı kanser hariç)	+2

\*Beyin MR veya BOS analizi yapılmadıysa hastalar sıfır puan aldı.

Nedeni bilinmeyen ve APE2 skoru 4 olan tüm epilepsi hastalarında otoantikörler çalışılmalıdır. APE2 skoru ile hastalar kesin otoimmün epilepsi”, “olası otoimmün epilepsi” veya “mümkün otoimmün epilepsi” olarak sınırlandırılır. Klinik ile uyumlu nöral spesifik antikörler pozitif ise, bu vakalar “kesin otoimmün epilepsi” kriterlerini karşılar (11).

APE2 skoru  $\geq 4$  olan, kapsamlı çalışma ve negatif otoantikör değerlendirilmesine rağmen etiyojisi bilinmeyen epilepsi hastalarına immünoterapi

denemesi düşünülmelidir. İmmünoterapi denemesine olumlu bir yanıt (immünoterapiden sonra nöbet sıklığında >%50 azalma olarak tanımlanır) veya immünoterapi deneme sonucundan bağımsız olarak APE2 skoru  $\geq 7$  (otoimmün etiyojinin daha yüksek özgülüğü nedeniyle) “olası otoimmün epilepsi” tanısını destekler (11).

Antikorlar hücre yüzeyine ya da hücre içindeki antikorlara bağlanırlar. Otoimmün epilepside rol oynayan antikorlar ve diğer immün aracılı otoimmün epilepsiler Tablo 2’ de gösterilmiştir (11).

**Tablo 2. Otoimmün epilepside rol oynayan antikorlar ve diğer immün aracılı otoimmün epilepsiler**

Hücre Yüzey Epitoplara	Hücre içi Epitoplara	Diğer İmmün Aracılı Otoimmün Epilepsiler
N-Metil-D-Aspartat Reseptörü (NMDA-R) IgG	Glutamik Asit Dekarboksilaz (65 kd) (GAD65) IgG	Rasmussen Ensefaliti
Lösün Açısından Zengin Glioma İnaktif 1 (LGI1) IgG	Antinöronal Nükleer Antikor Tip 1 (a.k.a. Anti Hu) (ANNA-1) IgG	Yeni Başlangıçlı Refrakter Status Epileptikus (NORSE)
$\alpha$ -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) IgG	Antinöronal Nükleer Antikor Tip 2 (a.k.a. anti-Ri) (ANNA-2) IgG	
$\gamma$ -Aminobutirik Asit Tip B (GABA-B) IgG	PNMA Aile Üyesi 2 (Ma-2) IgG	
$\gamma$ -Aminobutirik Asit Tip-A Reseptör (GABA-A) IgG	Collapsin Response Mediator Protein-5(CRMP-5) IgG	
Dipeptidil-Peptidaz Benzeri Protein 6 (DPPX) IgG		
Metabotropik Glutamat Reseptörü 5 (mGlu5) IgG		

## HÜCRE YÜZEY ANTİJENLERİNE KARŞI GELİŞEN ANTİKORLARLA İLİŞKİLİ OTOİMMÜN EPİLEPSİLER

### **N-Metil-D-Aspartat Reseptörü (NMDA-R) IgG**

N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA-R) ensefaliti en sık görülen otoimmün ensefalittir (19). Literatürde 2 ayıktan-85 yaşına kadar bildirilmesine rağmen genellikle genç kadınları daha sık etkiler (20). Baş ağrısı veya ateş prodromunu takiben sanrılar, halüsinasyonlar, mani benzeri ataklar, ajitasyon, katatoni gibi psikiyatrik belirtiler ortaya çıkar. Sonrasında nöbetler, ensefalopati, oral diskinezi, koreoatetoz ve otonomik disfonksiyon eşlik eder (21). NMDA-R ensefalitindeki nöbetler genellikle refrakter status epileptikusa ilerleyebilen fokal non-motor nöbetlerdir (22).

Literatürde NMDA-R ensefaliti olan kadınların yaklaşık %40'ında over teratomu olduğu bildirilmiştir (21). Herpes ensefaliti olan hastaların %17'sinde takip sırasında NMDA-R ensefaliti geliştiği gösterilmiştir (14).

### **Lösın Açısından Zengin Glioma İnaktive 1 (LGI1) IgG**

Lösın açısından zengin glioma inaktive 1 IgG tipik olarak, genellikle 40 yaşından yaşlı hastalarda ve erkeklerde sık görülür (19, 23). Nöbetler ve hafıza bozuklukları ile kendini gösterir (23). Fasiyobrakial distonik nöbetler karakteristiktir. Bu nöbetler gün içinde çok sayıda tekrarlayan kısa fokal distonik motor nöbetlerdir. Yüz, kol ve bacakta karakteristik bir stereotipik kasılmaya sahiptirler (24). Yine karakteristik nöbet olarak tek taraflı piloereksiyon atakları şeklinde nöbetler görülebilir. Paroksizmal baş dönmesi atakları tanımlanmıştır (25).

### **$\alpha$ -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazol Propiyonik Asit (AMPA) IgG**

$\alpha$ -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit IgG reseptör ensefaliti tipik olarak klasik limbik ensefalit semptomları (anterograd hafıza bozuklukları, retrograd amnezi, duygudurum değişiklikleri ve temporal lob nöbetleri) ile kendini gösterir (26, 27). 22 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 14 hastada malignite saptanmış, en sık izlenen malignite küçük hücreli akciğer kanseri olduğu gözlenmiştir (28). İmmünoterapiye rağmen ilerleyici bir seyir izlenebilir ve kortikal atrofi gelişebilir (26, 27, 29).

### **$\gamma$ -Aminobutirik Asit Tip B (GABA-B) IgG**

$\gamma$ -Aminobutirik asit tip B (GABA-B) reseptör ensefaliti yaşlı erkeklerde sık görülür (6). Genellikle refrakter, non konvülsif status epileptikus olarak ortaya çıkar (21). Maligniteler hastaların yarısından fazlasında izlenir ve en sık eşlik eden malignite küçük hücreli akciğer karsinomudur (11).

### **$\gamma$ -Aminobutirik Asit Tip-A Reseptör (GABA-A) IgG**

$\gamma$ -Aminobutirik asit tip-A (GABA-A) reseptör ensefalitinde hızla progrese olan ağır ensefalit ve dirençli nöbetler veya status epileptikus görülür. Erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta görülür (19). Hastalarda semptom başlangıç yaşı ortalama 40 olup , GABA-B ensefaliti olan vakalardan daha gençtirler (6).

### **Dipeptidil-Peptidaz Benzeri Protein 6 (DPPX)**

Dipeptidil-peptidaz benzeri protein 6 (DPPX) antikoru ile ilişkili ensefaliti olan hastalarda nöbetler görülebilir. Karakteristik klinik belirtiler arasında gastrointestinal dismotilite, kilo kaybı, bilişsel disfonksiyon, deliryum, hipe-rekpleksi, miyoklonus, parasomniler ve rigidite ve miyoklonus ile birlikte ara sıra progresif ensefalomiyelit yer alır (21, 30).

### **Metabotropik Glutamat Reseptörü 5 (mGlu5) IgG**

Bu antikorun pozitif olduğu hastalarda nöropsikiyatrik disfonksiyon, hareket bozukluğu, uyku bozukluğu ve nöbetler yaygın klinik belirtilerdir (11). 2011 yılında subakut başlangıcı, duygudurum değişiklikleri, nöbetler ve Hodgkin lenfoması olan iki hastada , metabotropik glutamat reseptörü 5 (mGlu5) IgG saptanmıştır (31). Literatürde 11 seropozitif hastanın 5'inin Hodgkin lenfoma ve 1 küçük hücreli akciğer kanserine sahip olduğu belirtilmiş olup, antikor pozitifliği olan hastalarda maligniteler mutlaka araştırılmalıdır (32).

## **İNTRASELÜLER ANTİJENLERİNE KARŞI GELİŞEN ANTİKORLARLA İLİŞKİLİ OTOİMMÜN EPİLEPSİLER**

### **Glutamik Asit Dekarboksilaz (65 kd) (GAD65) IgG**

Glutamik Asit Dekarboksilaz (65 kd) IgG otoimmün epilepsi, stiff person sendromu, serebellar ataksi, limbik ensefalit gibi otoimmün nörolojik hastalıklarla ilişkilidir (33, 34). Literatürde 5-85 yaş aralığında bildirilmesine rağmen genellikle genç kadınları daha sık etkiler (22).

Nedeni belirlenemeyen fokal epilepsili 112 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların %5.4'ünün yüksek anti-GAD65 titrelerine (> 1000 U / mL) sahip olduğu bulunmuştur (35). Anti-GAD65 serum titreleri > 20 nmol / L veya BOS'ta antikor saptanan hastalar tedaviye dirençlidir (34, 35). Anti-GAD65 toplumun %1-4'ünde, tip 1 diyabeti olan hastaların ise %80'inde pozitifdir (36, 37). Otoimmün epilepsili hastalarda 100-1000 kat antikor seviyeleri artabilir (38). İmmünoterapiye iyi yanıt vermezler (7, 37).

### **Antinöronal Nükleer Antikor Tip 1 (a.k.a. anti-Hu) IgG**

Seropozitif hastalar çeşitli merkezi ve periferik sinir sistemi semptomlarına sahiptirler. Seropozitiflik küçük hücreli kanserinde sık görülür (39). Duyusal nöronopati ve otonomik disfonksiyon, gastroparezi gözlemlenir (40). Hastaların %10-17'sinde limbik ensefalit ile dirençli nöbetler görülebilir (41).

### **Antinöronal Nükleer Antikor Tip 2 (a.k.a. anti-Ri) IgG**

Seropozitif hastalarda nöbetler, limbik ensefalit, beyin sapı veya ataksi, nistagmus, opsoklonus-miyoklonus, çene açma distonisi ve laringospazmları bildirilmiştir (42).

### **Ma-2 veya PNMA Aile Üyesi 2 IgG**

Ma-2 IgG pozitif olan hastalarda genellikle limbik ensefalit veya beyin sapı ensefaliti kliniği vardır. Literatürde %44 hastada bilateral tonik-klonik veya fokal farkında olmayan nöbetler bildirmiştir (43). Seropozitif genç hastalarda genellikle testis germ hücreli tümör görülürken yaşlı hastalarda küçük hücreli akciğer kanseri saptanmaktadır (44).

### **Collapsin response mediator protein-5 (CRMP-5) IgG**

Bu antikor küçük hücreli akciğer kanseri veya timoma için paraneoplastik bir biyobelirteçtir (45). Seropozitif hastalarda genellikle limbik ensefalit, kore, kraniyal nöropati, serebellar ataksi, miyelopati ve poliradikülönöropati, fokal nöbetler görülebilir (11).

## **Diğer İmmün Aracılı Epilepsiler**

### **Rasmussen ensefaliti**

Fokal motor epilepsi, bilişsel gerileme, hemipleji ve tek taraflı hemisferik beyin atrofi ile karakterizedir. Nöbetler tedaviye dirençlidir (5). Genellikle ço-

cuklukta başlar. Üç farklı hastalık aşaması tanımlanmıştır. Başlangıçta nöbet seyrek iken zamanla progresyon göstererek nöbetler dirençli hale gelir. Beyin atrofi gelişir. Kliniğe hemiparezi, hemianopsi, bilişsel bozulma ve/veya afazi eklenir. Son olarak kalıcı nörolojik defisit gelişir ve nöbet sıklığı azalır (46).

BOS incelemesinde lenfositik pleositoz, protein yüksekliği görülebilir veya normal olabilir. Elektroensefalogram (EEG) de etkilenen hemisfer üzerinde ortaya çıkan kalıcı delta aktivitesi görülürken diğer hemisferde normal zemin ritmi izlenir (47). Zamanla interiktal epileptiform deşarjlar normal hemisferde görülür. İktal EEG de fokal ritmik deşarjlar tanımlanmıştır.

Beyin MR tek taraflı kortikal ve / veya subkortikal bölgelerde T2 / FLAIR hiperintensitesi ve atrofisini gösterir (5, 46). Çeşitli vaka raporlarında immünoterapiye çeşitli yanıtlar bildirilmiştir (47). Hemisferektomi, nöbet kontrolü sağlanamayan tedaviye dirençli hastalarda uygulanabilir (48).

### **Yeni Başlangıçlı Refrakter Status Epileptikus**

Yeni başlangıçlı refrakter status epileptikus yaşam boyunca her yaşta görülebilir. Literatürde hastaların başta antikor aracılı ensefalit olmak üzere immün aracılı etiyojilere sahip olabileceği gösterilmiştir (49). Antiepileptiklere yanıt sınırlı olup, immünoterapi ile bazı vakalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (50).

## **TANI**

### **Elektroensefalogram**

Otoimmün ensefalitte EEG bulguları genellikle spesifik değildir. Ekstrem delta brush NMDA ensefaliti hastalarında karakteristik bulgudur ve yaklaşık %30 hastada bildirilmiştir (51, 52). EEG 1 ile 3 Hz ritmik delta dalgasına süperimpoze olan 20 ile 30 Hz ritmik beta aktivitesi aktivitesinden oluşur. Literatürde son zamanlarda ensefalopatinin diğer metabolik ve yapısal nedenleriyle birlikte de bu EEG paternini gösterilmiştir (51).

Lösün açısından zengin glioma inaktive 1 ensefalitinde frontotemporal iktal deşarjlar ile multifokal interiktal epileptiform deşarjlar ve interiktal yavaş dalga aktivitesi gözlenmiştir. Fasiyobrakiyal distonik nöbette iktal EEG de kas artefaktı belirgindir. Ancak EEG'de kontralateral frontotemporal bölgede iktal ritmik delta aktivitesi ile yaygın EEG atenüasyonu izlenebilir (53).



## GÖRÜNTÜLEME VE BİYOPSİ

Otoimmün ensefalitte beyin MR başlangıçta normal olabilir (11, 54). Beyin MR'da medial temporal lobda tek taraflı veya bilateral T2 / FLAIR hiperintensitesi görülebilir. Ayrıca gri ve/veya beyaz cevherde multifokal T2 / FLAIR hiperintensiteleri izlenebilir (55).

Fonksiyonel MRG, difüzyon tensör görüntüleme (DTI), FDG-PET / CT ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografide (SPECT) (56) anormallikler tanımlanmıştır (11). Beyin MR a göre FDG-PET daha duyarlıdır (57).

İmmünoterapiye yanıt vermeyen seçilmiş hastalarda beyin biyopsisi son seçenek olabilir. Beyin MR ile belirtilen fokal lezyonlardan dikkatlice örnek alınmalıdır. Beyin biyopsisi otoimmün epilepsinin ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir yardımcı olabilir (11).

## MALİGNİTE TARAMASI

Kanser taraması tüm hastalarda yapılmalıdır. İlk olarak göğüs, karın ve pelvisin kontrastlı BT'si önerilir. Ayrıca erkekler skrotal ultrason, kadınlar ise mamografi değerlendirilmelidir. Over malignitelerini dışlamak için transvajinal ultrason ve pelvik MRI önerilir. Bu tetkikler normal saptanırsa ve paraneoplastik sendrom düşünülüyorsa PET-BT ile hasta değerlendirilmelidir (58). Antikor pozitifliği ile ilişkisiz bir malignite saptanırsa ileri kanser değerlendirilmesine devam edilmelidir. Çünkü birden çok malignite birlikte bulunabilir (59).

## TEDAVİ

Otoimmün epilepsinin tedavisinde immünoterapi ve antiepileptik ilaçlar kullanılır, tümör varsa çıkarılmalıdır. Literatürde erken başlanılan immünoterapi nöbet sıklığını ve kognisyonu olumlu etkiler (7, 11, 60).

Akut faz tedavisi ve idame tedavisi olarak ikiye ayrılır. Akut faz tedavisinde yüksek doz intravenöz metil prednizolon, intravenöz immün globulin veya plazma değişimi bulunur. idame tedavisi refrakter vakalarda veya relapsları önlemek kullanılır. İdame tedavisinde rituksimab, siklofosfamid, mikofenolat, azatioprin, bortezomib veya tocilizumab kullanılabilir (11).

Klinik seyre göre tedavi protokolü değiştirilmelidir. Hızlı progresyon varlığında veya tedaviye dirençli hastalarda akut faz tedavisinde kullanılan ilaçlar ile idame tedavisinde kullanılan ilaçlar birlikte kullanılabilir (11).

Bazı otoimmün epilepsili hastalarda epilepsi cerrahisi yapılmıştır, ancak nöbet kontrolü yeterince sağlanamamıştır (61, 62). Otoimmün epilepsi ve ensefaliti hastalar genelde immünoterapiye yanıt verir. Ancak hastaların bazıları immünoterapötiklere dirençlidir (11). Bu dirençli epilepsili hastaların nöbetlerinin kalıcı kortikal hasara mı yoksa inflamatuvar sürece mi bağlı olduğunu anlamak için görüntüleme yöntemleri ve BOS incelemesinin tekrarlanması gerekebilir. Serum veya BOS antikor titreleri genellikle tedavi yanıtını ve klinik relapsı öngöremezler (55).

## **SONUÇ**

Yeni başlayan, anti epileptik ilaçlara yanıtız nöbetler ve bu nöbetlere akut-subakut ensefalopati bulgularının eşlik etmesi otoimmün epilepsi açısından klinisyen için uyarıcı olmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Ong MS, Kohane IS, Cai T, et al. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol.* 2014;71(5): 569-574. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.188
2. Dubey D, Pittock SJ, McKeon A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia.* 2019;60(2): 367-369. doi: 10.1111/epi.14649
3. Dubey D, Alqallaf A, Hays R, et al. Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. *JAMA Neurol.* 2017;74(4): 397-402. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5429
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4): 512-521. doi: 10.1111/epi.13709
5. Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2016;133: 219-45. doi: 10.1016/b978-0-444-63432-0.00013-x
6. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9): 840-851. doi: 10.1056/NEJMra1708712
7. Toledano M, Britton JW, McKeon A, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014;82(18): 1578-1586. doi: 10.1212/wnl.0000000000000383
8. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018;83(1): 166-177. doi: 10.1002/ana.25131
9. Dubey D, Singh J, Britton JW, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(7): 1181-1189. doi: 10.1111/epi.13797
10. Abramovici S, Bagiç A. Epidemiology of epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2016;138: 159-171. doi: 10.1016/b978-0-12-802973-2.00010-0.
11. Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2019;16(3): 685-702. doi: 10.1007/s13311-019-00750-3
12. Bauer J, Becker AJ, Elyaman W, et al. Innate and adaptive immunity in human epilepsies. *Epilepsia.* 2017;58 Suppl 3(Suppl 3): 57-68. doi: 10.1111/epi.13784
13. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, et al. Molecular mimicry, bystander activation,

- or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1): 80-94. doi: 10.1128/cmr.19.1.80-94.2006
14. Armangue T, Spatola M, Vlasea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018;17(9): 760-772. doi: 10.1016/s1474-4422(18)30244-8
  15. Jang Y, Kim DW, Yang KI, et al. Clinical Approach to Autoimmune Epilepsy. *J Clin Neurol.* 2020;16(4): 519-529. doi: 10.3988/jcn.2020.16.4.519
  16. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2): 167-77. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70282-5
  17. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol.* 2017;81(2): 298-309. doi: 10.1002/ana.24881
  18. Dubey D, Kothapalli N, McKeon A, et al. Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. *J Neuroimmunol.* 2018;323:62-72. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.07.009
  19. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3): 345-353. doi: 10.1097/wco.0000000000000449
  20. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2): 157-65. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70310-1
  21. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev.* 2017;97(2): 839-887. doi: 10.1152/physrev.00010.2016
  22. Quek AML, O'Toole O. Autoimmune Epilepsy: The Evolving Science of Neural Autoimmunity and Its Impact on Epilepsy Management. *Semin Neurol.* 2018;38(3): 290-302. doi: 10.1055/s-0038-1660860
  23. López-Chiriboga AS, Klein C, Zekeridou A, et al. LGI1 and CASPR2 neurological autoimmunity in children. *Ann Neurol.* 2018;84(3): 473-480. doi: 10.1002/ana.25310
  24. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2011;69(5): 892-900. doi: 10.1002/ana.22307
  25. Gadot A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol.* 2017;82(1): 79-92. doi: 10.1002/ana.24979
  26. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009;65(4): 424-434. doi: 10.1002/ana.21589
  27. Haselmann H, Mannara F, Werner C, et al. Human Autoantibodies against the AMPA Receptor Subunit GluA2 Induce Receptor Reorganization and Memory Dysfunction. *Neuron.* 2018;100(1):91-105.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2018.07.048
  28. Höftberger R, van Sonderen A, Leyboldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology.* 2015;84(24): 2403-2412. doi: 10.1212/wnl.0000000000001682
  29. Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, et al. Clinical Spectrum of Encephalitis Associated With Antibodies Against the  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor: Case Series and Review of the Literature. *JAMA Neurol.* 2015;72(10): 1163-1169. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1715
  30. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol.* 2013;73(1): 120-128. (In eng). doi: 10.1002/ana.23756

31. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 2011;77(18): 1698-1701. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44
32. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology*. 2018;90(22): e1964-e1972. doi: 10.1212/wnl.0000000000005614
33. Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, et al. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9): 1207-1214. doi: 10.4065/81.9.1207
34. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*. 2000;55(1): 46-50. doi: 10.1212/wnl.55.1.46
35. Lilleker JB, Biswas V, Mohanraj R. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure*. 2014;23(8): 598-602. doi: 10.1016/j.seizure.2014.04.009.
36. Larman HB, Zhao Z, Laserson U, et al. Autoantigen discovery with a synthetic human peptidome. *Nat Biotechnol* 2011;29(6): 535-541. doi: 10.1038/nbt.1856
37. Scharf M, Miske R, Kade S, et al. A Spectrum of Neural Autoantigens, Newly Identified by Histo-Immunoprecipitation, Mass Spectrometry, and Recombinant Cell-Based Indirect Immunofluorescence. *Front Immunol*. 2018;9: 1447. doi: 10.3389/fimmu.2018.01447
38. Sun H, Chen GY, Yao SQ. Recent advances in microarray technologies for proteomics. *Chem Biol*. 2013;20(5): 685-699. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.04.009.
39. Roberts WK, Deluca IJ, Thomas A, et al. Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8+ T cells. *J Clin Invest*. 2009;119(7): 2042-2051. doi: 10.1172/jci36131
40. Dubey D, Toledano M, McKeon A. Clinical presentation of autoimmune and viral encephalitis. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(2): 80-90. doi: 10.1097/mcc.0000000000000483
41. Rudzinski LA, Pittock SJ, McKeon A, et al. Extratemporal EEG and MRI findings in ANNA-1 (anti-Hu) encephalitis. *Epilepsy Res*. 2011;95(3): 255-262. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.04.006
42. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2003;53(5): 580-587. doi: 10.1002/ana.10518
43. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004;127(Pt 8): 1831-1844. doi: 10.1093/brain/awh203
44. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(23): 1788-1795. doi: 10.1056/nejm199906103402303
45. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001;49(2): 146-154.
46. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*. 2005;128(Pt 3): 454-471. doi: 10.1093/brain/awh415
47. Longaretti F, Dunkley C, Varadkar S, et al. Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome. *Epilepsia*. 2012;53(9): 1539-1545. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03565.x
48. Vining EP, Freeman JM, Pillas DJ, et al. Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy-the Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. *Pediatrics*. 1997;100(2 Pt 1): 163-171. doi: 10.1542/peds.100.2.163
49. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015;85(18): 1604-1613. doi: 10.1212/wnl.0000000000001940

50. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018;59(4): 745-752. doi: 10.1111/epi.14022
51. Baykan B, Gungor Tuncer O, Vanli-Yavuz EN, et al. Delta Brush Pattern Is Not Unique to NMDAR Encephalitis: Evaluation of Two Independent Long-Term EEG Cohorts. *Clin EEG Neurosci*. 2018;49(4): 278-284. doi: 10.1177/1550059417693168
52. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11): 1094-1100. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8
53. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, Kennett R, Wehner T, Irani SR. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure*. 2017;50: 14-17. doi: 10.1016/j.seizure.2017.05.017
54. Escudero D, Guasp M, Ariño H, et al. Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. *Neurology*. 2017;89(14): 1471-1475. doi: 10.1212/wnl.0000000000004541
55. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4): 391-404. doi: 10.1016/s1474-4422(15)00401-9
56. Ohta K, Seki M, Dalmau J, Shinohara Y. Perfusion IMP-SPECT shows reversible abnormalities in GABA(B) receptor antibody associated encephalitis with normal MRI. *Brain Behav*. 2011;1(2): 70-72. doi: 10.1002/brb3.14
57. Guerin J, Watson RE, Carr CM, et al. Autoimmune epilepsy: findings on MRI and FDG-PET. *Br J Radiol*. 2019;92(1093): 20170869. doi: 10.1259/bjr.20170869
58. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8): 1135-1140. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447
59. Pittock SJ, Palace J. Paraneoplastic and idiopathic autoimmune neurologic disorders: approach to diagnosis and treatment. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:165-183. doi: 10.1016/b978-0-444-63432-0.00010-4
60. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain*. 2013;136(Pt 10): 3151-3162. doi: 10.1093/brain/awt212
61. Carreño M, Bien CG, Asadi-Pooya AA, et al. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Res*. 2017;129: 101-105. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.010
62. Malter MP, Frisch C, Zeitler H, et al. Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure*. 2015;30: 57-63. doi: 10.1016/j.seizure.2015.05.017