

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Autoimuninės epilepsijos

Autoimmune Epilepsies

Studentas (vardas, pavardė), grupė: Justas Zubauskas VI kursas, 18 gr.

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

Darbo vadovas

Prof. med. dr. Rūta Mameniškienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. med. dr. Dalius Jatužis
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-19

Studento elektroninio pašto adresas Justas.zubauskas@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Iki trečdalis pacientų serga atsparia vaistams epilepsija, daliai jų įmanoma diagnozuoti autoimuninę ligos kilmę, kuri pakeičia tolimesnę epilepsijos gydymo eigą ir prognozę. Autoimuninei epilepsijai būdinga ląstelinio arba humoralinio imuniteto sukelta epileptogenezė. Pusei pacientų likvoro arba kraujo serume yra aptinkami specifiniai auto-antikūnai, kurie yra atsakingi už besikartojančius epilepsijos priepuolius, tačiau kita pusė, tikėtina, turi dar neatrastus auto-antikūnus. Neuronų paviršių veikiantys antikūnai siejasi su humoralinio imuniteto centrinės nervų sistemos uždegimu ir pasižymi geresniu atsaku į gydymą intraveniniais imunoglobulinais arba steroidais, o neuronų intraląsteliniai baltymus veikiantys antikūnai siejasi su ląstelinio imuniteto sukeltu citotoksiniu aktyvumu, yra atsparesni įprastam imuniniam gydymui, todėl neretai prireikia platesnio veikimo spektro imunosupresijos. Kai kurie antikūnai susiję su vėžiniais susirgimais ir paraneoplastiniais sindromais, tokiu atveju pagrindinis gydymas tampa nebe imunoterapija, o vėžinės patologijos šalinimas. Autoimuninių epilepsijų klinika gali būti įvairi, neturinti patognominių simptomų, todėl, kai specifiniai antikūnai nenustatomi, jų diagnostika remiasi kitų etiologijų atmetimu bei atsaku į imunoterapiją. Imunoterapija yra naudojama tiek gydymui, tiek ir diagnostikai, remiantis teigiamu atsaku priepuolių dažniui. Aiškios ribos tarp autoimuninio encefalito sukeltų ūminių simptominių traukulių ir autoimuninės epilepsijos nėra, o tai neretai apsunkina tolimesnį pacientų gydymą ir net galutinę diagnozės patvirtinimą. Standartiniai vaistai nuo epilepsijos nėra tokie veiksmingi kaip patogenezinę grandį veikianti imunoterapija, tačiau yra naudojami adjuvantiniam gydymui ir retais atvejais patys sumažina traukulių dažnį. Šiuo metu kuriamos naujos gairės autoimuninės epilepsijos diagnostikai ir gydymui, tačiau iki jos bus patvirtintos, kasdieninėje praktikoje tenka remtis klinicine patirtimi ir atvejų aprašymais.

RAKTAŽODŽIAI

autoimuninė, epilepsija, antikūnai, autoimuninis, traukuliai

SUMMARY

Up to a third of patients have drug-resistant epilepsy, some of whom are diagnosed with autoimmune epilepsy, which alters the course of further treatment and prognosis. Autoimmune epilepsy is characterized by epileptogenesis induced by cellular or humoral immunity. Half of the patients have specific autoantibodies in their cerebrospinal fluid or blood serum that are responsible for recurrent seizures, but the other half are likely to have undiscovered autoantibodies. Antibodies acting on the surface of the neuron are associated with inflammation of the central nervous system of humoral immunity and have a better response to treatment with intravenous immunoglobulins or steroids while antibodies against intracellular proteins of the neuron are associated with cytotoxic activity induced by cellular immunity and are therefore more resistant to immunological treatment and may require a broader spectrum of immunosuppression. Some antibodies are associated with cancer and paraneoplastic syndromes, in which case the primary treatment becomes no longer immunotherapy but the elimination of the cancer pathology. Clinical features can vary, usually with no pathognomic symptoms, and half of the patients may not have specific antibodies, so diagnosis is based on rejection of other etiologies and response to immunotherapy. Immunotherapy is used for both treatment and diagnosis based on a positive response. There is no clear line between acute symptomatic seizures caused by autoimmune encephalitis and autoimmune epilepsy, which often complicates further treatment of patients and confirmation of the final diagnosis. Standard antiepileptic drugs are not as effective as pathogenetic immunotherapy, but are used for adjuvant treatment and, in rare cases, themselves reduce the frequency of seizures. New guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy are currently being developed, but until approved, clinical practice and case reports will need to be used in day-to-day practice.

KEY WORDS

Autoimmune, epilepsy, immune – mediated, antibody – associated, seizures

IVADAS

Priepuoliai yra trumpalaikiai sinchroniniai galvos smegenų neuroninių tinklų iškrūviai, turintys plataus spektro pasireiškimą – nuo konvulsijų su sąmonės sutrikimais iki sunkiai pastebimų kognityvinių pokyčių (1). Epilepsija yra lėtinė liga, pasireiškianti epilepsijos priepuoliais ir predispozicija jų pasikartojimui. Epilepsijos diagnozės patvirtinimui yra reikalingi bent du neišprovokuoti priepuoliai, tarp kurių laiko tarpas yra didesnis negu 24h arba vienas neprovokuotas epizodas, kai pasikartojimo rizika yra tokia pati kaip po dviejų neišprovokuotų priepuolių (2). Šiuolaikinės simptominės epilepsijos terapijos strategijos yra efektyvios, tačiau vis tiek apie trečdaliui pacientų traukuliai neatsitraukia (3,4).

Tarptautinė lyga prieš epilepsiją (ILAE) epilepsijos klasifikacijai 2017 m. priskyrė imuninę etiologiją, kurios kilmę patvirtina autoimuninis centrinės nervų sistemos (CNS) uždegimas ir pasikartojantys priepuoliai, kurie būna kaip pagrindinis simptomas(5). „Autoimuninės epilepsijos“ terminas vis dažniau pasirodo publikacijose, aprašant nenutraukiamus neįprasto dažnio ir pasireiškimo priepuolius, kurių priežastis autoimuninis encefalitas (6). Manoma, kad autoimuninė CNS patologija yra atsakinga už su karščiavimu susijusius refrakterinius traukulius (FIRES), naujai pasireiškusias refrakterines epilepsines būkles (NORSE), Rasmuseno encefalitą ir epilepsiją, kurią sukelia sisteminiai autoimuniniai sutrikimai, tokie kaip sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) (7). Įvairiomis autoimuninėmis ligomis sergantys pacientai turi didesnę riziką sirgti epilepsija, lyginant su bendrąja populiacija (1,8).

Autoimuninės epilepsijos sampratą įtvirtino atrasti antikūnai prieš neuronų baltymus. Vienoje kohortoje apie 20% pacientų su neaiškios etiologijos epilepsija buvo seropozityvūs specifiniams antikūnams (8). Antikūnus prieš neuronus galima suskirstyti į dvi grupes – veikiančius į neurono paviršiaus baltymus bei receptorius ir veikiančius į neurono intraląstelinis baltymus. Dauguma su epilepsija susijusių antikūnų yra nukreipti į ekstraląstelinis neuronų baltymus, įskaitant leucinu turtingą, gliomos inaktyvuotą-1 baltymą (LGI1), N-metil-D-aspartato receptorių (NMDAR), gama amino sviesto rūgšties receptorius A ir B ($GABA_A$ R ir $GABA_B$ R) ir alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiono rūgšties receptorius (AMPA), taip pat į intraląstelinį baltymą - gliutamo rūgšties dekarboksilazę 65

(GAD65) (9). Intraląsteliniai antikūnai siejami su T ląstelių citotoksiniu aktyvumu, dažnesniu ryšiu su paraneoplastiniais procesais ir yra atsparesni imunoterapijai (10).

Ankstesnis autoimuninės epilepsijos diagnozės nustatymas ir ankstyvesnė imunoterapijos pradžia yra siejami su geresnėmis klinikinėmis išėjimais, kartais imunoterapija yra naudojama tiek diagnostikai, tiek gydymui, jeigu tai yra seronegatyvus atvejis (11). Pagalbiniam tyrimams priklauso magnetinio rezonanso tomografija (MRT) ar fluorodeoksigliukozės pozitronų emisijos tomografija (FDG-PET), kurių metu ieškoma temporomedialinių skilčių uždegimo požymių arba cerebralinio skysčio tyrimai, siekiant rasti uždegimo rodiklius (12).

Šios literatūros apžvalgos tikslas yra išanalizuoti ir pateikti naujausius autoimuninės epilepsijos klinikos, diagnostikos ir gydymo principus.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Informacijos ieškota duomenų bazėse Web of Science, Scopus ir PubMed. Naudoti raktažodžiai “Autoimmune and epilepsy”. Atrinkti šaltiniai, kurie yra ne senesni negu 5 metai. Pagal užklausą buvo rasti iš viso 271 straipsniai, iš kurių 251 straipsniai buvo anglų kalba ir 20 straipsnių kitomis kalbomis. Iš 251 straipsnių anglų kalba, 7 buvo tiktais abstraktai ir 244 pilni straipsniai. Atmetus besidubliuojančias publikacijas ir kurių pavadinime arba santraukoje nebuvo paminėti šie raktažodžiai, 65 straipsniai buvo atrinkti tinkamai analizei.

LIGOS MECHANIZMAI IR PATOLOGIJA

Dabartinis suvokimas apie autoimuninės epilepsijos patofiziologiją remiasi autoantikūnais prieš paviršinius ir intraląstelinius neuronų baltymus, postuluojuama apie jų rolę tiesiogiai sužadinant priepuolių generaciją ar tiesiogiai pažeidžiant neuronus ir taip prisidedant prie epileptogenezės (13). Manoma, kad dalis antikūnų susiformuoja reaguojant į onkoneuroninius antigenus dėl molekulių mimikrijos. Tai pagrindžia dažnas sąryšis su vėžiais,

anti-Hu ir smulkialąstelinio plaučių vėžio bei anti-Ma2 ir sėklidžių vėžio ryšiai. Kita dalis galėtų susidaryti dėl žuvusių neuronų antigenų eksternalizacijos, kuri įvyksta sergant herpes simplex encefalitu ir gali išprovokuoti antrinį anti-NMDAR encefalitą (14). Antikūnai prieš paviršinius neuronų baltymus jungiasi prie jonotropinių receptorių – NMDAR, AMPAR, GABA_AR, prie metabotropinių receptorių – GABA_BR arba prie sinapsių jungiamųjų baltymų – LGI1, kurie yra atsakingi už neuronų signalų perdavimą ir sinapsių plastiškumą (15). Prisijungę antikūnai skatina receptorių internalizaciją, užblokuoja receptorius arba sutrikdo baltymų tarpusavio sąveiką, tokiu būdu sugriauna pusiausvyrą tarp jaudinančių ir slopinamųjų neurotransmiterių ir sumažina traukulių slenkstį (1). Intraląsteliniai antikūnai sukelia neuronų žūtį. Šioje pažeidimo dalyvauja CD8⁺ citotoksiniai T limfocitai (11).

Tirdami uždegiminius rodiklius likvoroje, Lisa Gillender su bendraautorais pastebėjo didesnes interleukino-13 (IL-13) ir chemokino ligando 5 (CCL5) koncentracijas pacientams su patvirtintais autoantikūnais, lyginant su seronegatyviais atvejais, ir tai suteikia papildomų įžvalgų į skirtingus uždegimo profilius (16). Kitame tyrime, Yuxiang Han su bendraautorais tyrė pacientų su įtariama autoimunine epilepsija uždegiminius rodiklius serume ir likvoroje, ir lygino su neuždegimine epilepsija sergančiais. Mokslininkai nustatė aukštesnes didelio mobilumo grupės dėžutės baltymo 1 (HMGB1), chemokino ligando 12 (CXCL12) ir T helperių 17 (Th17) koncentracijas ir teigia, kad HMGB1/CXCL12 autoimuninis procesas galėtų spartinti leukocitų migraciją per hematoencefalinį barjerą (17).

Merce Falip su bendraautorais vertino MRT ir FDG-PET pacientams su anti-GAD65 epilepsija, buvo pastebėta hipokampo progresuojanti sklerozė ir su tuo susijęs progresuojantis atminties nuosmukis bei salos skilties hipometabolizmas (18). Robert Daniel Nass su bendraautorais tyrė cerebrospinalinio skysčio ir serumo smegenų pažeidimo biomarkerius tarp autoimunine epilepsija sergančių pacientų ir lygino juos su pacientais, sergančiais hipokampo skleroze, generalizuota genetinė epilepsija arba psichogeniniais ne epilepsiniais priepuoliais. Tyrėjai nustatė didesnes neurofilamento 1 (NFL) koncentracijas pacientų su autoimuninės epilepsijos diagnoze grupėje, tačiau šios grupės tiriamieji buvo reikšmingai vyresni, todėl siekiant naudoti NFL kaip specifinį autoimuninės epilepsijos pažeidimo biomarkerį, reikėtų daugiau detalesnių tyrimų su panašaus amžiaus pacientais (19). Esra Serdaroglu su bendraautorais tyrė limbinio encefalito ir autoimunine epilepsija sergančius pacientus,

naudodami encefalografiją-polisomnografiją (EEG-PSG). Pacientams sergantiems autoimunine epilepsija buvo registruota mažiau miego verpsčių, tačiau skundų dėl prastesnio miego nebuvo, ateity siekiant EEG-PSG rezultatus naudoti autoimuninės epilepsijos diagnostikoje reikėtų didesnės imties prospektyvinių tyrimų (20).

KLINIKINIS LIGOS APRAŠYMAS

Autoimunine epilepsija sergantys pacientai dažniausiai atvyksta dėl naujai prasidėjusių vaistams atsparių priepuolių. Kartu gali būti vienas arba keletas autoimuniniam encefalitui būdingų požymių – įvairūs psichiatriniai simptomai, kognityvinių funkcijų pablogėjimas, atminties deficitai, virusinis prodromas, autonominė disfunkcija, MRT stebimi encefalitui būdingi požymiai ir uždegiminis cerebrospinalinis skystis (11). Naujai prasidėjusi (nesirgusiems epilepsija) refrakteriška epilepsinė būklė taip pat gali būti imuninės patologijos išraiška, apie 37% NORSE atvejų buvo nustatyta autoimuninė kilmė (7).

Apie 60% pacientų būdingi bendri virusinio prodromo simptomai, tokie kaip karščiavimas, negalavimas, galvos skausmas, nemiga, svaigulys arba viršutinių kvėpavimo takų infekcija (7). Kai kurie prodromo simptomai yra būdingi specifinių antikūnų sukeltiems encefalitam, pavyzdžiui stiprus viduriavimas ir svorio kritimas būdingas anti- γ -dipeptidilpeptidazę panašaus baltymo 6 (DPPX) encefalitui, o faciobrachialiniai distoniniai traukuliai (FBDS) ir paroksizminis svaigimas - anti-LGI1 encefalitui (15).

Šiuo metu nėra apibrėžtos aiškios ribos tarp ūminių simptominių autoimuninio encefalito traukulių ir autoimuninės epilepsijos. Epilepsijos apibrėžimas sąlygoja, kad epilepsiją galima diagnozuoti tiksliai esant lėtinei priepuolių pasikartojimo predispozicijai, tačiau sergančiam encefalitu pacientui priepuoliai gali tęstis savaitėmis ar mėnesiais, o tai apsunkina diagnostiką (21). Kai kurie autoriai siūlo autoimuninę epilepsiją diagnozuoti tuomet, kai priepuoliai kartojasi po imunoterapijos arba po metų stebėjimo, o priepuolius, kurie nebesikartoja po išgydyto autoimuninio encefalito, vadinti ūminiais simptominiiais traukuliais (6). Antikūnai, kurie veikia neurono paviršiaus struktūras rečiau sukelia epilepsiją, lyginant su autoantikūnais prieš intraląstelinius baltymus (1).

Prieš pagrindžiant imuninę etiologiją, iš pradžių turi būti atmetamos kitos labiau tikėtinos patologijos priežastys – virusinės, bakterinės, grybelinės, pirmuonių ar parazitų neuroinfekcijos, smegenų tumorai, cerebrovaskulinės ligos - smegenų strateginis infarktas, vaskulitai, centrinio veninio ančio trombozė (7). ir demielinizuojančios ligos, tokios kaip ūmus diseminuotas encefalomyelitas ir ūmaus optinio neuromielito spektro sutrikimai (15).

NMDAR encefalitas yra dažniausias autoimuninis encefalitas, kuris pasireiškia epilepsijos priepuoliais, kognityvine ir autonomine disfunkcija, psichiatriniais simptomais, diskineziniais sutrikimais ir gali pasireikšti po persirgto herpetinio encefalito (3). Dauguma sergančiųjų yra jaunos moterys ir apie pusę jų gali turėti kiaušidžių teratomą (14). Nuo 30 iki 58% pacientų elektroencefalografijos (EEG) tyrimo metu gali būti stebimi delta bangų šepetėliai (1-3 Hz simetrinis ir sinchroninis plačiai pasiskirstęs delta aktyvumas, kuriuos “dengia” didelio dažnumo beta ritmas) (14). Siūloma visus epilepsija sergančius pacientus, turinčius kognityvinių sutrikimų testuoti dėl anti-NMDAR (22). Be to, gali būti aptiktas daugiau negu vienas specifinis antikūnas - viename iš klinikinių atvejų pacientei buvo nustatyti NMDAR ir GAD65 antikūnai (23).

LGI1 limbinio encefalito priepuoliai yra patys specifiškiausi – faciobrachialinės distonijos. Tai yra trumpi židininiai motoriniai veido ir žasto (gali plisti iki kojos) traukuliai, kurie kartojasi net šimtus kartų per dieną ir gali prasidėti keletą savačių prieš encefalitą (24) Šiam encefalitui taip pat būdinga hiponatremija, židininiai piloerekciniai priepuoliai, kurių metu pašiurpsta vienos pusės oda (25). Rečiau gali pasireikšti orbitofrontalinis sindromas, kai atsiranda elgesio pokyčiai ir atminties sutrikimas, kuris gali imituoti frontotemporalinės demencijos elgesio variantą (26).

AMPA limbinis encefalitas, kurio klinikai būdinga amnezija, nuotaikos svyravimai ir temporalinės skilties priepuoliai (3). Du trečdaliai šių pacientų serga smulkialąsteliu plaučių vėžiu arba timoma (9).

GABA_BR limbinio encefalito dažniausia klinikinė manifestacija yra priepuoliai, kurie gali užsitęsti iki epilepsinės būklės ir kartu stebimi psichoziniai simptomai, asmenybės pokyčiai ir atminties deficitai (27). Vyresniame amžiuje dažnai nustatoma smulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma (14,28).

Anti-GABA_AR antikūnai yra susiję su žaibiškai pasireiškiančia refrakteriška epilepsine būkle. Šiuo encefalitu susergama jaunesniame amžiuje negu GABA_BR encefalitu, pacientų amžiaus mediana apie 40 metų (3). Paraneoplastinis sindromas siejamas su timoma arba neuroendokrininiais tumorais (9).

GAD65 limbinis encefalitas dažnai prasideda priepuoliais, vėliau prisideda psichiatriniai simptomai, sutrinka darbinė atmintis ir sąmonė(10). Aprašyti atvejai su refleksiniais muzikogeniniais priepuoliais, manoma, kad galėtų būti skiriamasis priepuolių tipas, tačiau laukiama daugiau tai patvirtinančių tyrimų (29,30). Publikuotas vienas atvejis su bitemporaliniais priepuoliais, kurių metu stebėta iktalinė asistolija (8). Be limbinio encefalito ir autoimuninės epilepsijos, anti-GAD65 antikūnai gali sukelti plataus klinikinio spektro imunologinius sutrikimus, tokius kaip pirmo tipo cukrinis diabetas (CD1), sustingusio žmogaus sindromas (SPS), smegenėlių ataksija, progresuojantis encefalomyelitas su rigidiškumu ir mioklonusu (PERM), nistagmas su netaisyklingais akių judesiais (31,32). Mažos apimties skerspjūvio studijoje pacientai su CD1 turėjo didesnę sergamumą epilepsija negu bendroji populiacija (33). Anti-GAD65 antikūnų titrai įprastai yra 100-1000 kartų didesni, kai yra neurologinis sutrikimas negu CD1. Kai titras viršija 20 nmol/l ir pacientas turi neurologinių simptomų, reikėtų įtarti imuninę etiologiją (34). Amanda L. Piquet su bendraautoriais tyrė pacientus su GAD65 neurologinio spektro sutrikimais, iš kurių 3 turėjo epilepsiją, nors ir likvoro buvo rastas mažas anti-GAD65 titras, tačiau pacientai turėjo antikūnus prieš glicino receptorių (GlyR). Kaip teigia tyrimo autoriai, esant neigiamiems arba mažo titro anti-GAD65 antikūnams, pagalbinis tyrimas turėtų būti anti-GlyR (35,36).

Kiti retesni autoantikūnai prieš neuronus, galintys sukelti encefalitą arba epilepsiją yra anti su kontaktiniu susijusio į baltymą panašaus 2 (CASPR-2), anti-metabotropinis glutamato receptorių 5 (mGLUR5), anti-DPPX, anti-Hu, anti-kolapsino atsako mediatoriaus baltymo-5 (CRMP-5), anti-neurono branduolio antigeno-2 (Anti-Ri), anti-Ma/Ta, anti-Neureksinas-3 α , anti-dopamino 2 receptoriaus (D2R), antikūnai prieš amfizimą, antikūnai prieš gangliono acetilcholino receptorių, anti-glijų fibrilinės rūgšties baltymą (GFAP) (9,11,15,37).

Sisteminės autoimuninės ligos taipogi gali sukelti autoimuninę epilepsiją. Hašimoto encefalopatija sukelia priepuolius, psichinius sutrikimus, mioklonusą ir tremorą. Nors daugiau negu pusė sergančiųjų kenčia nuo traukulių, Xin Xu su bendraautoriais nustatė tikrai 14%

pacientų epilepsijai būdingas iškrovas su EEG (27). Publikuotas klinikinis atvejis merginos su SRV, kuriai nustatyti dažnai pasikartojantys temporalinės skilties toniniai traukuliai, kurie nėra būdingi jokiai kitai autoimuninės epilepsijos formai ir nebuvo nustatyti jokie specifiniai antikūnai, tad yra galimas SRV sukeltos epilepsijos variantas (38). Aprašytas pacientas su anti-mielino oligodendrocito glikoproteino (MOG) antikūnais susieta demielinizuojančia liga ir epilepsija, kuri pasireiškė motorine ir sensorine afazija bei teigiamu atsaku į steroidinę pulsterapiją, tad yra galima asociacija tarp autoimuninės epilepsijos ir demielinizuojančių pažeidimų (39).

DIAGNOSTIKA

Cerebrospinalinio skysčio analizėje gali būti aptinkami CNS uždegimo požymiai - limfocitinė pleocitozė, padidėjusi baltymo koncentracija, pakilęs imunoglobulino G (IgG) indeksas ar oligokloninės juostos, tačiau nepakitę uždegimo rodikliai neatmeta autoimuninės epilepsijos diagnozės (12). Auto-antikūnų paletės tyrimai turėtų būti atliekami tiek iš likvoro, tiek iš kraujo serumo, dėl antikūnų specifiškumo, nes anti-NMDAR ir anti-GAD65 tyrimai yra jautresni ir specifiškesni cerebrospinaliniame skystyje, tačiau anti-LGI1 ir anti-CASPR-2 antikūnai yra dažniau randami serume negu likvoro. (11,40). Pablo Cabezudo-Garcia su bendraautoriais atliktoje studijoje tiriant likvorą pacientų su neaiškios etiologijos vaistams atsparia temporalinės skilties epilepsija buvo atrasta pas 51.85% sergančiųjų autoantikūnų prieš neuronus, nors imtis buvo maža (27), tačiau tai sąlygoja dažnesnį neaiškios kilmės epilepsijos pacientų likvoro tyrimus, siekiant pagerinti klinikines išėtis (41). Jeigu nėra randama specifinių antikūnų, tačiau klinikinis fenotipas yra panašus į autoimuninės epilepsijos/encefalito ir yra atsakas į imunoterapiją, tai gali būti seronegatyvus atvejis (42).

Tarp autoimuninės epilepsijos diagnozės pagrindimo pagalbinių tyrimų gali būti neurovizualiniai tyrimai, iš kurių MRT ir FDG-PET suteikia daugiausiai informacijos, bet neatmeta ligos tikimybės. MRT T2 režime gali būti stebimi autoimuniniam encefalitui būdingi pakitimai – mezialinės temporalinės skilties žievėje ir požievėje, daugiažidiniai smegenų pažeidimai arba hipokampo sklerozė (7). Daugumos autoimuninių encefalitų metu gali nebūti

stebimi jokie MRT pokyčiai, tačiau dažniausiai jie yra stebimi, kai yra limbinis encefalitas arba anti-GABA_AR encefalitas, kurio metu susilpninto skysčio inversijos atkūrimo (FLAIR) režime gali matytis frontalinėse ir temporalinėse skiltyse daugiažidiniai žievės ir požiečio pakitimai (15). Jason R. Fridreksen ir bendraautorių kohortos studijoje pastebėta žymi parenchimos atrofija, pasireišianti MRT T2 režime netaisyklingais žievės ir požiečio hiperintensyvumais, tarp pacientų su patvirtinta anti-GAD65 epilepsija (43). FDG-PET tyrimuose ankstyvoje fazėje yra stebimas hipermetabolizmas susijęs su edema, o vėlesnėse stadijose hipometabolizmas susijęs su parenchimos atrofija, tad gali padėti diferencijuojant seronegatyvius atvejus ir kartu aptinkant tumorą sukėlusį paraneoplastinį sindromą (9,44,45). FDG-PET dažniausiai yra jautresnis tyrimas negu MRT tarp pacientų su autoimunine epilepsija, tad rekomenduojama šį tyrimą atlikti anksčiau kliniškai įtariant imuninės etiologijos epilepsiją, ypač jeigu MRT rezultatai yra neinformatyvūs (9). Tikslinė auglio paieška turėtų būti atliekama, jeigu yra nustatyti glaudžiai su vėžiais susiję antikūnai, tokiu atveju yra indikuotina viso kūno kompiuterinė tomografija (KT) arba pozitronų emisijos tomografija – kompiuterinė tomografija (PET-KT) (3).

Antikūnų paplitimo epilepsijoje ir encefalopatijoje skalė (APE²) yra sukurta remiantis retrospektyviais tyrimais siekiant įvertinti tikimybę, ar autoimuninis sutrikimas yra pagrindinė epilepsijos ar encefalopatijos priežastis prieš antikūnų tyrimus (3,46). Maksimali taškų suma yra 18 balų, kai yra surenkami ≥ 4 balai yra didelė tikimybė, kad pacientas turi autoimuninę epilepsiją, tuomet jautrumas siekia 98% , o specifiškumas 85% (47). Nuo 7 balų specifiškumas siekia 100% (11,47).

Po tašką (+1) yra duodama jeigu pacientui yra:

- Nauji, greitai progresuojantys psichinės būklės pokyčiai, kurie išsivystė per 1–6 savaites, arba naujai prasidėję priepuoliai (per vienerius metus nuo nustatymo);
- Neuropsichiniai pokyčiai: susijaudinimas, agresyvumas, emocinis labilumas;
- Autonominė disfunkcija (ilgalaikė prieširdžių tachikardija arba bradikardija, ortostatinė hipotenzija (sistolinio spaudimo sumažėjimas ≥ 20 mmHg arba diastolinio spaudimo sumažėjimas ≥ 10 mmHg per tris minutes ramiai stovint), hiperhidrozė, nuolat labilus kraujospūdis, skilvelinė tachikardija, širdies nepakankamumas, asistolija ar širdies nepakankamumas);

Po du taškus (+2) yra duodama, jeigu pacientui buvo:

- Virusinis prodromas (rinorėja, gerklės skausmas, nedidelis karščiavimas) vertinamas tikrai, jeigu nėra pagrindinio sisteminio piktybinio naviko diagnozuoto per 5 metus nuo neurologinių simptomų pradžios;
- Veido diskinezija, vertinama tikrai, jeigu nebuvo nustatyta faciobrachialinių distoninių traukulių
- Priepuoliai atsparūs mažiausiai dviem vaistams nuo epilepsijos;
- Cerebrospinalinio skysčio radiniai, atitinkantys uždegimą (padidėjęs likvoro baltymas > 50 mg/dL ir (arba) limfocitinė pleocitozė > 5 ląstelės/ μ L, jei bendras likvoro eritrocitų skaičius yra < 1000 ląstelių/ μ L);
- Smegenų MRT, kai pakitimai būdingi encefalitui (hiperintensyvumas T2/FLAIR, apribotas vienoje ar abiejose medialinėse smilkininėse skiltyse, arba daugiažidininis pilkosios, baltosios medžiagos arba abiejų, suderinamas su demielinizacija ar uždegimu)
- Sisteminis vėžys, diagnozuotas ne vėliau nei per 5 metus nuo neurologinių simptomų atsiradimo (išskyrus odos plokščialąstelinė karcinoma, bazalioma, smegenų auglys, vėžys su metastazėmis smegenyse)

Trys taškai (+3) yra priskiriami, jeigu pacientui pasireiškia:

- Faciobrachialiniai distoniniai traukuliai

APE² diagnostinis algoritmas skirtas įrodyti neaiškios etiologijos epilepsijos imuninę kilmę. Kai APE² <4 balai, pacientai priskiriami mažai tikėtinos autoimuninės epilepsijos grupei, kuriai tolimesni tyrimai neindikuotini. Kai APE² yra \geq 4 balai, indikuotina atlikti neuronams specifinių antikūnų nustatymą ir, jeigu tyrimas yra teigiamas, diagnozuojama neabejotina autoimuninė epilepsija. Kai antikūnų prieš neuronų baltymus nėra aptinkama, rekomenduojama atlikti bandomąją imunoterapiją. Pacientai, kuriems imunoterapija davė palankų rezultatą arba kurių APE² balas >7, priskiriami tikėtinos autoimuninės epilepsijos grupei (11,46).

APE² kriterijai tinka ne tik autoimuninės epilepsijos, bet ir autoimuninio encefalito diagnostikai, todėl remiantis vien šiomis gairėmis negalima diagnozuoti epilepsijos, iš pradžių reikia įrodyti lėtinę traukulių predispoziciją, o tai gali būti ypač sudėtinga, kai encefalito metu

traukuliai tęsiasi keletą mėnesių. Tuo tikslu Christian Geis su bendraautorais siūlo sekti pacientus vienerius metus prieš sprendžiant dėl epilepsijos diagnozės (1). APE² + metabolinio vaizdavimo (APE² + M) skalės autoriai siūlo prie APE² skalės pridėti provokuotų traukulių atmetimą, EEG ir FDG-PET tyrimų rezultatus (45,48,49). Antikūnų paplitimo epilepsijoje prieš chirurgiją skalė (APES) - alternatyvi diagnostinė skalė, kurioje vertinami naujai atsiradę židiniai CNS simptomai, atsparumas antipsichoziniams medikamentams, FDG-PET skilčių hipermetabolizmas/hipometabolizmas, šeimoje arba pacientui diagnozuotos autoimuninės ligos ir sisteminiai simptomai (hiponatremija, svorio kritimas ir periferinių nervų padidėjęs jautrumas), tačiau atliktuose tyrimuose antikūnai buvo testuojami tiktai serume ir imties dydis buvo žymiai mažesnis (335 prieš 1736) (50,51). Retrospektyvinė vieno centro studija nustatė, kad naujai atsiradę židiniai traukuliai kartu su kognityviniais ar psichiatriniais simptomais paremia autoimuninių antikūnų testavimą (52).

GYDYMO METODAI IR PROGNOZĖ

Autoimuninės epilepsijos gydymas dažniausiai pradedamas pradine imunoterapija steroidais, intraveniniais imunoglobulinais arba pakaitinėmis plazmaferezėmis (53). Vaistų nuo epilepsijos (VNE) efektyvumas yra žemas, nors daliai pacientų gali būti efektyvus ir naudotinas kaip adjuvantinis gydymas (54). Antros eilės gydymą sudaro imunosupresija, ketogeninė dieta ir chirurgija (7,55). Ankstesnė terapijos pradžia siejasi su geresnėmis klinikinėmis išėitimis (15). Jeigu yra nustatyti antikūnai glaudžiai susiję su paraneoplastiniais sindromais ir aptiktas pradinis vėžys, tuomet pagrindiniu tampa onkologinis (3).

Intraveniniai steroidai yra pirmo pasirinkimo gydymas, atmetus infekcinės ligos priežastis (7). Metilprednizolono pradinės pulsterapijos dozė yra 1 g/d 3-5 dienas, vėliau seka 12 savaitių terapija – pirmas 3-5 dienas skiriama po 1 g/d, po to po vieną dozę kartą per savaitę 6 savaites ir galiausiai po dozę kartą per dvi savaites likusioms 6 savaitėms (56).

Intraveniniai imunoglobulinai gali būti skiriami, jeigu pacientas netoleruoja didelių kortikosteroidų dozių, negalima atmesti infekcinės ligos priežasties arba gydymas kortikosteroidais kontraindikuotinas (11). Pradinė dozė yra 2 g/kg kasdien pirmas 3-5 dienas,

vėliau pereinama prie 12 savaičių terapijos - 0,4 g/kg kasdien pirmas 5 dienas, tada 0,4 g/kg kas savaitę pirmas 6 savaites ir vėliau 0,4 g/kg kas antrą savaitę likusias 6 savaites (56).

Imunoglobulinus G galima skirti ir į poodį, tai yra efektyvus gydymas, užtikrina pastovią jų koncentraciją ir pacientai dažniau yra labiau patenkinti, nes gali susileisti patys namie (57,58).

Pakaitinė plazmaferezė gali būti taikoma, jeigu nėra atsako į gydymą kortikosteroidais, jie kontraindikuotini, arba pacientas yra kritinės būklės, tačiau tai gali būti apsunkinta, nes autoimunine epilepsija sergantys pacientai dažnai turi kognityvinių ir psichiatrinių sutrikimų, būna irzlūs ir dėl to gali kilti problemų su kateterizacija (7). Rekomenduojamas režimas yra 1 plazmos pakeitimas kas antrą dieną 10-14 dienų (56).

Nors autoimuninės epilepsijos atveju priepuoliai dažniausiai nepasiduoda gydymui VNE, pastarieji gali būti svarbūs simptominiam gydymui net ir kartu su imunoterapija (3,59). Pablo Cabezudo-Garcia ir bendraautorių atliktoje sisteminėje apžvalgoje pastebėta, kad 22,3% autoimunine epilepsija sergančiųjų buvo paskirtas gydymas VNE ir tikrai 10,8% pacientų buvo pasiektas palankus rezultatas. (54). Anteneh M. Feyissa ir bendraautorių atliktame tyrime gydant pacientus su anti-LG1 epilepsija, tikrai 9% pacientų gydymas VNE buvo efektyvus (60). Aprašytas atvejis, kuomet anti-NMDAR smilkininės skilties epilepsija sergančiam pacientui užteko vien VNE pasiekti patenkinamus rezultatus (neprireikė imunoterapijos), todėl kartais lengvesnės eigos anti-NMDAR epilepsija gali būti gydoma tik vaistais nuo epilepsijos (61). Vieno centro studijoje, atliktoje Jian-Hua Chen ir bendraautorių, buvo pastebėta, kad vyresnių pacientų naujai atsiradusi epilepsija turi didesnę tikimybę reaguoti į gydymą VNE ir vaistams atspari epilepsija šioje amžiaus grupėje nėra dažna (62).

Jeigu pirmos eilės gydymas imunoterapija nepasiteisina ir VNE yra neefektyvūs, yra skiriami antros eilės imunosupresantai – rituksimabas, ciklofosfamidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinai, bortezomibas, tocilizumabas arba anakinra (3,7,11,15,56,63). Ketogeninė dieta gali būti efektyvi siekiant suvaldyti autoimuninės epilepsijos ir poencefalitinės epilepsijos traukulius, tačiau dar trūksta perspektyvinių tyrimų (55). Efektyvi ir saugi gali būti gilioji neurostimuliacija - Anteneh M. Feyissa su bendraautoriais taikė neurostimuliaciją 4 pacientams su anti-GAD65 temporalinės skilties epilepsijomis. Trejoms pacientams priepuolių suretėjo dvigubai, o vienai išnyko visiškai (64). Epilepsijos chirurgija gali būti taikoma kaip paskutinės eilės gydymas. Kari-

Matti Makela su bendraautoriais atliktame tyrime dvejoms pacientėms sergančioms anti-GAD65 epilepsija buvo atliktos epilepsijos operacijos, tačiau tai nesumažino priepuolių dažnio (65).

Atsako į imunoterapiją sergant epilepsija ir encefalopatija (RITE²) skalė buvo pasiūlyta su tikslu numatyti atsaką į gydymą, kai pacientas turi ≥ 7 balus jos jautrumas siekia 88%, o specifškumas 84% (47). Maksimali taškų suma yra 22 ir skalėje yra visi APE² komponentai, tačiau yra pridedami dar du, kurių vertė yra du balai (+2), tai imunoterapija pradėta per 6 mėnesius nuo simptomų pradžios ir aptikti autoantikūnai prieš neuronų plazmines membranas (3). RITE² ≥ 7 balai numato sėkmingą pradinę imunoterapiją, o kai yra < 7 balai tikėtina, kad pirminė imunoterapija nebus sėkminga ir reikėtų apsvarstyti ankstesni perėjimą prie antros eilės gydymo (46,51).

Dauguma sergančiųjų autoimunine epilepsija gerai atsako į pirmos ir antros eilės gydymą, tačiau dalis išlieka refrakteriški imunoterapijai (11,59). Ankstesnė imunoterapijos pradžia lemia greitesnį pasveikimą ir geresnes išėtis (7,49). Epilepsijos susijusios su intraląsteliniais antikūnais yra dažniau atsparesnės gydymui ir turi prastesnę prognozę (10). Epilepsinė chirurgija turi prastesnę prognozę pacientams su imuninės etiologijos epilepsija, lyginant su kitomis etiologijomis (50).

IŠVADOS

Autoimuninės epilepsijos klinika pasireiškia naujai atsiradusiais, vaistams nuo epilepsijos atspariais epilepsijos priepuoliais arba epilepsine būkle. Diagnostika remiasi autoantikūnų nustatymu kraujo serume ir cerebrospinaliniame skystyje. Jeigu nustatytas antikūnas susijęs su vėžiu, indikuotinas viso kūno skyringas dėl tikėtino onkologinio proceso. Seronegatyviu atveju, įtariant imuninę etiologiją galima empirinė imunoterapija. Anksčiau pradėtas gydymas siejasi su geresne sveikimo prognoze. Imuninės terapijos pagrindą sudaro didelių dozių kortikosteroidai arba intraveniniai imunoglobulinai. Atradus vėžį, onkologinis gydymas tampa pagrindiniu.

LITERATŪROS SARAŠAS

1. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2019 Feb 4;129(3):926–40. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/125178>
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014 Apr;55(4):475–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12550>
3. Quek A, O’Toole O. Autoimmune Epilepsy: The Evolving Science of Neural Autoimmunity and Its Impact on Epilepsy Management. *Seminars in Neurology* [Internet]. 2018 Jun 16;38(03):290–302. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1660860>
4. Tecellioglu M, Kamisli O, Kamisli S, Yucel FE, Ozcan C. Neurological autoantibodies in drug-resistant epilepsy of unknown cause. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)* [Internet]. 2018 Nov 9;187(4):1057–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11845-018-1777-2>
5. 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* [Internet]. 2017/03/08. 2017 Apr 8;58(4):512–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28276062>
6. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis

- and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia* [Internet]. 2020 Jul 16;61(7):1341–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16571>
7. Jang Y, Kim DW, Yang KI, Byun JI, Seo JG, No YJ, et al. Clinical Approach to Autoimmune Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology* [Internet]. 2020;16(4):519. Available from: <https://thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2020.16.4.519>
 8. D’Souza CE, Feyissa AM. GAD65 antibody-associated autoimmune epilepsy with unique independent bitemporal-onset ictal asystole. *Epileptic Disorders* [Internet]. 2018 Jun;20(3):204–8. Available from: <http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/epd.2018.0971>
 9. Guerin J, Watson RE, Carr CM, Liebo GB, Kotsenas AL. Autoimmune epilepsy: Findings on MRI and FDG-PET. *The British Journal of Radiology* [Internet]. 2018 Sep 20;92(1093):20170869. Available from: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20170869>
 10. Daif A, Lukas R v., Issa NP, Javed A, VanHaerents S, Reder AT, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2018 Mar;80:331–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152550501730999X>
 11. Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2019 Jul 25;16(3):685–702. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-019-00750-3>
 12. Lv RJ, Ren HT, Guan HZ, Cui T, Shao XQ. Seizure semiology: an important clinical clue to the diagnosis of autoimmune epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology* [Internet]. 2018

Feb;5(2):208–15. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.520>

13. Gillinder L, Papacostas J, Dionisio S. Electroclinical insights into autoimmune epilepsy. *Journal of Neuroimmunology* [Internet]. 2019 May;330:44–7. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572819300037>
14. Tan TH, Perucca P, O'Brien TJ, Kwan P, Monif M. Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: An exploration through human disease. *Epilepsia* [Internet]. 2021 Feb 14;62(2):303–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16788>
15. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. Ropper AH, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Mar;378(9):840–51. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1708712>
16. Gillinder L, McCombe P, Powell T, Hartel G, Gillis D, Rojas IL, et al. Cytokines as a marker of central nervous system autoantibody associated epilepsy. *Epilepsy Research* [Internet]. 2021 Oct;176:106708. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121121001613>
17. Han Y, Yang L, Liu X, Feng Y, Pang Z, Lin Y. <p>HMGB1/CXCL12-Mediated Immunity and Th17 Cells Might Underlie Highly Suspected Autoimmune Epilepsy in Elderly Individuals</p>. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* [Internet]. 2020 May;Volume 16:1285–93. Available from:
<https://www.dovepress.com/hmgb1cxcl12-mediated-immunity-and-th17-cells-might-underlie-highly-sus-peer-reviewed-article-NDT>
18. Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, Sala-Padró J, Miro J, Jaraba S, et al. Hippocampus and Insula Are Targets in Epileptic Patients With Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *Frontiers in Neurology*

- [Internet]. 2019 Jan 9;9. Available from:
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.01143/full>
19. Nass RD, Akgün K, Dague KO, Elger CE, Reichmann H, Ziemssen T, et al. CSF and Serum Biomarkers of Cerebral Damage in Autoimmune Epilepsy. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2021 Apr 16;12. Available from:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.647428/full>
 20. Serdaroglu E, Tezer FI, Saygi S. Autoimmune Epilepsy and/or Limbic Encephalitis Can Lead to Changes in Sleep Spindles. *Noro Psikiyatri Arsivi* [Internet]. 2017 Sep 8;55(4):320–4. Available from:
<http://www.noropsikiyatriarsivi.com/crossref?doi=10.5152/npa.2017.19442>
 21. Morano A, Cerulli Irelli E, Fanella M, Zuliani L, Giallonardo AT, di Bonaventura C. The grey zone between autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy. *Epilepsia Open* [Internet]. 2022 Mar 15;7(1):210–1. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12558>
 22. Li XY, Hu P, Li QY, Zhang M, Lai QW, Wang X, et al. Correlations between the level of antibody against peptide of glutamate receptor NR3B subunit in the CSF and cognitive comorbidities of patients with epilepsy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23(1):328–37.
 23. Paredes-Aragón EM, Valdéz-Ruvalcaba HE, Santos-Peyret A, Cisneros-Otero M, Medina-Rioja R, Orozco-Suárez S, et al. Continuous Visual Focal Status Epilepticus as the Primary Presentation of NMDA-R and GAD65-R Autoimmune Epilepsy. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2020 Nov 26;11. Available from:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.598974/full>

24. Beer R, Lehn A, Blum S. A case of Anti-LGI1 antibody positive autoimmune epilepsy following deep brain stimulator implantation for essential tremor. *Journal of Neuroimmunology* [Internet]. 2021 Apr;353:577503. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572821000308>
25. Dias L, Caldeiras C, Branco L, Pinto M. Orbitofrontal syndrome and “goosebumps”—A new manifestation of autoimmune epilepsy in anti-LGI1 encephalitis. *Seizure* [Internet]. 2021 Mar;86:68–9. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131121000066>
26. Uribe-San-Martín R, Ciampi E, Santibañez R, Irani SR, Márquez A, Cruz JP, et al. LGI1-antibody associated epilepsy successfully treated in the outpatient setting. *Journal of Neuroimmunology* [Internet]. 2020 Aug;345:577268. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572820301466>
27. Xu X, Lin A, Wang X. Seizures in steroid-responsive encephalopathy. *Neurological Sciences* [Internet]. 2021 Feb 21;42(2):521–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-020-04891-8>
28. McKay JH, Dimberg EL, Lopez Chiriboga AS. A systematic review of Gamma-aminobutyric Acid Receptor Type B autoimmunity. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* [Internet]. 2018 Dec 11; Available from:
https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/61588
29. Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, Miro J, Jaraba S, Mora J, et al. Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurologica Scandinavica* [Internet]. 2018 Feb 2;137(2):272–6. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12799>

30. Jesus-Ribeiro J, Bozorgi A, Alkhaldi M, Shaqfeh M, Fernandez-Baca Vaca G, Katirji B. Autoimmune musicogenic epilepsy associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies and Stiff-person syndrome. *Clinical Case Reports* [Internet]. 2020 Jan 12;8(1):61–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.2538>
31. Dalakas MC. Stiff-person Syndrome and GAD Antibody-spectrum Disorders: GABAergic Neuronal Excitability, Immunopathogenesis and Update on Antibody Therapies. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2022 Jan 27; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13311-022-01188-w>
32. Tsiortou P, Alexopoulos H, Dalakas MC. GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [Internet]. 2021 Jan 30;14:175628642110034. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562864211003486>
33. Aguiar TS, Dantas JR, Cabral DB, Rêgo CCS, Zajdenverg L, Salles GF, et al. Association between high titers of glutamic acid decarboxylase antibody and epilepsy in patients with type 1 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Seizure* [Internet]. 2019 Oct;71:318–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131119303966>
34. AlKhaja M, AlKawi A, Abu-Ata M, Mohammaddin A. Conjoint glutamic acid decarboxylase 65 and P/Q voltage gated calcium channel antibodies in autoimmune epilepsy: A case report. *Epilepsy & Behavior Case Reports* [Internet]. 2018;9:26–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213323217301470>
35. Piquet AL, Khan M, Warner JEA, Wicklund MP, Bennett JL, Leehey MA, et al. Novel clinical features of glycine receptor antibody syndrome. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*

- [Internet]. 2019 Sep 1;6(5):e592. Available from:
<http://nn.neurology.org/lookup/doi/10.1212/NXI.0000000000000592>
36. Ekizoglu E, Baykan B, Sezgin M, Erdag E, Gundogdu-Unverengil G, Vanlı-Yavuz EN, et al. Follow-up of patients with epilepsy harboring antiglycine receptor antibodies. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2019 Mar;92:103–7. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505018306085>
 37. Zheng Y, Wei N, Wang J, Dai H, Xu Z. Anti-Hu-related epilepsy diagnosed after surgical management. *Journal of International Medical Research* [Internet]. 2020 Aug 27;48(8):030006052094791. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060520947914>
 38. Lv Y, Zheng X, Zhang X, Zhao D, Cui L. Tonic Seizure as a Different Seizure Type Presented in Autoimmune Epilepsy Caused by Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Nervous & Mental Disease* [Internet]. 2019 Mar;207(3):188–91. Available from:
<https://journals.lww.com/00005053-201903000-00011>
 39. Katsuse K, Kurihara M, Sugiyama Y, Kodama S, Takahashi M, Momose T, et al. Aphasic status epilepticus preceding tumefactive left hemisphere lesion in anti-MOG antibody associated disease. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [Internet]. 2019 Jan;27:91–4. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034818303742>
 40. Bhatia S, Schmitt SE. Treating Immune-Related Epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. 2018 Mar 14;18(3):10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-018-0821-y>
 41. Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vázquez N, Ortega-Pinazo J, Postigo-Pozo MJ, García-Martín G, et al. Prevalence of Neural Autoantibodies in Paired Serum and Cerebrospinal Fluid in

- Adult Patients with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy of Unknown Etiology. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Oct 21;10(21):4843. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4843>
42. Elisak M, Krysl D, Hanzalova J, Volna K, Bien CG, Leypoldt F, et al. The prevalence of neural antibodies in temporal lobe epilepsy and the clinical characteristics of seropositive patients. *Seizure* [Internet]. 2018 Dec;63:1–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131118300529>
 43. Fredriksen JR, Carr CM, Koeller KK, Verdoorn JT, Gadath A, Pittock SJ, et al. MRI findings in glutamic acid decarboxylase associated autoimmune epilepsy. *Neuroradiology* [Internet]. 2018 Mar 20;60(3):239–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-018-1976-6>
 44. Tripathi M, Sreedharan Thankarajan A, Tripathi M, Garg A, Ramanujam B, Snigdha, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography metabolic phenotype in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody–positive autoimmune epilepsy. *Indian Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2021;36(1):88. Available from: <http://www.ijnm.in/text.asp?2021/36/1/88/310788>
 45. Tripathi M, Thankarajan ARS, Ihtisham K, Garg A, Vibha D, Singh R, et al. Metabolic scoring in autoimmune epilepsy—Should APE scores be modified? *Acta Neurologica Scandinavica* [Internet]. 2021 Jan 15;143(1):13–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.13346>
 46. Dubey D, Kothapalli N, McKeon A, Flanagan EP, Lennon VA, Klein CJ, et al. Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. *Journal of Neuroimmunology* [Internet]. 2018 Oct;323:62–72.

Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572818302832>

47. Bozzetti S, Rossini F, Ferrari S, Delogu R, Cantalupo G, Marchioretto F, et al. Epileptic seizures of suspected autoimmune origin: a multicentre retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2020 Nov;91(11):1145–53. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2020-323841>
48. Amanat M, Salehi M, Rezaei N. A guideline for early diagnosis of autoimmune epilepsy based on clinical manifestations and common para-clinical tests. *Acta Medica Iranica*. 2018;56(6):419–20.
49. Luo L, Wei N, Wang J, Luo Y, Yang F, Xu Z. Diagnostic Value of Structural and Functional Neuroimaging in Autoimmune Epilepsy. *Contrast Media & Molecular Imaging* [Internet]. 2020 Dec 14;2020:1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cmml/2020/8894213/>
50. Li Y, Tymchuk S, Barry J, Muppidi S, Le S. Antibody Prevalence in Epilepsy before Surgery (APES) in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2021 Mar 19;62(3):720–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16820>
51. 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* [Internet]. 2017 Jul;58(7):1181–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13797>
52. Kambadja B, Marion H, Cousyn L, Mezouar N, Navarro V, Herlin B, et al. When should we test patients with epilepsy for autoimmune antibodies? Results from a French retrospective single center study. *Journal of Neurology* [Internet]. 2021 Nov 23; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00415-021-10894-y>

53. Levite M, Goldberg H. Autoimmune Epilepsy - Novel Multidisciplinary Analysis, Discoveries and Insights. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022 Jan 12;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.762743/full>
54. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, Serrano-Castro PJ. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure* [Internet]. 2018 Jul;59:72–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131118301420>
55. Husari KS, Cervenka MC. Ketogenic Diet Therapy for the Treatment of Post-encephalitic and Autoimmune-Associated Epilepsies. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2021 Jun 16;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.624202/full>
56. Culler GW, VanHaerents S. Immunologic Treatments of Seizures and Status Epilepticus. *Seminars in Neurology* [Internet]. 2020 Dec 11;40(06):708–18. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1719111>
57. Chen Y, Wang C, Xu F, Ming F, Zhang H. Efficacy and Tolerability of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Neurologic Diseases. *Clinical Therapeutics* [Internet]. 2019 Oct;41(10):2112–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291819303522>
58. Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2021 Oct 11;18(4):2397–418. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13311-021-01108-4>
59. Gaspard N. Putting a Band-Aid on a Broken Leg: Antiseizure Medications Are Inferior to Immune Therapies in Autoimmune

- Epilepsy. *Epilepsy Currents* [Internet]. 2019 Sep 22;19(5):302–4.
Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1535759719868690>
60. Feyissa AM, Lamb C, Pittock SJ, Gadoth A, McKeon A, Klein CJ, et al. Antiepileptic drug therapy in autoimmune epilepsy associated with antibodies targeting the leucine-rich glioma-inactivated protein 1. *Epilepsia Open* [Internet]. 2018 Sep;3(3):348–56. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12226>
61. Taniguchi G, Fuse H, Okamura Y, Mori H, Kondo S, Kasai K, et al. Improvement in anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy. *Epilepsy & Behavior Case Reports* [Internet]. 2018;10:96–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213323218300781>
62. Chen JH, Zhou XQ, Lu Q, Jin LR, Huang Y. New-Onset Geriatric Epilepsy in China. *Chinese Medical Journal* [Internet]. 2018 Dec 20;131(24):2915–20. Available from:
<https://journals.lww.com/00029330-201812200-00004>
63. Wesselingh R, Butzkueven H, Buzzard K, Tarlinton D, O'Brien TJ, Monif M. Seizures in autoimmune encephalitis: Kindling the fire. *Epilepsia* [Internet]. 2020 Jun 13;61(6):1033–44. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16515>
64. Feyissa AM, Mirro EA, Wabulya A, Tatum WO, Wilmer-Fierro KE, Won Shin H. Brain-responsive neurostimulation treatment in patients with GAD65 antibody-associated autoimmune mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open* [Internet]. 2020 Jun 14;5(2):307–13. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12395>

65. Mäkelä KM, Hietaharju A, Brander A, Peltola J. Clinical Management of Epilepsy With Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Positivity: The Interplay Between Immunotherapy and Anti-epileptic Drugs. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2018 Jul 13;9(JUL). Available from:
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00579/full>