

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Autoimuninės epilepsijos. Literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo aprašymas
Autoimmune Epilepsies. Literature Review and Clinical Case Report**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Orinta Mickevičiūtė** VI kursas, 9 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos instituto
Neurologijos ir neurochirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Rūta Mameniškienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas orinta.mickeviciute@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

TIKSLAS: išnagrinėti autoimuninės epilepsijos priežastis, kliniką, gydymo galimybes.

UŽDAVINIAI:

- 1) Atskleisti su skirtingais antikūnais susijusių epilepsijų įvairovę, kliniką, diagnostiką ir gydymą;
- 2) Išanalizuoti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose nustatytą autoimuninės epilepsijos atvejį, įvertinant klinikinę išraišką, diagnostikos ir gydymo ypatumus;
- 3) Palyginti aprašyto atvejo simptomus, ištyrimą ir gydymą su užsienyje atliktų tyrimų pateikiamais duomenimis.

Darbo metodika: atlikta naratyvinė literatūros apžvalga, kurios duomenys buvo gauti iš PUBMED bei Web of Science duomenų bazės. Epilepsijos statistikai naudoti Pasaulinės Sveikatos Organizacijos bei Lietuvos Higienos Instituto duomenys. Aprašyta įvairių autoimuninėms epilepsijoms priskiriamų sindromų etiopatogenezė, epidemiologija, klinika, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos bei pateikiamas klinikinio atvejo aprašymas.

Aprašytas 61 metų pacientės, gydytos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Nervų ligų skyriuje klinikinis atvejis. Liga pasireiškė epilepsijos priepuoliais, fobijomis, padidėjusiu nerimu, provokuojamais emocinio streso. Diagnozė paremta klinika, galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimo ir elektroencefalogramos rezultatais, teigiama antikūnų prieš gliutamato rūgšties dekarboksilazę serologija bei geru atsaku į gydymą.

RAKTINIAI ŽODŽIAI: autoimuninė epilepsija, anti-GAD antikūniai, autoimuninis encefalitas, imunoterapija, vaistams atspari epilepsija

SUMMARY

GOAL: To analyze the causes, clinical features, and treatment options of autoimmune epilepsy.

OBJECTIVES:

- 1) To reveal the diversity, clinical presentation, diagnosis, and treatment of epilepsy associated with different antibodies.
- 2) To analyze a case of autoimmune epilepsy identified at Vilnius University Hospital Santaros Clinics, assessing the clinical manifestation, diagnostic, and treatment peculiarities.
- 3) To compare the symptoms, investigation, and treatment of the described case with data from foreign studies.

Methodology: A narrative literature review was conducted using the PUBMED and Web of Science databases. Epilepsy statistics were obtained from the World Health Organization and the Lithuanian Institute of Hygiene. The etiopathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnostic and treatment recommendations of various autoimmune epilepsies were described, and a clinical case was presented.

The clinical case describes a 61-year-old patient treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics Neurology Department. The disease manifested as epileptic seizures, phobias, increased anxiety, and was provoked by emotional stress. The diagnosis was based on clinical

findings, results of magnetic resonance imaging of the brain, electroencephalography, positive serology for anti-glutamic acid decarboxylase antibodies, and a good response to treatment.

KEYWORDS: autoimmune epilepsy, anti-GAD antibodies, autoimmune encephalitis, immunotherapy, drug-resistant epilepsy

TURINYS

1. Baigiamojo darbo santrauka	2
2. Atvejo aprašymas	4
3. Apatarimas	5
4. Literatūros analizė	6
4.1. Įvadas	6
4.2. Klasifikacija	6
4.3. Epidemiologija.....	7
4.4. Patogenezė.....	8
4.5. Klinika.....	10
4.6. Diagnostika.....	10
4.7. Gydymas.....	11
5. Autoantikūnai prieš neuronų ląstelės vidaus antigenus	12
5.1. Antikūnai prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę (anti-GAD)	12
6. Autoantikūnai prieš neuronų paviršiaus antigenus	15
6.1. Antikūnai prieš N-Metil-D-Aspartato receptorių (NMDAR)	15
6.2. Antikūnai prieš α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoksazolepropionės rūgšties receptorių (AMPArs)	16
6.3. Antikūnai prieš inaktyvuotą leucino gliomą 1 (LGI1)	16
6.4. Antikūnai prieš baltymą asocijuotą su kontaktinu 2 (CASPR2)	17
6.5. Antikūnai prieš gama aminosviesto rūgšties alfa subvienetą (GABA AR).....	18
6.6. Antikūnai prieš gama aminosviesto rūgšties beta subvienetą (GABA BR)	19
7. Išvados ir rekomendacijos	19
8. Literatūra	20

ATVEJO APRAŠYMAS

NUSISKUNDIMAI: 61 m. pacientė dėl pasikartojančių priepuolių hospitalizuota planine tvarka ištyrimui, diagnozės patikslinimui ir gydymo koregavimui į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Nervų ligų skyrių.

LIGOS EIGOS APRAŠYMAS: Pacientė epilepsija serga nuo 1997 metų. Dažniausiai priepuoliai prasideda rijimo judesių automatizmais, o pati junta nemalonų jutimą epigastriumo srityje. Artimųjų teigimu, priepuolio metu pacientė sustingsta ir nereaguoja į aplinką, būna nekontaktiška, o po priepuolio neprisimena, kas įvyko. Kartais priepuolis užsitęsia, tuomet pacientė krenta ant žemės, stebimas perkreiptas veidas, įsitempusios ir pritrauktos rankos. Ima greitai mirksėti, akys nukrypsta į viršų ir vystosi viso kūno traukuliai. Po šių priepuolių moteris jaučiasi labia mieguista. Be to, keičiasi pacientės charakteris – pa tapo labili, jautri, nepakanti, pablogėjo trumpoji ir ilgoji atmintis. Pacientė serga pirmo tipo vėlyvos pradžios cukriniu diabetu, kuris gydomas insulinu NovoNordisk ir Apidra. Pati pacientė išsako įvairias fobijas, padidėjusį nerimą, kurį provokuoja net ir labai nedidelė emocinė įtampa ar stresas.

Ligos pradžioje gydymui skirtas okskarbazepinas, vėliau buvo pridėtas valproatas, tačiau priepuoliai kartojosi. Buvo skiriami kiti vaistai nuo epilepsijos- lamotriginas, levetiracetamas, topiramatas. Visus šiuos vaistus pacientė nutraukė dėl įvairaus šalutinio poveikio bei prasto jų toleravimo. Mėginant sumažinti okskarbazepino doze ištiko priepuolių serija. Paskutiniu metu pacientė vartojo okskarbazepiną po 600 mg ryte ir 900 mg vakare, gabapentiną po 300 mg 2 kartus per dieną ir levetiracetamą po 250 mg 4 kartus per dieną. Nepaisant gydymo trimis vaistais, priepuolių skaičius per mėnesį išlieka didelis.

Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą (MRT) stebėta sumažėjusi smegenų žievės apimtis. Abipus hipokampuose, ženkliau dešinėje padidėjusio signalo T2/dark fluid zonos, kiek asimetriški speniniai kūnai. Kartotiniuose elektroencefalogramos tyrimuose stebimas epilepsiforminis aktyvumas abipus temporalinėse srityse- kairėje temporalinėje srityje pavieniai pikai, deformuojantys foną. HV metu epizodinis fono sulėtėjimas abipus frontotemporaliai, ryškiau kairėje, IFS prie 25 Hz - smaili-lėta banga iškrova dešinėje temporalinėje srityje. Ramybėje foninis aktyvumas, registruotas vienas sinchronizuotas asimetrinis (ryškiau ir pirmiau kairėje) abipusis pikų iškrūvis. Snaudimo metu registruojamos asimetrinės lėtų bangų grupės abipus, pagrinde dešinėje frontotemporalinėje srityje, įsiterpiančios smaili-lėta banga kompleksai dešinėje frontotemporalinėje srityje.

Dėl aukšto rezistentiškumo vaistams, charakterio ir asmenybės kitimo buvo atlikti imunologiniai tyrimai ieškant priepuolių priežasties. Antineuroniniai antikūnai ir antikūnai prieš ląstelių paviršiaus baltymą buvo neigiami, tačiau patvirtinti teigiami antikūnai prieš anti-GAD ir jų titras buvo >7500 IU/mL.

APTARIMAS

Aprašomas pacientės klinikinis atvejis puikiai iliustruoja daugumos autoimuninių epilepsijų kliniką. Pacientei epilepsija diagnozuota 1997 metais, kuomet jai buvo 26 metai. Epidemiologiškai pacientė patenka į didžiausią riziką susirgti turinčių asmenų grupę: moterų 20-30 amžiaus, kuomet pasireiškia pirmieji epilepsijos simptomai. Pacientei taip pat pasireiškė vėlyvos pradžios cukrinis 1 tipo cukrinis diabetas, kuris yra dažna lydinti liga GAD65 autoimuninės epilepsijos atvejais, pasireiškianti net 20-30 % sergančiųjų. Pacientei diagnozuota epilepsija atitinka su GAD65 asocijuotos autoimuninės epilepsijos fenotipą: lėtinės eigos, kylanti temporalinėje skiltyje, sunkiai pasiduodanti gydymui (pacientė vartojo daugiau nei 3 skirtingus vaistus nuo epilepsijos, kurių dozės buvo didinamos).

Šis klinikinis atvejis skiriasi nuo kitų literatūroje aprašomų atvejų. Pacientei nepasireiškė kiti su GAD65 antikūnais siejamų sindromų simptomai- nebuvo surakinto žmogaus sindromui būdingo rigidiškumo bei raumenų spazmų, taip pat nebuvo stebėti ir ataksijos momentai. Pacientei taip pat ekskliuduota paraneoplastinė ligos etiologija. GAD65 antikūnų sąsaja su onkologija yra dažna. Apie 26% pacientų, ypač tarp vyresniųjų sergančiųjų epilepsija, randama susijusi onkologinė liga. Dažniausiai tai yra smulkių ląstelių plaučių vėžys arba neuroendokrininiai navikai.(1) Charakteringai mūsų pacientei pasireiškė ir psichiatriniai simptomai padidėjęs nerimastingumas, depresinė nuotaika, labilumas, jautrumas, nepakantumas, pablogėjo trumpoji ir ilgoji atmintis.

Įvertinus pacientę pagal APE2 (*Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy*) pacientė atitiko ištyrimui dėl autoimuninių antikūnų algoritmo kriterijus (2): pacientė serga daugiau nei 2 vaistams atsparia epilepsija (išbandyti vaistai: okskarbazepinas, valproatas, lamotirginas, levetiracetamas, topiramatas, gabapentinas), stebimas neuropsichiatrinis sutrikimas (emocijų labilumas, nerimas, jautrumas, nepakantumas), galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrime stebimas T2/Flair hiperintensyvumas abiejose temporalinėse skiltyse. Be šių kriterijų, pacientė serga vėlyvos pradžios 1 tipo CD, kuris net 80% yra siejamas su teigiamais GAD65 antikūnais (3). Atlikus diagnostinius autoantikūnų tyrimus, GAD65 serologija laboratorinių tyrimų metu buvo teigiama.

Mūsų atveju pasirinkta gydymo taktika plazmaferezėmis. Literatūroje aprašytas atvejis, kuomet gydymas plazmaferezėmis buvo sėkmingas, tuomet, taikant plazmaferezės keleto mėnesių intervalais (pablogėjimų metu) kartu pakoregavus skiriamus vaistus nuo epilepsijos, stabilizuota vieno iš pacientų liga, ir pasiekta priepuolių remisija (4). Alternatyvus imunoterapinio gydymo pasirinkimas šiuo atveju galėjo būti IVIg. Šį preparatą, kaip pirmo pasirinkimo, nurodo ir dauguma užsienio autorių. Vis dėlto Lietuvoje, skirtingai nei užsienyje, gydymas plazmaferezėmis yra prieinamesnis nei IVIg terapija, kas lėmė pasiteisinusį sprendimą pacientę gydyti plazmaferezėmis ciklais. Dar vienas gydymo pasirinkimas – monokloninis CD20 Ak rituksimabas, kuris pacientei svarstytas atsižvelgiant į vėlyvos pradžios 1 tipo CD, kuriuo serga pacientė. Vis dėlto, atsižvelgus į gydytojų endokrinologų rekomendacijas bei pasiekus gerą gydymo plazmaferezėmis efektyvumą, nuo šio preparato skyrimo buvo susilaikyta. Paskutinio pacientės vizito metu stebėta patenkinama simptomų bei atliktų tyrimų kontrolė: encefalogramoje stebėtas sumažėjęs epilepsiforminis aktyvumas temporalinėse skiltyse. Psichiatriniai simptomai taip pat teigiama: depresinės nuotaikos nėra (HAD skalėje depresijos įvertis 5 balai — norma), nerimastingumas, nors ir išlieka (HAD skalėje nerimo įvertis 10 — ribinis), pacientės teigimu, yra mažesnis nei ligos pradžioje.

Autoimuninė epilepsija dažnai laikoma trečiu dažniausiu su GAD65 antikūnais asocijuotu sindromu einančiu po surakinto žmogaus sindromo bei smegenėlinės ataksijos. Su GAD65 antikūnais asocijuota epilepsija iš kitų autoimuninių epilepsijų išsiskiria tuo, kad yra dažnesnė tarp jaunesnio amžiaus moterų, dažniau manifestuoja traukuliais nei kognityviniais ar psichiatriniais sutrikimais, traukuliai dažnesni ir neretai vaistams rezistentiški. Apie 80% sergančiųjų ilgainiui vystosi atminties prastėjimas, kuris yra negrįžtamas dėl besivystančios hipokampo atrofijos. Autoimuninė GAD65 epilepsija turi 2 pagrindinius klinikinius fenotipus. Pirmasis — klinikinis sindromas, persidengiantis su ūminiu limbiniu encefalitu (43%) pasireiškiančiu: traukuliais, kylančiais temporalinėje žievėje (53%), ūmia anterogradinė amnezija (67%) ir ūmiu elgesio sutrikimu (30%). Antrasis epilepsijos tipas manifestuoja lėtine temporalinių skilčių arba generalizuota epilepsija, - kaip buvo stebėta ir mūsų aprašytu atveju. (5)

LITERATŪROS ANALIZĖ

ĮVADAS

Epilepsija tai lėtinė polietiologinė galvos smegenų liga, kuri pagal ILAE klinikinį praktinį apibrėžimą yra diagnozuojama, jei buvę bent 2 neprovokuoti ar refleksiniai epilepsijos priepuoliai, kuriuos skiria > 24h; arba buvęs vienas neprovokuotas ar refleksinis epilepsijos priepuolis, tačiau priepuolių pasikartojimo rizika prilygsta rizikai po dviejų neprovokuotų priepuolių >60%, arba yra nustatoma epilepsijos sindromo diagnozė. Pasaulinės sveikatos organizacijos duomenimis kiekvienais metais yra diagnozuojama apie 5 milijonus naujų epilepsijos atvejų. Paskaičiuota, kad dideles pajamas gaunančiose šalyse kiekvienais metais diagnozuojama maždaug 49 nauji atvejai 100 000 gyventojų, o vidutinės ir mažas pajamas gaunančiose šalyse šis rodiklis yra didesnis ir siekia apie 139 naujų atvejų 100 000 gyventojų, Lietuvoje 2020m. Higienos Instituto duomenimis žmonių sergančių epilepsija yra maždaug 20 tūkstančių.

KLASIFIKACIJA

Remiantis 2017m. ILAE (*International League Against Epilepsy*) duomenimis, epilepsija klasifikuojama 3 lygiais: priepuolių tipas, epilepsijos tipas, epilepsijos sindromas.

Susidūrus su epilepsija sergančiu pacientu, visų pirma nustatomas priepuolių tipas. Priepuoliai yra skirstomi į židininės pradžios, prasidedantys viename smegenų pusrutulyje ir generalizuotos pradžios, kuomet priepuoliai prasideda arba greitai išplinta abiejuose smegenų pusrutuliuose. Jei priepuolio pradžios nustatyti negalima, jis įvardinamas kaip nežinomos pradžios priepuoliu. (6)

Židininės pradžios		Generalizuotos pradžios	Nežinomos pradžios
Be suvokimo sutrikimo	Su suvokimo sutrikimu		
Motorinės automatizmai, kloniniai,	pradžios: atoniniai, epilepsiniai	Motoriniai: kloniniai, toniniai, toniniai,	Motoriniai: kloniniai, spazmai

spazmai, hiperkinetiniai, miokloniniai, toniniai	miokloniniai, miokloniniai-toniniai-kloniniai	Nemotoriniai: veiklos sustojimas
Nemotorinės pradžios: autonominiai, veiklos sustojimas, kognityviniai, emociniai, sensoriniai	Nemotoriniai (absansai): tipiniai, atipiniai, miokloniniai, akių vokų mioklonijos	
Židininiai, išplintantys į abipusius toninius-kloninius traukulius		Neklasifikuojami

Lentelė 1. Priepuolių klasifikacija pagal 2017 metų ILAE rekomendacijas.

Epilepsijos tipas yra įvardinamas pagal priepuolių rūšį. Išskiriami šie epilepsijos tipai: židininė epilepsija, generalizuota epilepsija, kombinuota židininė ir generalizuota epilepsija bei nežinomos pradžios epilepsija.

Epilepsijos sindromas tai kartu pasireiškiančių tam tikrų tipų priepuolių ir tyrimų pakitimų derinys, įprastai pasireiškiantis panašiam amžiuje, turi panašius provokuojamus veiksnius, o kartais ir panašius psichiatrinius ar intelekto sutrikimus.

Susidūrus su pacientu sergančiu epilepsija svarbu išsiaiškinti epilepsijos priežastį dėl tinkamo gydymo pasirinkimo. Pagal 2017m. ILAE klasifikaciją yra išskiriamos šešios etiologinės grupės: struktūrinė, genetinė, metabolinė, infekcinė, imuninė ir nežinomos etiologijos epilepsija. (7) Imuninė etiologija susijusi su imuninės sistemos sutrikimu, kurio pagrindinis simptomas yra epilepsijos priepuolis. Yra žinoma, kad tokios ligos kaip sisteminė raudonoji vilkligė, sarkoidozė, celiakija, Behcet'o liga ir Hachimoto encefalopatija gali būti epilepsijos priežastimi, tačiau kasmet atrandama vis daugiau autoantikūnų prieš galvos smegenų ląsteles. Šios būklės vadinamos autoimuniniais encefalitais. Vienas jų- Rasmusseno encefalitas, pasireiškiantis besitęsiančia židinine motorine epilepsine būkle (*ang. Epilepsia partialis continua*), progresuojančia hemipareze ir kognityvinių funkcijų sutrikimu. Autoantikūnai skirstomi į 2 pagrindines grupes: antikūnus prieš ląstelės paviršiaus antigenus, kurie yra suvokiami kaip autoimuniniai ir antikūnus prieš ląstelės vidaus antigenus (paraneoplastiniai). (8)

EPIDEMIOLOGIJA

Autoimuninė epilepsija yra reta, ne visada diagnozuojama liga, todėl jos tikrasis dažnis išlieka nežinomas. Nagrinėtoje prospektyvioje analizėje buvo tirti 112 pacientai. Iš jų 35 buvo su naujai atsiradusia epilepsija ir 77 sirgo nežinomos etiologijos epilepsija. Įvertinus kraujo serumo rezultatus 39 pacientams (34.8%) nustatyti teigiami serumo antikūnų titrai, o net 7 pacientams- po 2 skirtingus autoimuninius antikūnius. Atmetus pacientus su teigiamais antikūniais prieš skydliaukės peroksidazę (anti-TPO) ir pacientus su žemu titru <20 nmol/L glutamo rūgšties dekarboksilazės antikūnais (anti-GAD65) liko 23 pacientai (20.5%) kurių nežinomos etiologijos epilepsijos priežastis tikėtina buvo autoimuninis procesas.

Tiriant minėtus 23 seropozityvius pacientus 9 iš jų patvirtinti teigiami antikūnai prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę (anti-GAD65), 12- teigiami antikūnai prieš nuo įtampos

priklausomus kalcio kanalus (anti- VGKCC) ir 4 prieš N-Metil-D-Aspartato receptorių (anti-NMDA) (9).

Remiantis šio tyrimo rezultatais, galima daryti prielaidą, jog maždaug 20 procentų pacientų sergančių nežinomos kilmės epilepsija galima atrasti organizme vykstantį autoimuninį procesą. Teigiant jog trečdalis pacientų serga epilepsija, kurios priežasties negalima nustatyti, galima spėti, autoimuninės etiologijos dažnis tarp sergančiųjų epilepsija tikėtina, kad yra apie 5 procentus.

PATOGENEZĖ

Pagrindinį vaidmenį autoimuninio proceso mechanizme atlieka neuronams specifiniai auto-antikūnai. Autoimuninius encefalitus bendrai galima suskirstyti į tris grupes priklausomai nuo sąveikaujančio antigeno padėties: antikūnus prieš neuronų ląstelių paviršiaus antigenus, antikūnus prieš neuronų ląstelės vidaus antigenus ir grupę be konkrečių antikūnų. Ne visada yra žinoma, kas sukelia žmogaus organizmo autoimuninį atsaką, tačiau galima išskirti 2 dažniausiai sutinkamus trigerius: virusinė infekcija ir tumorai.

Autoimuninio encefalito patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka B ir T ląstelės. Ląstelės paviršiaus ir vidaus antigenai išsiskiria įvykus neuronų destrukcijai arba apoptozei. Šį procesą gali sukelti įvairūs patogenai arba tumorai, kurie skatina T ląsteles išskirti B ląsteles aktyvuojančius citokinus. Pavyzdžiui, interleukinas 6 (IL-6) skatina B ląstelių diferenciaciją į antikūnus gaminančias plazmines ląsteles. Šio citokino disreguliacija gali lemti patogeninių antikūnų hiperprodukciją. Aktyvuojami makrofagai, komplementas, perforinai (C5a-C9) ir sukeliama nuo antikūnų priklausoma ląstelių medijuota citolizė. Viduląsteliniai antigenai pateikiami per MHC-I komplekso molekules citotoksiniams CD8⁺ T ląstelėms. Tiek antikūnai, tiek citotoksiniams T ląstelėms galiausiai sukelia neuronų disfunkciją ir/arba degeneraciją, struktūrinius pažeidimus ir uždegimą, dėl kurių padidėja jautrumas priepuoliams.

Autoimuninis encefalitas gali būti susijęs su įvairiais tumorais. Susidarę antikūnai yra nukreipti prieš ląstelės vidinius antigenus. Manoma, jog šie antikūnai nėra tiesiogiai patogeniški, patologinis procesas vyksta per aktyvuotas citotoksines T ląsteles, dėl kurių stebima neuronų žūtis. Atliktame tyrime buvo tirti 162 asmenys, kuriems nustatyti teigiami ANNA-1/Hu antikūnai. Iš jų onkologinė liga rasta 142 (88%) žmonių. Iš jų 10 turėjo kitos kilmės tumorus, o 132 (81%) buvo nustatytas smulkių ląstelių plaučių vėžys. Šis pavyzdys parodo, jog tam tikri antikūnai yra tumorui specifiški. (10)

Antikūnas	Simptomai	Traukuliai (%)	Epilepsijos tikimybė	Asociacija su onkologija
NMDAR	Virusinės infekcijos prodrominiai simptomai, psichoze, atminties praradimas, autonominė disfunkcija	~75%	Reta	18-45m amžiaus moterims 58% kiaušidžių teratoma

AMPAR	Atminties sutrikimas, elgesio pokyčiai, psichozė, traukuliai	30-40%	<5%	60% smulkių ląstelių plaučių vėžys, timoma
LG1	Traukuliai, kognityviniai sutrikimai, nemiga, autonominė disfunkcija	53-90%	Dažna tiems, kuriems netiko pirmos eilės imunoterapija	10% timoma
CASPR2	Kognityvinis sutrikimas, neuropatinis skausmas, traukuliai, cerebeliariniai simptomai	50%	Maža	20 % timoma
GABA-AR	Traukuliai, sutikęs suvokimas, pakitęs elgesys, sutrikusi sąmonė	88%	Nežinoma	30-40% timoma
GABA-BR	Traukuliai, judesių sutrikimai, psichozė, atminties sutrikimai,	90-95%	Reta	50% smulkių ląstelių plaučių vėžys
GAD	Sustingusio žmogaus sindromas, smegenėlių ataksija, traukuliai, atminties sutrikimai, elgesio sutrikimai	Beveik 100%	Labai didelė	26% ne smulkių ląstelių plaučių vėžys ir kasos neuroendokrininiai navikai
Hu	Platus spektras neurologinių simptomų (daugiausia sensorinė neuropatija) limbinio encefalito atveju (atminties sutrikimas, elgesio sutrikimas, psichozė ir traukuliai)	Dažni jei yra pažeista limbinė sistema	Didelė	>90% smulkių ląstelių plaučių vėžys
MA2	Neurologiniai simptomai, limbinio encefalito atveju (atminties sutrikimas, elgesio sutrikimas, psichozė ir traukuliai)	Dažni, limbinio encefalito metu.	Didelė	>90% sėklidžių germinatyvinių ląstelių navikai

CRMP5	Kognityviniai sutrikimai, smegenėlių sindromai, nenormalūs judesiai, kranialinės neuropatijos, traukuliai	Dažni limbinio encefalito metu.	Didelė	>90% smulkių ląstelių plaučių vėžys ir timoma
-------	---	---------------------------------	--------	---

Lentelė nr.2 Apibendrinamoji lentelė vaizduojanti dažniausiai pasitaikančius antikūnų tipus, pagrindinius simptomus, epilepsijos dažnį ir sąsają su onkologinėmis ligomis. (1)

KLINIKA

Tam tikri antikūnai sukelia autoimuninę epilepsiją, kuriai būdingi prodrominiai simptomai- galvos skausmas, svaigimas, karščiavimas, nemiga viršutinių kvėpavimo takų infekcijos simptomai. Trumpalaikis karščiavimas būdingas vykstant imunizacijai prieš savus antigenus, o užsitęsęs karščiavimui ilgiau nei tris dienas reikėtų įtarti virusinę infekciją, po kurios taip pat gali pasireikšti autoimuninis encefalitas. NMDA antikūnų sukeltas encefalitas 70% atvejų pasireiškia prodrominiais simptomais. (1)

Autoimuninės epilepsijos eiga yra ūminė ir poūmė. Nepaskyrus imunoterapinio gydymo ūmiu laikotarpiu, liga progresuoja iki vaistams atsparios epilepsinės būklės arba NORSE (*New Onset Refractory Status Epilepticus*)- tai būklė, kuri apibūdinama kaip naujai prasidėjusi refrakterinė epilepsija be aiškios ūmios ir aktyvios struktūrinės, toksinės ar metabolinės priežasties. Autoimuninė epilepsija gali prasidėti ir be tipinės autoimuniniam encefalitui būdingos klinikos, lėtine vaistams rezistentiška epilepsija.

Autoimuninei epilepsijai yra būdingi komorbidiniai psichiatriniai simptomai kaip emocinis labilumas, nerimas, pablogėjusi trumpoji ir ilgoji atmintis. Skirtingi autoimuniniai encefalitai turi specifinius komorbidinius simptomus, pagal kuriuos galima įtarti patologinius antikūnus. Pavyzdžiui: I tipo cukrinis diabetas yra būdingas anti-GAD encefalitui, išreikšti psichiatriniai simptomai, hipoventiliacija, autonominė disfunkcija bei faciobrachialiniai distoniniai priepuoliai būdingi anti-NMDA encefalitui, hiponatremija būdinga anti-LG1 encefalitui. (11)

DIAGNOSTIKA

1. Cerebrospinalinio skysčio analizė. Pasireiškus autoimuniniam encefalitui, stebima limfocitinė pleocitozė ir padidėjęs baltymo kiekis, tačiau šie pakitimai nėra specifiniai ir yra būdingi infekcinės kilmės uždegimui. Specifiškesni autoimuniniam encefalitui radiniai yra oligokloninės grandys ir imunoglobulino G indeksas. Jų kiekis didėja vykstant antikūnų sintezei.
2. Galvos smegenų MRT vaizdai gali varijuoti priklausomai nuo antikūnų sukėlusią epilepsiją. Radiologiniai požymiai leidžiantys įtarti autoimuninį encefalitą yra: T2/ FLAIR sekose matomas hiperintensyvumas vienoje arba abiejose medialinėse temporalinėse skiltyse arba daugiažidiniai T2/ Flair hiperintensyvumai pilkojoje, baltojoje medžiagoje, kurie atitiktų uždegiminį arba demielinizuojantį procesą. Svarbu paminėti, kad ligos pradžioje galvos smegenų MRT gali atitikti normos variantą.

3. Elektroencefalogramos tyrimo rezultatai nėra specifiski autoimuninei epilepsijai, jos rezultatai svarbūs priepuolių tipui bei gydymo rezultatų vertinime. Esant NMDA antikūnų sukeltam encefalitui apie 30% pacientų stebimos ekstremalios delta bangos (*extreme delta brush*), manoma, jog jos galėtų būti specifinis NMDA encefalito požymis. (12)
4. Neuronams specifinių antikūnų tyrimai leidžia patvirtinti autoimuninės epilepsijos diagnozę. Skiriasi antikūnų specifiskumas tiriant cerebrospinalinį skystį ir kraujo serumą, todėl kartais rekomenduojama atlikti abu tyrimus. NMDA antikūnams yra būdingas specifiskumas cerebrospinaliniame skystyje, todėl prieš pasirenkant tyrimus reikia atsižvelgti į įtariamo encefalito rūšį.

Autoimuninė epilepsija yra sunkiai įtariama liga, todėl buvo sukurta APE2 (*Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy*) balų lentelė, kuri įvertinus klinikinius bei diagnostinių tyrimų rezultatus, leidžia sugrupuoti pacientus į 2 grupes: pacientus kuriems tikėtinas epilepsijos ryšys su neuronams specifiniais antikūnais (APE2 \geq 4) ir pacientus, kurių epilepsijos sąsaja su antikūnais yra mažai tikėtina.(2)

	Balai
Naujai atsiradę, progresuojantys psichikos būklės pokyčiai, atsiradę per 1-6 savaites arba naujai atsiradęs (per 1 metus nuo įvertinimo) traukulių priepuolis	+1
Neuropsichiatriniai pokyčiai: emocinis susijaudinimas, labilumas, agresyvumas	+1
Autonominės funkcijos sutrikimas	+1
Virusiniai prodrominiai simptomai	+2
Faciobrachialiniai distoniniai priepuoliai	+3
Veido diskinezijos (jei nėra faciobrachialinių distoninių priepuolių)	+2
Daugiau nei 2 vaistams atspari epilepsija	+2
Cerebrospinaliniame skystyje rasti uždegiminiai pokyčiai	+2
Galvos smegenų MRT leidžiantis įtarti encefalitą	+2
5 metų laikotarpyje nuo neurologinių simptomų pradžios atrasta onkologinė liga (be galvos smegenų navikų ir metastazių)	+2

Lentelė nr3. APE 2 balų lentelė (2)

GYDYMAS

Pirmos eilės gydymui priskiriama: didelių dozių intraveninė metilprednizolono terapija IVMP (1 g/dieną 3-5 dienas), intraveninis imunoglobulinas IVIG (0.4g/kg/dieną 3-5 dienas), plazmaferezės. Plazmaferezės dažnai yra rezervinis gydymo būdas skiriamas pacientams, kurie turi kontraindikacijų IVMP ir IVIG, pasireiškė epilepsinė būklė arba stebimi sunkios ligos eigos simptomai. Intraveniniai preparatai kas savaitę skiriami 4-6 (iki 12 savaičių), vėliau gydymo intervalai ilginami per 4-6 mėnesius. Gydymo atsako įvertinimui gali būti naudojamas priepuolių dienoraštis, kuriame žymimas priepuolių dažnis ir/arba pokytis, psichinės būklės

įvertinimas, kognityviniai testai, elektroencefalogramos ir galvos smegenų MRT rezultatai. Jei per 2 savaites būklė pablogėja arba nestebimas teigiamas gydymo atsakas, skiriami antros eilės gydymo preparatai: ciklofosfamidai (750 mg/m² kas mėnesį iki 6 mėnesių) arba rituksimabas (1g/v) kas 2 savaites 2 kartus (13). Potencialūs antros eilės preparatai, esant gydymui atspariai autoimuninei epilepsijai yra bortezumibas ir tocilizumabas. (14) Pasiekus teigiamą gydymo atsaką pereinama prie palaikomojo imunoterapinio gydymo. Dažniausiai skiriamas: rituksimabas, ciklofosfamidai, mikofenolatas, azatioprinai arba plazmaferezė kas 2-3 savaites.

Autoimuninei epilepsijai kartu skiriamas simptominis gydymas. Priepuoliams gydyti vaistai parenkami pagal autoimuninės epilepsijos rūšį, vartojamus kitus medikamentus ir vyraujančius simptomus. Dažniausiai vartojami preparatai: levetiracetamas, lakozamidai, pregabalinas, zonisamidai ir perampanelis. Žinoma, jog levetiracetamas ir perampanelis gali pabloginti psichiatrinius pacientų simptomus, todėl turėtų būti keičiami į kitus vaistus nuo epilepsijos.

AUTOANTIKŪNAI PRIEŠ NEURONŲ LAŠTELĖS VIDAUS ANTIGENUS

Šios grupės antikūnai turi stiprią asociaciją su onkologinėmis ligomis kaip Hu ir Yo antikūnai. Imuninė sistema reaguoja į vykstančią neuronų pažeidimą. Dėl šios priežasties yra manoma, jog patologiją labiau sukelia pažeidimo metu išsiskyrę citotoksiniai T limfocitai, o ne patys antikūnai.

Antikūnai prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę (anti-GAD)

Glutamo rūgšties dekarboksilazė, kartu su piridoksolio 5 fosfatu kaip kofaktoriumi, yra atsakinga už glutamato virsmą gama amino sviesto rūgštimi (GABA), kuri yra pagrindinis inhibicinis neurotransmiteris centrinėje nervų sistemoje. GAD turi daugybę izoformų ir yra sekretuojamas ne tik smegenyse, bet ir kasos beta ląstelėse, sėklidėse, kiaušintakiuose, kepenyse, inkstuose, antinksčiuose. Sergant pirmo tipo cukriniu diabetu (1 tipo CD), didėja GABA koncentracija, o apie 80% pacientų sergančių 1 tipo CD yra randami teigiami antikūnai prieš GAD. (3)

GAD fermentas yra dviejų izoformų, priklausomai nuo molekulinės masės GAD65 ir GAD67. Šios dvi izoformos yra struktūriškai labai panašios viena į kita, abi turi N (struktūriškai panašius 25%) ir C (struktūriškai panašius 74%) baltymo galus bei viduryje jungties su piridoksolio 5 fosfatu domeną. GAD67 yra aktyvus elementas randamas visoje citoplazmoje ir yra atsakingas už bazinės GABA koncentracijos palaikymą. Tuo tarpu GAD65 yra išsidėstęs sinapsinėse pūslelėse ir yra aktyvus tik staiga padidėjus organizme GABA poreikiui. Lyginant šiuos du izotopus GAD65 C galo domenai turi didesnę neigiamą krūvį ir yra labiau poliarizuotas nei GAD67, todėl autoantikūnų susidarymas yra stebimas prieš GAD65.(15) Kadangi žinoma, jog GAD receptoriai yra išsidėstę ląstelės viduje, autoantikūnai turėtų būti internalizuojami, kad prisijungtų prie tinkamo antigeno, tačiau atliktame tyrime išsiaiškinta, kad nevyksta autoantikūnų internalizacijos procesas, todėl yra abejojama pačių antikūnų sukeliama patologiniu procesu žmogaus organizme.(16)

GAD65 yra asocijuoti su trimis dažniausiai pasireiškiančiais neurologiniais sindromais: surakinto žmogaus sindromu (*ang. stiff-person syndrome*), smegenėline ataksija abu šie

sindromai pasireiškia apie 50-60 gyvenimo metus. Taip pat autoimuninė liga gali pasireikšti limbinio encefalitu ir autoimune epilepsija kurios pradžia būna apie 20-30 metus. GAD65 sindromai dažniausiai pasireiškia moterims 80-90% atvejų. Atliktame tyrime, epilepsinis kaip izoliuotas sindromas tarp 35 tiriamųjų 91% pasireiškė moterų tarpe, o pirmųjų simptomų amžiaus mediana buvo 30 metų.(17) Tumorai yra reti žmonėms sergantiems surakinto žmogaus sindromu ~4-6% randama timoma, rečiau kiti navikai. Smegenėlinės ataksijos atveju tumorai randami 9%, o sergantys autoimune epilepsija net 26% turi kartu lydinčią onkologinę patologiją. Dažniausiai randama ne smulkių ląstelių plaučių vėžys arba neuroendokrininiai tumorai.

Surakinto žmogaus sindromas yra dviejų tipų. Klasikinis variantas apibūdinamas kaip ašinių bei proksimalinių galūnių raumenų rigidiškumas, kartu yra jaučiami skausmingi raumenų spazmai, kurie gali sukelti griuvimus arba kvėpavimo sutrikimus. Šis rigidiškumas bei jaučiami spazmai sutrikdo sveikų raumenų susitraukimą. Klasikinis tipas pasitaiko 75-82% atvejų. Židininis variantas pasireiškia kaip rigidiškumas, skausmingi raumenų spazmai apsiribojantys kūnu, arba viena galūne, pasitaiko 18-24% atvejų. (5) Sergantiems surakinto žmogaus sindromu nevalingus raumenų spazmus gali sukelti įvairūs taktiliniai stimulai, staigūs garsai, emocinis stresas. Kartu pacientai dažnai jaučia nerimą, įvairias fobijas bei obsesinius sutrikimus. (18). Epilepsija tarp sergančiųjų pasireiškia ~10-15% atvejų. Taip pat verta paminėti, jog pasitaiko atvejų, kuomet pacientams sergantiems autoimune epilepsija pasireiškia židininis segmentinis surakinto žmogaus sindromo variantas (19). Elektromiogramoje ~60% atvejų stebimas nugaros raumenų padidėjęs jaudrumas kartu su nuolatine motorinio vieneto veikla, ryškiais refleksais ir nenormaliais odos raumenų refleksais. (20)

Autoimuninė smegenėlinė ataksija asocijuota su GAD pasireiškia apie 10% atvejų. Tarp 127 tiriamųjų su ataksija sukelta autoimuninio proceso, antikūnai prieš GAD buvo rasti 8,7% atvejų. (21). Dažniausiai pasireiškia eisenos ataksija, o kartu su šiuo sindromu dažnai yra stebima disartrijsa bei nistagmas. Neretai šis sindromas pasireiškia kartu su surakinto žmogaus sindromu. Galvos smegenų MRT tyrimo metu gali būti stebima smegenėlių atrofija, ypač kirmino dalies. (22)

Antikūnai prieš GAD65 yra siejami su autoimune arba temporalinių skilčių epilepsija, kuri dažnai farmakorezistentiška. Tiriant temporalinių skilčių suaugusiųjų pradžios (*temporal lobe adult onset*) epilepsija sergančius pacientus, tarp 800 tirtų pacientų 13% buvo rasti antikūnai prieš neuroninius antigenus, iš jų 46,7% atvejų buvo rasti teigiami anti-GAD. (23) Pagrindiniai traukulių tipai stebimi šios autoimuninės ligos metu yra židininės pradžios traukuliai su antrine generalizacija, arba generalizuoti toniniai- kloniniai traukuliai, tačiau epilepsinė būklė šiems pacientams yra stebima retai. (24) Literatūroje yra aprašytų atvejų, kuomet pacientams, kuriems vėliau nustatyti teigiami anti- GAD, liga pasireiškė muzikogenine epilepsija. Ji apibūdinama kaip refleksiniai traukuliai, kuriuos išprovokuoja tam tikri garsai, melodijos ar muzikiniai tonai. (25)

Metodas	Normali nepatologinė vertė	Aukštos patologinės tyrimo vertės
Radioimuninis tyrimas (RIA)	<1 U/ml	>2000 U/mL

Imunofermeninis tyrimas (ELISA)	<0-5 IU/ml/ nmol/L	<0.02	>1000 IU/mL/ >20nmol/L
Imunohistocheminis tyrimas (IHC) kartu atliekant radioimuninį tyrimą (RIA) ar Western Blot (WB)	<1:10		Teigiamas esant žemiems titrams
Intratekalinė sintezė (IS)= (anti-GAD cerebrospinaliniame skystyje/ antiGAD kraujo serume)/ (albuminas cerebrospinaliniame skystyje/albuminas kraujo serume)	<IgG indeksas (0.00-0.85)		>1

Lentelė nr.3 GAD antikūnų aptikimas kraujo serume ir cerebrospinaliniame skystyje bei jų patloginės reikšmės.(26)

Diagnostikoje svarbu ne tik atrasti antikūnus prieš GAD, tačiau ir įvertinti jų kiekį. Tiriant skirtingais tyrimo metodais kaip radioimuniniu tyrimu (RIA), imunofermeniniu (ELISA), imunohistocheminiu (IHC) metodais ar Western Blot (WB) patloginės klinikinės reikšmės yra skirtingos, tačiau aukšti anti-GAD titrai yra specifiški neurologiniams sindromams ir yra retai sutinkami pacientams sergantiems 1 tipo CD.

Atliekami įvairūs tyrimai siekiant išsiaiškinti GAD antikūnų patloginį mechanizmą bei pagerinti šių pacientų diagnostines galimybes. Atliktame kohortiniame tyrime, tirtas 247 pacientų kraujo serumas ELISA metodu. Tyrimo metu buvo pastebėta, jog ženkliai padidėjusi interleukino 6 (IL-6) koncentracija buvo stebima pacientams, sergantiems autoimunine epilepsija, kurių anti-GAD titrai taip pat buvo aukšti. (27)

Galvos smegenų MRT vaizduose stebimi pokyčiai priklauso nuo ligos eigos pradžios laiko. Ūmaus limbinio encefalito metu stebimas T2/FLAIR hiperintensyvumas ir migdolinio kūno bei hipokampo padidėjimas. Pacientams su kompleksiniais daliniais, židininiais ar generalizuotais toniniais kloniniais traukuliais T2 hiperintensyvumas gali būti matomas ir smegenų žievėje. Ligos eigoje paveiktos sritys ryškėja. Lėtinės anti-GAD epilepsijos metu galvos smegenų MRT stebima hipokampo iš pradžių vienos pusės, vėliau abiejų atrofija, smegenų žievės atrofija.(28)

Anti-GAD sukeltos autoimuninės epilepsijos gydymas yra komplikuotas. Imunoterapija gali palengvinti ligos simptomus, tačiau neretai šis poveikis yra laikinas, ypač prasidėjus galvos smegenų žievės bei hipokampo atrofijai ir pasireiškus atminties sutrikimui. Pirmos eilės gydymas rekomenduojamas intraveninis metilprednizolonas 0.5-1g/dieną arba intraveninis imunoglobulinas 0,4 g/kg bei pakaitinė plazmos terapija. Atliktame tyrime buvo tirtas imunoterapinis atsakas 13 pacientų sergančių anti-GAD epilepsija. Iš 11 pacientų gavusių kortikosteroidų terapiją, 5 pacientai pasiekė traukulių remisiją, intraveninis imunoglobulinas buvo efektyvus 1 iš 5 pacientų. Vienas pacientas gavo natalizumabą- vaistas buvo efektyvus. Trims pacientams buvo atlikta amigdalo-hipokampectomijos operacija 2 pacientam buvo stebimas traukulių epizodų sumažėjimas, tačiau vienai pacientei, sergančiai epilepsija daugiau nei 10 metų, operacija neturėjo poveikio. (29) Literatūroje yra minima daugiau atvejų kuomet sunkių epilepsijų kontrolei yra atliekama operacija ir kartu su imunosupresiniu gydymu yra

pasiekama traukulių remisija.(30) Gydymas yra veiksmingas siekiant traukulių priepuolių sumažėjimo, remisijos, gyvenimo kokybės pagerėjimo, tačiau neturi poveikio atsiradusiam atminties sutrikimui.

AUTOANTIKŪNAI PRIEŠ NEURONŲ PAVIRŠIAUS ANTIGENUS

Šios grupės antikūnai tiesiogiai jungiasi prie antigenų, esančių ląstelės paviršiuje taip pakeisdami jų funkciją. Šio tipo reakcija sukelia palyginus nežymią neuronų žūtį. Dėl tiesioginio poveikio, imunoterapinis gydymas yra dažniausiai labai efektyvus. Tačiau, jei autoimuninės reakcijos priežastis yra onkologinė liga, gydymas veiksmingas tik sėkmingai pašalinus tumorą.

Antikūnai prieš N-Metil-D-Aspartato receptorių (NMDAR)

NMDAR receptoriai yra sudaryti iš 2 GluN1 ir 2 GluN2 jungiančių glutamatą arba 2 GluN3 jungiančių gliciną dalių. Šie receptoriai atlieka svarbią rolę CNS sistemoje. Jie atsakingi už sinapsinių ryšių formavimą, sinapsių modifikavimą bei eliminaciją. Taip pat yra žinoma, jog NMDAR antikūnai gali padidinti ekstraceliulinio glutamato kiekį smegenyse. Manoma, jog patologijos metu vyksta NMDAR receptorių internalizacija, jų sumažėja ląstelės paviršiuje, atsiranda receptorių kiekio netolygumai ir tai sukelia traukulių priepuolius. Šio tipo encefalitas dažniau pasitaiko lytiškai brandžių moterų tarpe, kadangi vienas iš potencialių trigerių išsivystyti encefalitui yra kiaušidžių teratoma. Atliktame kohortiniame tyrime buvo tirti 577 pacientai su teigiamais NMDAR antikūnais. Iš jų 468 (81%) buvo moterys, 211 (37%) vaikai. Tiriant pacientus amžiaus grupėje nuo 12 iki 45m., 203 moterim buvo rasta kiaušidžių teratoma. (31) Kitas potencialus trigeris yra Herpes Simplex viruso sukeltas encefalitas pasitaikantis apie ~20% atvejų.

NMDAR encefalitui būdingas prodromas (~70%). Pagrindiniai simptomai yra galvos skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas arba viršutinių kvėpavimo takų infekcijos požymiai. Maždaug per 2 savaites atsiranda pirmieji psichiatriniai simptomai kaip nerimas, nemiga, baimės, paranoja, manija. Dėl šių priežasčių pacientai neretai kreipiasi psichiatro pagalbos. Ankstyviose ligos stadijose pasireiškia motoriniai sutrikimai, diskinezijos bei motoriniai arba kompleksiniai traukuliai. Vėliau seka autonominių funkcijų sutrikimai kaip hipertermija, tachikardija, hipersalivacija, hipertenzija, bradikardija, šlapimo nelaikymas. Trinkant paciento sąmonei atsiranda hipoventiliacija, ištinka koma. Atliktame tyrime buvo tirti 100 pacientų su teigiamais NMDAR antikūnais prieš GluN1-GluN2 epitopą, iš kurių 91 buvo moteris, amžiaus mediana 23 metai. Visi pacientai turėjo psichiatrinių simptomų arba atminties sutrikimų. Iš tirtų pacientų 86 liga turėjo prodrominę pradžią, pasireiškusią galvos skausmu, subfebrilia temperatūra, nespecifinio virusinio susirgimo simptomais, 76 pasireiškė traukuliais, 88 sutriko sąmonės būklė ir 66 išsivystė hipoventiliacija. Tiriant moteris dėl onkologinės ligos 58 buvo rasta kiaušidžių teratoma. Iš visų pacientų 75 pasveiko pilnai arba su lengvais liekamaisiais reiškiniais ir 25 liko su sunkiais liekamuosius reiškiniais arba mirė. (32)

Diagnozė yra patvirtinama radus antikūnius prieš NMDAR Glu-N1 epitopą cerebrospinaliniame skystyje. Galima tirti antikūnus kraujo serume, tačiau šis tyrimas yra mažiau patikimas dėl galimų *false-negative* rezultatų. Elektroencefalogramoje gali būti stebimas epilepsinis, neorganizuotas aktyvumas bei generalizuotas dažnio sulėtėjimas. Šie radiniai nėra specifiški. Viename tyrime buvo tirti 15 pacientų su NMDAR encefalitu, 5

pacientams elektroencefalogramoje buvo stebėtos ekstremalios delta bangos (*extreme delta brush*), kurios buvo siejamos su epilepsine būkle (33). Manoma, jog šios bangos gali būti specifinės NMDAR encefalitiui.

Gydymas susideda iš imunosupresantų ir tumoro rezekcijos. 2009m. tirti 105 asmenys, kuriems diagnozuotas NMDAR encefalitas. Iš jų 56 turėjo diagnozuotą onkologinę ligą. Pirmos eilės gydymas susidėjo iš tumoro rezekcijos kortikosteroidų, intraveninio imunoglobulinio arba/ bei pakaitinės plazmos terapijos, antros eilės gydymui buvo skirtas rituksimabas ir/ arba ciklofosfamidai. Pirmos eilės gydymas efektyvesnis buvo pacientams, kurie turėjo diagnozuotą tumorą. Iš visų tirtų žmonių abiejų eilių gydymas nebuvo efektyvus 8 pacientams su onkologija ir 16 be jos, iš kurių 5 asmenys mirė. (34) Traukulių kontrolei nėra duomenų jog kažkuris antiepileptinis vaistas būtų geresnis už kitą. Nors ketamino- NMDA receptorių antagonistų vartojimas turėtų būti vengiama, tačiau literatūroje yra klinikinių atvejų, kuomet ketamino vartojimas davė teigiamą atsaką esant vaistams rezistentiškai, sunkiai epilepsinei būklei. (35)

Antikūnai prieš α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoksazolepropionės rūgšties receptorių (AMPArs)

AMPA receptoriai yra heterotetrameriai sudaryti iš 4 dalių GluA1-GluA4. Šie receptoriai kartu su kitais glutamato receptoriais yra atsakingi už sinapsinio ryšio aktyvumą. Antikūnams prisijungus, vyksta AMPA receptorių internalizacija ir sumažėjimas sinapsėje. Šie pokyčiai yra atsakingi už galimą epilepsijos išsivystymą.

AMPA encefalitas dažniausiai prasideda tipiniu limbinio encefalito sindromu, kurio pagrindinė išraiška yra: trumpalaikės atminties sutrikimai, elgesio pokyčiai, nerimas, depresija, psichozė ir traukuliai, kurie pasitaiko rečiau nei NMDAR encefalito atveju. Dažna asociacija su onkologija, ~60% pacientų randama smulkių ląstelių plaučių karcinoma arba timoma. Atliktoje apžvalgoje buvo tirti 66 atvejai, amžiaus mediana 57 metai. Šio tipo encefalitas dvigubai dažniau pasitaiko vyresnio amžiaus moterims nei vyrams. Daugumai žmonių- 46 ligos pradžia prasidėjo ūmiai arba poūmiai. Dažniausiai pasireiškė kognityviniai sutrikimai kaip trumpalaikės atminties sutrikimai 53 asmenims, taip pat psichiatriniai simptomai 53 asmenims. Sąmonės sutrikimai buvo stebimi 51 pacientui, o traukuliai pasireiškė 19 asmenų (28,8%) iš kurių epilepsinė būklė stebėta 5 (7.6%) pacientams. (36)

Dažniausiai atliekamas tyrimas yra cerebrospinalio skysčio analizė. Jame gali būti stebimos oligokloninės grandys bei limfocitinė pleocitozė. Minėtame tyrime iš 59 pacientų limfocitozė buvo rasta 38, o oligokloninės grandys 5 pacientams. Diagnozė patvirtinama radus cerebrospinaliniame skystyje antikūnus prieš AMPA.

Antikūnai prieš inaktyvuotą leucino gliomą 1 (LGI1)

LGI1 yra ekstraceliulinis sinapsinis baltymas, kuris kartu su presinapsiniu ADAM23 ir postsinapsiniu ADAM22 baltymais formuoja transinapsinį baltymų kompleksą. Šis kompleksas yra atsakingas už greitą signalo perdavimą, kuris reikalingas ilgalaikiam hipokampo sinapsiniam plastiškumui. Šio tipo autoimuninis susirgimas dažniau pasitaiko tarp vyresnių žmonių, vyrų dažniau nei moterų. Siekiant palyginti gydymo galimybes, buvo atlikta

retrospektyvi analizė, kurioje tirti 118 asmenų su LGII encefalitu. Pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai, tarp kurių vyriškos lyties asmenų buvo 78 (66%). (37)

LGII encefalitas dažniausiai prasideda traukuliais, atminties bei elgesio sutrikimu. Vienas iš charakteringų traukulių fenotipų būdingų šiai autoimuninei ligai yra faciobrachialiniai distoniniai traukuliai, kurie dažnai gali būti sumaišomi su mioklonija arba distonija. Jiems būdingi stereotipinė raumenų kontrakcija veido, rankos ir rečiau kojos. Antiepilepsiniai vaistai šiam traukulių tipui yra mažai veiksmingi. Dar vienas būdingas traukulių fenotipas yra unilateraliniai piloerekcijos epizodai. Nagrinėtame tyrime atminties sutrikimus pajuto 103 asmenys, traukuliai iš viso pasireiškė 104 asmenims, tarp jų 62 pacientams stebėti faciobrachialiniai distoniniai traukuliai ir 13 pilomotoriniai traukuliai.

LGII encefalitas patvirtinamas radus antikūnus cerebrospinaliniame skystyje, tačiau šio tipo antikūnus lyginant su NMDAR galima lengviau atrasti kraujo serume. Apie 10 procentų pacientų turi asociaciją su timoma. Elektroencefalogramoje stebimas epilepsinis aktyvumas priekiniame žieviniame ir hipokampo regionuose. Svarbu yra kuo anksčiau pradėti gydymą, negydant vyksta hipokampo neuronų žūtis ir vaizdiniuose tyrimuose ligai progresuojant gali būti stebima temporalinių skilčių sklerozė bei hipokampo atrofija.

Analizuotame tyrime pacientai, kurie buvo ūmiai gydomi kortikosteroidų monoterapija lyginant intraveninio imunoglobulino monoterapija, parodė geresnes faciobrachialinių ir kito tipo traukulių išeitis. Mažumai asmenų išliko dalinis atminties sutrikimas, taip pat temporalinė sklerozė bei hipokampo atrofija.

Antikūnai prieš baltymą asocijuotą su kontaktiniu 2 (CASPR2)

CASPR2 yra transmembraninis aksoninis baltymas, kuris kartu su presinapsiniu kontaktiniu 2 ir postsinapsiniu gefirinu formuoja aksoninį kompleksą atsakingą už VGKC veiklą, tinkamą nervinio impulso pradžią. Antikūnai prieš šį receptorių yra IgG4 subtipo ir jungiasi su ekstraceliuliniu domenu, kurių daug randama hipokampo inhibiciniuose interneuronuose. Pasitaiko atvejų, kuomet pacientui randami ir antikūnai prieš CASPR2, ir prieš LGII receptorių.

CASPR2 yra retas encefalitas, dažnesnis tarp vyresnio amžiaus pacientų, vyrų ženkliai dažniau nei moterų. Tarp 3910 tirtų pacientų 196 turėjo teigiamus antikūnius prieš LGII ir 51 prieš CASPR2, abiejų tipų antikūnai buvo rasti 9 asmenims (38). CASPR2 yra dažnai siejamas su limbiniu encefalitu ir Morvano sindromu, kuris apibūdinamas kaip grupė neurologinių simptomų: neuromiotonija, silpnumas, hiperhidrozė, nemiga bei delyras. Nors šis susirgimas dažniausiai siejamas su antikūnais prieš CASPR2 receptorių, literatūroje pasitaiko atvejų, kuomet Morvano sindromas pasitaiko asmenims su teigiamais antikūnais prieš LGII receptorių (39). Traukuliai šio tipo autoimuninei ligai pasitaiko ~50 proc. Atliktame tyrime iš 53 pacientų su teigiamais CASPR2 antikūnais, 20 įvyko traukulių priepuolis, iš kurių 18 tai buvo pirmasis ligos simptomas. Židininės pradžios nemotoriniai traukuliai su sutrikusiu suvokimu pasireiškė 14 pacientų, 11 pacientų pasireiškė židininiai motoriniai ir/arba sensoriniai traukuliai. Didžiąjai daliai pacientų- 11 išsivystė generalizuotų toninių-kloninių traukulių priepuolis. (40) Kiti simptomai būdingi CASPR2 encefalitimui: kognityviniai ir atminties sutrikimai, taip pat būdingas neuropatinis skausmas apatinėse galūnėse, hiperhidrozė,

viduriavimas, šlapinimosi sutrikimai, smegenėliniai simptomai, hipertenzija, hipotenzija, asistolija, Q-T intervalo prailgėjimas bei staigus širdies sustojimas.

Diagnostika remiasi antikūnių prieš CASPR receptorius radimu. Kadangi CASPR sukeltas encefalitas yra reta liga ir dažnai cerebrosposaliniame skystyje pakitimų nerandama, rekomenduojama antikūnų kartu ieškoti ir kraujo serume. Iš 25 tirtų pacientų visiems buvo rasti teigiami CASPR antikūnai kraujo serume ir tik 6 buvo rasti teigiami antikūnai ir cerebrosposaliniame skystyje. (41). Šio tipo autoimuninis encefalitas turi gerą atsaką imunoterapiniam gydymui, o pacientai kartu su vaistais nuo epilepsijos greitai pasiekia traukulių remisiją.

Antikūnai prieš gama aminosviesto rūgšties alfa subvienetą (GABA AR)

GABA yra pagrindinis inhibuojantis neurotransmiteris centrinėje nervų sistemoje. Receptoriai yra pentamerai sudaryti iš skirtingų subvienetų, iš kurių dažniausiai pasitaikantis yra $\alpha 1\beta 2\gamma 2$. Šie receptoriai yra atsakingi už kalio ir chloro kanalų atsidarymą, sukeldami transmembraninio potencialo sumažėjimą. Įvykus mutacijai šiuose receptoriuose sukeliama jų disfunkcija ir tai gali sukelti sunkius neurologinius simptomus arba epilepsines encefalopatijas(42). Antikūnai prieš GABA A receptorius pasitaiko tiek vyresnio amžiaus žmonėms, tiek vaikams nepriklausomai nuo lyties. Atliktoje analizėje buvo tirti 50 atvejų su patvirtintu GABA AR encefalitu. Pacientų amžiaus mediana buvo 47 metai (nuo 2,5 mėnesio iki 88 metų), 64% buvo suaugę, 36% buvo vaikai. (43)

Traukuliai, kurie gali tęstis iki epilepsinės būklės arba nuolatinės dalinės epilepsijos (*epilepsia partialis continua*) yra vienas pagrindinių simptomų, būdingų šiam autoimuniniam susirgimui, pasitaikančių ~ 80% atvejų ir neretai tai yra pirmasis ligos simptomas. Tokios būklės yra multirezistentiškos vaistų poveikiui ir gali reikalauti dirbtinės komos sukėlimo (44). Pasitaiko atvejų, kuomet GABA AR antikūnai yra randami po aukštos temperatūros, infekcijos fone įvykusių traukulių (FIRES)(45). Pacientai dažnai kartu patiria ir kitokių simptomų, kaip sutrikęs pažinimas, pakitęs elgesys, prastėjanti sąmonė ir įvairūs judesių sutrikimai, kurie leidžia įtarti kartu besivystančią encefalopatiją. Verta paminėti, kad literatūroje yra aprašytų atvejų, kuomet pacientams nepasireiškia traukuliai nepaisant ryškios encefalopatijos sukeltos antikūnų prieš GABA AR. (46) Navikai, dažniausiai timoma, pasitaiko apie 30-40% atvejų.

Skirtingai nei kitų autoimuninių susirgimų metu, esant GABA AR encefalitui galvos smegenų MRT yra stebimi multifokaliniai židiniai tiek kortikalinėje tiek subkortikalinėje srityje T2/ FLAIR režimuose. Tiriant 10 pacientų su teigiama GABA AR encefalito diagnoze, visiems buvo atliktas galvos smegenų MRT tyrimas. Pagal gautus rezultatus yra pasiūlyta pacientus suskirstyti į dvi pagrindines klinikines- radiologines grupes. Pacientus su susiliejančiais židiniais, kurių MRT vaizduose stebimi bilateraliniai susiliejančios židiniai limbinėje, temporalinėje, kaktinėje skiltyse. Šių pacientų klinika ir gydymo prognozė yra prastesnė nei pacientų su taškiniais pažeidimais, kurių MRT vaizduose stebimi dauginiai mažavidutinio dydžio židiniai. (47) GABA AR autoimuninis encefalitas yra gerai gydomas imunoterapija. Gydymo eigoje stebimas židinių sumažėjimas galvos smegenų MRT vaizduose.

Antikūnai prieš gama aminosviesto rūgšties beta subvienetą (GABA BR)

GABA BR sumažina neurotransmiterio išsiskyrimą presinapsėje sumažinant kalcio patekimą, o postsinapsėje šie receptoriai sukelia hiperpolarizaciją aktyvuodami kalio kanalus. Antikūnai atakuojantys GABA BR tiesiogiai jungiasi su receptoriais nesukeldami jų internalizacijos. Šio tipo autoimuninis encefalitas pasitaiko vyresnio amžiaus asmenims 50-60m, vyrams dažniau nei moterims. Tiriant 114 pacientų su teigiamais GABA BR antikūnais vidutinis amžius 55,2 metai, vyriškos lyties asmenų buvo 71, moteriškos lyties 43. Neretai susidarę antikūnai yra egzistuojančio tumoro pasekmė, kuris pasitaikė 36% atvejų. Dažniausiai randamas yra smulkių ląstelių plaučių vėžys, tačiau pasitaiko ir kitų navikų tipų. (48) Verta paminėti, jog literatūroje yra minimi pavieniai atvejai, kuomet anti-GABA BR encefalitas išsivystė po persirgtos COVID19 infekcijos. (49)

Anti-GABA B encefalitas pasireiškia traukuliais arba temporalinių skilčių epilepsine būkle. Kartu stebimas atminties, pažinimo sutrikimas, smegenėliniai simptomai, kaip ataksija, įvairūs psichiatriniai simptomai bei motoriniai sutrikimai. Atliktame tyrime, kuriuo siekiama išsiaiškinti GABA BR autoimunitinio proceso klinikinę išraišką buvo tiriami 14 pacientų. Visi pacientai turėjo dažnai pasikartojančius (4-5 kartus per dieną) traukulių priepuolius. Galima išskirti 2 pasitaikiusias traukulių formas. Pirma forma pasireiškė kaip paroksizminiai galūnių trūkčiojimai, po kurių sekdamo sąmonės sutrikimas, akių deviacija į viršų, dantų bei liežuvio įsikandimas- antrinis toninis kloninis traukulių priepuolis trunkantis kelias minutes. Kita forma pasireiškė kaip paroksizminiai absanso traukuliai, kurie pasireiškėdavo galvos svaigimu, vėmimu, veido cianoze, kartais stebėti galvos ir lūpų trūkčiojimai. Atminties pablogėjimą patyrė 11/14 pacientų, 9/14 pajuto asmenybės bei elgesio sutrikimus. Taip pat buvo pastebėta, jog vienam pacientui pasireiškė pusiausvyros sutrikimas (50).

Cerebrospinalinis skystis dažnai būna be pakitimų arba randama nežymi limfocitinė pleocitozė, kurios metu yra nesunku rasti antikūnus prieš GABA B receptorius. Nors cerebrospinaliniame skystyje antikūnai gana jautriai randami, tačiau rekomenduojama jų ieškoti kartu ir kraujo serume. Galvos smegenų MRT daugiau nei pusei pacientų yra stebimi pakitimai. Dažniausiai stebimi T2/ FLAIR židiniai hipokampo srityje ir medialinėje temporalinėje skiltyje.

Gydymo prognozė yra gera išskyrus pacientus, kuriems nustatytas smulkių ląstelių plaučių vėžys. Jų prognozė priklauso nuo onkologinės ligos progresavimo, stadijos bei chemoterapinio gydymo galimybių bei komplikacijų. Šio tipo autoimuninis encefalitas turi gerą atsaką imunoterapiniam gydymui, tačiau kartu turi būti vartojami vaistai nuo epilepsijos, o ūmių epilepsinių būklių metu, gali prireikti benzodiazepinų, barbitūratų ar net vaistais sukeltos dirbtinės komos.

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS:

Anti-GAD65 yra dažniausiai randami antikūnai pacientams su naujai atsiradusiais, lėtiniais, idiopatiniais vaistams nuo epilepsijos rezistentiškais traukuliais, todėl šie antikūnai turėtų būti tiriami visiems suaugusio amžiaus pacientams su naujai atsiradusia temporalinių skilčių sunkiai vaistais kontroliuojama epilepsija. Anksti pradėtas imunoterapinis gydymas yra veiksmingas traukulių kontrolei ir apsaugo nuo galimų smegenų atrofinių pokyčių. Taip pat svarbu plėsti medicinos darbuotojų žinias apie kitus autoimuninių antikūnų sukeltus

traukulių tipus, kadangi tam tikri simptomai bei diagnostiniai radiniai gali leisti įtarti autoimuninę patologiją ir išvengti gyvybei grėsmingų epilepsinių būklių.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Zhu S, Yu J, Wu Y, Peng J, Xie X, Zhang X, et al. Pathophysiology and Clinical Management of Autoimmune Encephalitis-Associated Seizures. *Neuroimmunomodulation*. 2022;29(4):282–95.
2. Dubey D, Singh J, Britton JW, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1181–9.
3. Aulanni'am A, Wuragil DK, Susanto H, Herawati A, Nugroho YM, Laili Fajri WN, et al. The early detection of type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults (LADA) through rapid test reverse-flow immunochromatography for glutamic acid decarboxylase 65 kDa (GAD65). *Heliyon*. 2022 Jan;8(1):e08695.
4. 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: TPE in Anti-GAD-Related Epilepsy. *J Clin Apheresis*. 2015 Feb;30(1):8–14.
5. Dade M, Berzero G, Izquierdo C, Giry M, Benazra M, Delattre JY, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci*. 2020 May 24;21(10):3701.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522–30.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–21.
8. Simona Balestrini, Alexis Arzimanoglou, Ingmar Blümcke, Ingrid E. Scheffer, Samuel Wiebe, Johan Zelano, Matthew C. Walker. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2021;23(1):1-16. doi:10.1684/epd.2021.1255.
9. Dubey D, Alqallaf A, Hays R, Freeman M, Chen K, Ding K, et al. Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. *JAMA Neurol*. 2017 Apr 1;74(4):397.
10. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies Claudia F. Lucchinetti, David W. Kimmel, Vanda A. Lennon *Neurology* Mar 1998, 50 (3) 652-657; DOI: 10.1212/WNL.50.3.652.
11. Jang Y, Kim DW, Yang KI, Byun JI, Seo JG, No YJ, et al. Clinical Approach to Autoimmune Epilepsy. *J Clin Neurol*. 2020;16(4):519.
12. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1094–100.
13. Higdon, Lindsay Morgan. “Autoimmune Epilepsy : More Than Just A Paraneoplastic Syndrome.” (2018).
14. Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul;16(3):685–702.
15. Li X, Guo Q, Zheng Z, Wang X, Liu S. Immune-mediated epilepsy with GAD65 antibodies. *J Neuroimmunol*. 2020 Apr;341:577189.

16. Gresa-Arribas N, Ariño H, Martínez-Hernández E, Petit-Pedrol M, Sabater L, Saiz A, et al. Antibodies to Inhibitory Synaptic Proteins in Neurological Syndromes Associated with Glutamic Acid Decarboxylase Autoimmunity. Ruprecht K, editor. PLOS ONE. 2015 Mar 16;10(3):e0121364.
17. Joubert B, Belbezier A, Haesebaert J, Rheims S, Ducray F, Picard G, Rogemond V, Psimaras D, Berzero G, Desestret V, Honnorat J. Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. *J Neurol*. 2020 Jul;267(7):2083-2089. doi: 10.1007/s00415-020-09807-2. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32221776.
18. Dalakas MC, Rakocevic G, Dambrosia JM, Alexopoulos H, McElroy B. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome: Rituximab in SPS. *Ann Neurol*. 2017 Aug;82(2):271–7.
19. Zhang C, Dai Y, Han B, Peng J, Ma J, Tang Q, et al. A Case of Anti-GAD 65 Autoimmune Encephalitis Associated with Focal Segmental Stiff-Person Syndrome. *Brain Sci*. 2023 Feb 20;13(2):369.
20. Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov 1;65(5):633–40.
21. Liu M, Ren H, Zhu Y, Fan S, Bai L, Wang J, Cui L, Guan H. Autoimmune Cerebellar Ataxia: Etiology and Clinical Characteristics of a Case Series from China. *Cerebellum*. 2023 Jun;22(3):379-385. doi: 10.1007/s12311-022-01412-5. Epub 2022 May 26. PMID: 35618871.
22. Aguiar TS, Fragoso A, Albuquerque CR, Teixeira PF, Souza MV, Zajdenverg L, Alves-Leon SV, Rodacki M, Lima MA. Clinical characteristics of patients with cerebellar ataxia associated with anti-GAD antibodies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Mar;75(3):142-146. doi: 10.1590/0004-282X20170011. PMID: 28355320.
23. Kuehn JC, Meschede C, Helmstaedter C, Surges R, Von Wrede R, Hattingen E, et al. Adult-onset temporal lobe epilepsy suspicious for autoimmune pathogenesis: Autoantibody prevalence and clinical correlates. Biagini G, editor. PLOS ONE. 2020 Oct 29;15(10):e0241289.
24. *Epilepsia - 2008 - Kanter - Cyclophosphamide for anti-GAD antibody-positive refractory status epilepticus.pdf*.
25. Al-Attas AA, Al Anazi RF, Swailem SK. Musicogenic reflex seizure with positive antiglutamic decarboxylase antibody: A case report. *Epilepsia Open*. 2021 Sep;6(3):607–10.
26. Daif A, Lukas RV, Issa NP, Javed A, VanHaerents S, Reder AT, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:331–6.
27. Basnyat P, Peltola M, Raitanen J, Liimatainen S, Rainesalo S, Pesu M, et al. Elevated IL-6 plasma levels are associated with GAD antibodies-associated autoimmune epilepsy. *Front Cell Neurosci*. 2023 Mar 21;17:1129907.
28. Guerin J, Watson RE, Carr CM, Liebo GB, Kotsenas AL. Autoimmune epilepsy: Findings on MRI and FDG-PET. *Br J Radiol*. 2018 Sep 20;20170869.
29. Malter MP, Frisch C, Zeitler H, Surges R, Urbach H, Helmstaedter C, et al. Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure*. 2015 Aug;30:57–63.
30. Dimova P, Minkin K. Case Report: Multisystem Autoimmune and Overlapping GAD65-Antibody-Associated Neurological Disorders With Beneficial Effect of Epilepsy Surgery and Rituximab Treatment. *Front Neurol*. 2022 Jan 20;12:756668.

31. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Feb;12(2):157–65.
32. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1091–8.
33. Veciana M, Becerra JL, Fossas P, Muriana D, Sansa G, Santamarina E, et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug 1;49:280–5.
34. 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.
35. Santoro JD, Filippakis A, Chitnis T. Ketamine use in refractory status epilepticus associated with anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav Rep.* 2019;12:100326.
36. Zhang TY, Cai MT, Zheng Y, Lai QL, Shen CH, Qiao S, et al. Anti-Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isioxazolepropionic Acid Receptor Encephalitis: A Review. *Front Immunol.* 2021 May 21;12:652820.
37. Rodriguez A, Klein CJ, Sechi E, Alden E, Basso MR, Pudumjee S, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Mar;93(3):309–15.
38. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, McKeon A, Britton JW, Schmeling JE, Smith A, Kotsenas AL, Watson RE, Lachance DH, Flanagan EP, Lennon VA, Klein CJ. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol.* 2017 Jul;82(1):79-92. doi: 10.1002/ana.24979. PMID: 28628235.
39. Zhang SJ, Xue YY, Yu H, Tao QQ. Morvan syndrome associated with LGI1 antibody: a case report. *BMC Neurol.* 2021 Dec;21(1):185.
40. Garrido Sanabria ER, Zahid A, Britton J, Kraus GJ, López-Chiriboga AS, Zekeridou A, Flanagan EP, McKeon A, Mills JR, Pittock SJ, Dubey D. CASPR2-IgG-associated autoimmune seizures. *Epilepsia.* 2022 Mar;63(3):709-722. doi: 10.1111/epi.17164. Epub 2022 Jan 15. PMID: 35032032.
41. Qin X, Yang H, Zhu F, Wang Q, Shan W. Clinical Character of CASPR2 Autoimmune Encephalitis: A Multiple Center Retrospective Study. *Front Immunol.* 2021 May 13;12:652864.
42. Hernandez CC, XiangWei W, Hu N, Shen D, Shen W, Lagrange AH, et al. Altered inhibitory synapses in de novo GABRA5 and GABRA1 mutations associated with early onset epileptic encephalopathies. *Brain.* 2019 Jul 1;142(7):1938–54.
43. Guo, Chu-Yueh; Gelfand, Jeffrey M.; Geschwind, Michael D.. Anti-gamma-aminobutyric acid receptor type A encephalitis: a review. *Current Opinion in Neurology* 33(3):p 372-380, June 2020. | DOI: 10.1097/WCO.0000000000000814.
44. Petit-Pedrol M, Armangué T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):276–86.
45. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) with super-refractory status epilepticus revealing autoimmune encephalitis due to GABA_AR antibodies Caputo, D. et al. *European Journal of Paediatric Neurology*, Volume 22, Issue 1, 182 - 185.

46. Severe GABAA receptor encephalitis without seizures: A paediatric case successfully treated with early immunomodulation Nikolaus, Marc et al. *European Journal of Paediatric Neurology*, Volume 22, Issue 3, 558 - 562.
47. Deng B, Cai M, Qiu Y, Liu X, Yu H, Zhang X, et al. MRI Characteristics of Autoimmune Encephalitis With Autoantibodies to GABAA Receptor: A Case Series. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2022 May;9(3):e1158.
48. Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP, Karn R, Rajbhandari R, Paudel S, et al. Anti-LGI1, anti-GABABR, and Anti-CASPR2 encephalitides in Asia: A systematic review. *Brain Behav* [Internet]. 2020 Oct [cited 2023 May 5];10(10). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1793>
49. Shen JY, Ng GJ, Yeo T. Anti-GABAB receptor encephalitis after COVID-19 infection. *QJM*. 2022 Oct 25;115(10):686-688. doi: 10.1093/qjmed/hcac211. PMID: 36047843.
50. Zhu F, Shan W, Lv R, Li Z, Wang Q. Clinical Characteristics of Anti-GABA-B Receptor Encephalitis. *Front Neurol*. 2020 May 21;11:403.