

| | | |
|--|--|---|
| e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i> | Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com |  |
|--|--|---|

A literature review on autoimmune epilepsy: etiopathogenesis, diagnosis and treatment

Gabija Jasionytė¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background: autoimmune epilepsy is an increasingly recognized term describing an involvement of the immune system in the pathogenesis of seizures and as a mechanism for neuronal hyperexcitability and injury. This neurological disorder is characterized by the detection of neural antibodies in serum or spinal fluid as well as responsiveness to immunotherapy. While there have been advances in finding out the etiological mechanisms, the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy may prove to be difficult due to the complexity and variability of this illness.

Aim: to conduct a literature review on autoimmune epilepsy, focusing on its' etiopathogenesis, diagnosis, and treatment options.

Methods: a literature review was conducted on the PubMed database, using the keywords: „autoimmune epilepsy“, „autoimmune seizures“, „neural antibodies“, „autoimmune encephalitis“, „antiepileptic drugs“, „immunotherapy“. Articles published in the last 10 years in English were selected for the analysis.

Results: the etiopathogenesis of autoimmune epilepsy describes a link between seizures and several infectious or (auto)inflammatory pathways, leading to an inadequate immune response and the formation of neural antibodies. Diagnosing autoimmune epilepsy focuses on using a variety of methods, such as analysis of the cerebrospinal fluid, neuroimaging techniques, electroencephalograms, neural antibody detection methods. The treatment focuses on immunotherapy, as anticonvulsant drugs alone are most often not effective.

Conclusions: autoimmune epilepsy may have different causes and mechanisms. The seizures may be prolonged, debilitating, evolving to *status epilepticus*. Therefore, prompt diagnosis and initiation of adequate immunomodulating treatment are key in order to minimize the risk of disease progression, evolution and complications such as cognitive impairment.

Keywords: autoimmune epilepsy, autoimmune seizures, neural antibodies, autoimmune encephalitis, antiepileptic drugs, immunotherapy.

Autoimuninės epilepsijos literatūros apžvalga: etiopatogenezė, diagnostika ir gydymas

Gabija Jasionytė¹

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas: autoimuninė epilepsija yra vis dažniau naudojamas terminas, apibūdinantis imuninės sistemos dalyvavimą priepuolių patogenezėje pagal neuronų hiperekscitacijos ir pažeidimo mechanizmą. Šiam neurologiniam sutrikimui būdinga tai, kad serume ar smegenų skystyje aptinkama antikūnų prieš neuronų antigenus, o gydymui taikoma imunoterapija. Nors yra nustatyta eilė etiologinių ligos mechanizmų, autoimuninės epilepsijos diagnostika ir gydymas gali būti sudėtingi dėl šios ligos kompleksiskumo ir kintamumo.

Tikslas: atlikti autoimuninės epilepsijos literatūros apžvalgą, aptariant etiopatogenezę, diagnostiką ir gydymo galimybes.

Metodika: literatūros paieška atlikta „PubMed“ duomenų bazėje, naudojant raktažodžius: „autoimuninė epilepsija“, „autoimuniniai traukuliai“, „antikūnai prieš neuronų antigenus“, „autoimuninis encefalitas“, „antiepilepsiniai vaistai“, „imunoterapija“. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinktos temą atitinkančios publikacijos, paskelbtos per paskutinius 10 metų anglų kalba.

Rezultatai: autoimuninės epilepsijos etiopatogenezėje aprašomas ryšys tarp priepuolių ir infekcinių ar (auto)uždegiminių procesų, dėl kurių atsiranda neadekvatus imuninis atsakas, susidaro antikūnai prieš neuronų antigenus. Diagnozuojant autoimuninę epilepsiją daugiausia dėmesio skiriama kelių metodų deriniui, pavyzdžiui, smegenų skysčio analizei, vaizdiniais metodams, elektroencefalogramoms, antikūnų prieš neuronų antigenus nustatymo metodams. Gydant daugiausia dėmesio skiriama imunoterapijai, nes vien antiepilepsiniai vaistai dažniausiai nėra veiksmingi.

Išvada: autoimuninės epilepsijos priežastys ir patogenetiniai mechanizmai gali būti skirtingi. Priepuoliai gali būti ilgalaikiai, invalidizuojantys, pereinantys į *status epilepticus*. Todėl, siekiant sumažinti ligos progresavimo, ir komplikacijų, tokių kaip pažinimo funkcijų sutrikimas, riziką, labai svarbu greitai nustatyti diagnozę ir pradėti tinkamą imunomoduliuojantį gydymą.

Raktažodžiai: autoimuninė epilepsija, autoimuniniai traukuliai, antikūnai prieš neuronų antigenus, autoimuninis encefalitas, antiepilepsiniai vaistai, imunoterapija.

1. Įvadas

Epilepsija yra alinantis neurologinis sutrikimas, pasireiškiantis traukulių priepuoliais bei kognityvikos sutrikimais. Epilepsija serga ~50 mln. žmonių, iš kurių ~30 % serga nežinomos etiologijos epilepsija, o iš sergančiųjų, ~20-30 % simptomatika nėra kontroliuojama antiepilepsiniais vaistais (1). Sparčiai daugėjant encefalito, susijusio su antikūnais prieš neuronų baltymus (antigenus), atvejų, dažniau naudojamas ir „autoimuninės epilepsijos“ terminas, o autoimuninė epilepsijos etiologija buvo oficialiai įtraukta į epilepsijos etiologinę klasifikaciją (2). Autoimunei epilepsijai yra būdingas antikūnų prieš neuronų antigenus aptikimas, nurodantis imuninės sistemos sąlygotą neuronų pažeidimą. Dauguma autoantikūnų prieš neuronų paviršiaus antigenus, kurių identifiukuota apie 12, pasižymi stipriu poveikiu taikinių baltymams, dėl to atsiranda neuronų hiperekscitacija (epileptoforminis aktyvumas) ir sinapsinės funkcijos sutrikimas (1, 2). Remiantis kohortiniu tyrimu, autoantikūnai buvo nustatyti net 14 % epilepsija sergančių pacientų, ypač tiriamas antikūnų prieš neuronų antigenus vaidmuo sergant lėtine refrakterine epilepsija (3). Taip pat, tarp įvairių sisteminių autoimuninių susirgimų, tokių kaip sisteminė raudonoji vilkligė, Hashimoto tiroiditas, antifosfolipidinis sindromas, ir epilepsijos yra stebimas glaudus ryšys. Autoimuninė epilepsijos priežastis įtariama esant dažniems ar medikamentiniu gydymu prastai kontroliuojamiems priepuoliams ir bent vienam antikūnui prieš neuronų antigenus, esant uždegiminiams pokyčiams serume, smegenų skystyje ar vaizdiniuose tyrimuose (pvz. MRT) (1, 3). Svarbu paminėti, kad iki šiol Tarptautinės Lygos prieš Epilepsiją (angl. ILAE/International League Against

Epilepsy) gairėse nėra nubrėžtos ribos tarp traukulių dėl autoimuninių encefalitų ir autoimuninės epilepsijos, nors ir yra stebimi tam tikri skirtumai klinikoje, atsake į gydymą. Nors dauguma autoimuninių encefalitų kliniškai pasireiškia traukuliais, rizika epilepsijos išsivystymui yra nedidelė, nepaisant to kol kas moksliniuose tyrimuose šios dvi būklės neišskiriamos (4, 5). Taigi, daugumą autoimuninės epilepsijos atvejų sąlygoja autoimuninis limbinis encefalitas, kai limbinės srities uždegimas sukelia epilepsinius priepuolius, sąmonės netekimą, psichiatrinis simptomus. Plačiam autoimuninės epilepsijos spektrui taip pat priskiriami su karščiavimu susiję refrakteriniai epilepsijos priepuoliai, smegenų auto-uždegiminės ligos ir sisteminių autoimuninių ligų sukelta epilepsija (6).

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje „PubMed“. Paieškai naudoti raktažodžiai: „autoimuninė epilepsija“ (angl. autoimmune epilepsy“), „autoimuniniai traukuliai“ (angl. autoimmune seizures), „antikūnai prieš neuronų antigenus“ (angl. neural antibodies), „autoimuninis encefalitas“ (angl. autoimmune encephalitis), „antiepilepsiniai vaistai“ (angl. antiepileptic drugs), „imunoterapija“ (angl. immunotherapy). Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba ir publikuotos 2013-2023 metais. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 25-iais moksliniais straipsniais.

3. Rezultatai

3.1. Etiologija ir patogenezė

Pastaraisiais metais nustatytas ryšys tarp epilepsijos ir uždegiminių ar infekcinių galvos

smegenų ligų (pvz. Rasmuseno encefalito), onkologinių susirgimų, sisteminių uždegiminių ligų. Apie 20% suaugusiųjų, besigydančių nuo epilepsijos turi specifinių antikūnų prieš neuronų antigenus, siejamų su autoimunine epilepsija ar encefalopatija (2). Pirmą kartą pasireiškusiai ūmiai epilepsijai būdingi anti-LGI1 (leucino gausūs gliomos inaktyvuotieji-1) antikūnai ir anti-NMDA-R (N-metil-D-aspartato receptoriaus) IgG, o lėtinėms epilepsijoms yra būdingesni anti-GAD65 (glutamato dekarboksilazės) antikūnai. Specifinių antikūnų prieš neuronų antigenus aptikimas leido geriau suprasti autoimuninės epilepsijos etiopatogenezę (6, 7). Autoimuninę epilepsiją gali sukelti antikūnų, citokinų, B ir T limfocitų medijuojami imuniniai mechanizmai, kuriuos aktyvuoja tam tikri imunologiniai “trigeriai”, tokie kaip karščiavimas, infekcija, navikai, ANNA-1 autoantikūnai (antineuroninis branduolio antikūnas), ląstelių pažeidimas, kurio fone sukliamas nenormalus imuninis atsakas, pažeidžiami ir hiperekscituojami neuronai (5, 8). Tam tikri autoantikūnai, nukreipti į specifinius nervinių ląstelių paviršiaus baltymus, yra tiesiogiai patogeniški ir sukelia traukulius, bei veikia kitas elgesio funkcijas. Esant autoimuniniam komponentui, dažniau yra pažeidžiamos limbinė (smegenų migdolas, hipokampus, priekiniai gumburo branduoliai) bei temporalinė smegenų sritys (9). Autoantigenus galima skirstyti pagal jų vietą ląstelėje į ląstelės paviršiaus ar intraląstelinius epitopus. Kai kurie ląstelės paviršiaus antigenai turi tiesioginį patogeninį vaidmenį. LGI1 ir NMDA-R antikūnai veikia ekstraląstelinius epitopus. LGI1 IgG patogeninį efektą sukelia veikiant jonų kanalus (sutrikdomas kalcio patekimas į ląstelę). NMDA-R IgG jungiasi prie GluN1 subvieneto, inicijuojamas NMDA-R

kaupimas, dėl kurio prasideda neuronų disfunkcija. Antikūnai prieš intraląstelinius autoantigenus (ANNA-1/anti-Hu, anti-Yo) yra tarsi biomarkeriai, neuronų pažeidimą šiuo atveju sukelia CD8+ citotoksinių T limfocitų atsakas (7, 10). Viena pagrindinių autoimuninės epilepsijos priežasčių – Rasmuseno encefalitas (RE) – tai centrinės nervų sistemos autoimuninis sutrikimas, kurio metu stebima hemisferinis žievės uždegimas, o paciento serume randami antikūnai, nukreipti į glutamato receptorius GluR3. Rasmuseno encefalitu sergančių pacientų smegenų skystyje padidėja IgG, CD4+ T ląstelių, TNF α ir granzino B kiekis, nurodantys, kad progresuojant Rasmuseno encefalitui kinta CD4+ ir CD8+ T limfocitų patofiziologiniai mechanizmai. Ankstyvoje stadijoje vystosi citotoksiniai procesai, kurių aktyvumas progresuojant ligai mažėja (1, 2, 5). Gali būti aptinkamas ANNA-1/anti-Hu antikūnas, glaudžiai siejamas su smulkių ląstelių karcinoma, timoma, neuroblastoma. Pasireiškia neurologinė simptomatika, tokia kaip periferinė neuropatija, limbinis encefalitas, encefalomyelitas, o epilepsiniai priepuoliai ar *status epilepticus* gali pasireikšti ir nesant kitų limbinio encefalito apraiškų. Manoma, kad priepuolius sukelia T limfocitų reguliuojamas citotoksinių ląstelių pažeidimas temporalinėse ir ekstralimbiniuose galvos smegenų struktūrose. ANNA-1 seropozityvių pacientų, sergančių paraneoplastiniu encefalomyelitu, autopsijos tyrimai parodė uždegiminius infiltratus (vyravo CD4+ ląstelės), gliozę, mikroglijos mazgelius ir neuronofagiją (3, 5, 11). Anti-GAD65 taip pat dažnai aptinkamas autoimuninių traukulių atvejais, dažniau esant komorbidiskumui su 1 tipo cukriniu diabetu. Jei anti-GAD65 randamas pacientui nesergant cukriniu diabetu, jis yra dažniau susijęs su piktybiniu susirgimu,

sustingusio žmogaus sindromu, encefalomielitu. Tai yra intraneuroninis antigenas, tad tiesioginis patogeniškumas yra abejotinas, gali būti susijęs su T limfocitų medijuotu autoimunitetu (1, 3).

Nesenai nustatytos su K jonų kanalais susijusios mutacijos, kliniškai pasireiškiančios gerybine šeimine naujagimių epilepsija, su nikotino acetilcholino receptorių mutacija susijusi naktinė kaktinės skilties epilepsija, taip pat su Na jonų kanalais susijusi generalizuota epilepsija su febrilniais traukuliais, kurios leidžia įtarti, kad autoimuninis jonų kanalų “puolimas” gali būti epilepsinių traukulių priežastimi (1, 6). Aukšti GABAA (gama-aminobutano rūgšties) receptorių titrai smegenų skystyje yra susiję su sunkia encefalito su traukuliais forma, taip pat refraktoriniu *status epilepticus*. Antikūnai sukelia selektyvų sinapsinių GABAA receptorių sumažėjimą. Šis sutrikimas dažnai pasireiškia su kitomis GABAerginėmis ar autoimuninėmis ligomis (3).

Imunologinių epilepsijos mechanizmų įrodymas gali būti nagrinėjamas ir sergant kitomis sisteminėmis autoimuninėmis ligomis. Epilepsija dažniau pasireiškia sisteminė raudonąja vilklige sergantiems pacientams (10-20 % sergančiųjų patirs epilepsijos priepuolius), esant aukštiems antifosfolipidinių antikūnų titrams serume (4). Manoma, kad šie antikūnai lemia imuninės kilmės smegenų žievės pažeidimą. Kitų sisteminių autoimuninių ligų atveju (sarkoidozė, Hashimoto tiroiditas, vaskulitai) vyrauja tiesioginis neuronų pažeidimas dėl imuninių kompleksų kaupimosi, smegenų kraujagyslių pakitimų, perivaskulinių hemoragijų. Patoatogenezeje dalyvauja mikroglijos, NK ląstelės, citotoksiniai T limfocitai, chemokina. Sisteminė imuniniteto aktyvacija generuoja pro-uždegiminę būklę su pakitusia citokinų bei chemokinų sekrecija, dėl

kurio žemėja traukulių slenkstis – pakinta inhibuojančių ir aktyvuojančių neurotransmiterių ekspresija ir funkcija. Kitas patogenezės mechanizmas – kraujo-smegenų barjero disfunkcija, dėl to imuninės ląstelės tiesiogiai veikia neuronu bei glijos ląsteles (8, 12, 13).

3.2. Klinikinis pasireiškimas

Autoimuninė epilepsija dažniausiai pasireiškia gydymui refraktoriškais epilepsiniais traukuliais, neretai pacientui tai būna pirmasis priepuolių epizodas. Tai yra ūmaus, simptominio smegenų uždegimo manifestacija (12). Greta gali būti autoimuninei encefalitui būdingi simptomai ir požymiai, tokie kaip poūmis, progresuojantis kognityvinių funkcijų blogėjimas, psichiatriniai simptomai, autonominė disfunkcija, pokyčiai vaizdiniuose galvos smegenų tyrimuose. Taip pat gali būti virusinei infekcijai būdinga simptomatika, prodromas (7).

Prodromas

Prodromui yra būdingi tokie simptomai, kaip karščiavimas, galvos skausmas, svaigimas, nemiga ar viršutinių kvėpavimo takų infekcijos simptomatika. Taip pat gali vyrauti sisteminės autoimuninės ligos klinika – odos bei sąnarių pažeidimas, bėrimai, įvairių organų sistemų disfunkcijos požymiai (1).

Klinikinė eiga

Autoimuninės epilepsijos eiga gali būti ūmi ar poūmė. Dažniausiai klinikiniai simptomai greitai stiprėja nuo pradžios iki pabaigos per ūminį savaimę reaguojančių limfocitų brendimo laikotarpį. Virusinė infekcija, pavyzdžiui, virusinis encefalitas, paprastai stabilizuojasi dviejų savaičių laikotarpyje dėl antikūnų gamybos, o autoimuninė epilepsija, jei nėra gydoma imunoterapija, dažnai progresuoja į *status epilepticus*, kuris yra atsparus įprastai

naudojamiems antiepilepsiniams vaistams. Taip pat, autoimuninė epilepsija gali pasireikšti ūmiu pirmą kartą įvykusių *status epilepticus* epizodu (pavyzdžiui, angl. NORSE – new onset refractory *status epilepticus*), ši būklė turėtų būti staigiai gydoma imunoterapija. Kai kuriais autoimuninės epilepsijos atvejais pasireiškia savaiminė remisija, tačiau, esant tam tikriems trigeriams, būklė gali atsinaujinti net po kelerių metų (5, 10). Manoma, kad esant pralonguotam smegenų uždegimui, autoimuninė epilepsija gali tapti lėtine, negrįžtamai pakintant neuronų tinklams ir šiems pakitimams išliekant net praėjus uždegimui (12).

Autoimuninio encefalito komorbidiškumas

Autoimuninė epilepsija dažnai lydima tokių klinikinių simptomų, kaip sąmonės sutrikimas, įvairūs psichiatriniai simptomai (haliucinacijos, kludiesiai), atminties sutrikimas. Komorbidinių simptomų buvimas dažnai nurodo autoimuninio encefalito diagnozę, vyraujant GABAA, GAD, LGII autoantikūnams (1, 14).

Remiantis tik klinikiniais simptomais, sunku atskirti, su kuriuo antikūnu prieš neuronų antigenus bus asocijuoti epilepsiniai traukuliai (išskyrus LGII IgG būdingus faciobrachialinius distoninius traukulius). Dėl to atliekamas tiek serumo, tiek smegenų skysčio tyrimas, ieškant bendro antikūno (3, 4).

3.3. Diagnostika

Smegenų skysčio analizė

Smegenų skystis turėtų būti tiriamas ieškant pleocitozės, baltymo ar IgG koncentracijos padidėjimo, ar intratekaliai sintezuotų oligokloninių grandžių. Net apie 50% autoimuniniu limbinio encefalitu sergančių pacientų smegenų skystyje buvo aptikta leukocitų pleocitozė, o 75% tirtų mėginių buvo rasti oligoklonai (15). Kai kurie antikūnai

lengviau aptinkami smegenų skystyje – NMDA-R IgG, antikūnai prieš glijos baltymus. Taip pat, smegenų skystyje aptikus GAD65 IgG, būtų patvirtinama autoimuninė epilepsijos etiologija, o šio antikūno nedidelio titro aptikimas kraujo serume yra nespecifinis (7, 8, 16).

Vaizdiniai tyrimai

Iš vaizdinių tyrimų dažniausiai renkama atlikti galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą. Vaizdiniame tyrime stebimi pokyčiai smegenyse, ypač mezotemporalinėse skiltyse, tačiau, kartojantis epilepsiniams traukuliams, stebimi persistuojantys ar daugiažidininiai pokyčiai žievėje, požievinėje baltojoje medžiagoje ir pamatiniuose branduoliuose leidžia įtarti autoimuninį encefalitą. Ūminės ligos fazės metu stebimi hiperintensiniai signalai T2/FLAIR režimuose, įtraukiantys medialines temporalinių skilčių dalis, juostinį vingį (*gyrus cinguli*) ir salą (*insula*), tačiau gali būti pažeistos ir kitos smegenų struktūros – smegenų kamienas, smegenėlės, taip pat jau minėtieji pamato branduoliai, ekstralimbinė smegenų žievė. Hiperintensinis signalas nurodo demielinizaciją ar uždegiminį procesą (9, 17). Limbiniam encefalitui būdingi pokyčiai hipokampe – atliekant FDG-PET tyrimą stebimas padidėjęs metabolizmas hipokampo srityje (ūmioje ligos fazėje), nors MRT pokyčių gali ir nesimatyti (kartais vėlyvoje ligos stadijoje stebima bilateralinė hipokampo atrofija) (18). Didelė dalis pacientų, sergančių autoimunine epilepsija asocijuota su GAD65 antikūnais turi neproporcingą smegenų ir smegenėlių parenchimos atrofiją, neatitinkančią paciento amžiaus, taip pat T2 režime matomas hiperintensinis žievės ir požievio struktūrų signalas (16). Pacientai su GABAA receptoriumi asocijuota autoimunine epilepsija MRT tyrime turės daugiažidininis žievės ir požievio

hiperintensinius signalus. Smilkininė smegenų skiltis pažeidžiama esant LGII IgG, AMPA-R, GABA-B receptoriaus IgG, ANNA-1 IgG, Ma-2 IgG ir mGluR5. Dažniausiai vaizdiniuose tyrimuose stebimi pakitimai nėra specifiniai tam tikrai autoimuninės epilepsijos etiologijai, tačiau derinant klinikinius simptomus su pakitimais, matomais vaizduose, galima įtarti vieną ar kitą diagnozę. Atliekant tūrinę MRT analizę, stebimas dinaminis migdolo (*amygdala*) padidėjimas, kurį galima būtų laikyti ankstyvu autoimuninės epilepsijos radiologiniu biomarkeriu (7).

Elektroencefalografija

Elektroencefalografija (EEG) yra vienas svarbiausių tyrimų autoimuninės epilepsijos diagnostikoje bei gydymo efektyvumo stebėjime. Esant subklinikiniams traukuliams, subklinikiniam ar klinikiniam *status epilepticus*, atliekamas ilgalaikis EEG monitoravimas. Jei autoimuninė epilepsija pasireiškė dėl autoimuninio limbinio encefalito, pakitimų EEG gali ir nebūti, tačiau dažniausiai autoimuninės epilepsijos atveju stebimas lėtų bangų aktyvumas ar epileptiforminės iškvos iš temporalinių smegenų skilčių (15). Gali būti stebimi ir specifiniai pakitimai, pavyzdžiui, su NMDA antikūnais asocijuotam encefalitui būdingas ritmiškas beta bangų aktyvumas ant kiekvienos delta bangos - generalizuotas ritmiškas delta aktyvumas (20, 21).

Autoantikūnų titrai

Specifinio antikūno prieš neuronų antigenus titro aptikimas tiek kraujo serume, tiek smegenų skystyje, leidžia patvirtinti autoimuninės epilepsijos diagnozę, bei nurodo autoimuninę epilepsiją sukėlusią priežastį (leidžia diferencijuoti tarp autoimuninių encefalitų). Antikūnų aptikimas smegenų skystyje yra

jautresnis ir specifiškesnis metodas, dėl to yra taikomas dažniau (17).

3.4. Gydymas

Autoimuninės epilepsijos gydymas yra orientuotas į etiologiją – ar yra autoimuninio encefalito diagnozė, sisteminė autoimuninė (jungiamojo audinio) liga. Taip pat vertinama ligos fazė – ūmios autoimuninės epilepsijos fazės metu galima mąstyti apie antiepilepsinio vaisto skyrimą kartu su imunoterapija. Naudojant antiepilepsinius vaistus monoterapijoje, traukulių kontrolė pasiekama tik 15% pacientų. Taip pat, kai kurie antiepilepsiniai vaistai šiuo atveju yra veiksmingesni, išskiriant natrio kanalų blokatorius, tokius kaip karbamazepiną, o levetiracetamas autoimuninės epilepsijos atveju yra mažiau efektyvus. Naudojant natrio kanalų blokatorius yra svarbu tai, kad esant autoimuneinei traukulių etiologijai, tarp pacientų yra būdingesnės hiperjautrumo reakcijos bei hiponatremija (22, 23).

Ankstyva diagnozė ir skubi imunoterapijos ar ligą modifikuojančio gydymo pradžia gali sumažinti smegenų pažeidimo mastą ir neurologinę negalią. Imunoterapinis gydymas yra skirstomas į pirmos eilės gydymą (esant ūmiai fazei) ir antros eilės gydymą (esant palaikomajai fazei). Pirmos eilės gydymas yra intraveniniai steroidai (pvz. aukštų dozių intraveninis metilprednizolonas), intraveninis imunoglobulinas (IVIG) bei plazmaferezijų kursas. Autoimuniniu encefalitu sergantys pacientai į imunomoduliuojantį gydymą atsako lėtai, tai gali būti paaiškinama intratekalinė antikūnų sinteze, asocijuotu ląstelių imuniniu atsaku ir uždelstu CNS atsistatymu. Skiriant steroidus, pradinė intraveninio metilprednizolono dozė yra 1 g dienai, 3-5 dienas, palai-

komajam gydymui skiriama 60-80 mg peroraliai, dozė mažinama pagal schemą. Gydymo kursas intraveniniais steroidais ar intraveniniu imunoglobulinu trunka 6-12 savaičių (4, 23). Plazmaferozės taikomos 10-14 dienų, kas antrą dieną, jų metu pašalinami imunoglobulinai, imuniniai kompleksai, komplemento baltymai. Esant refrakterinei autoimuninei epilepsijai ar kaip antros eilės gydymas (palaikomasis gydymas atkryčio prevencijai) yra naudojamas rituksimabas – B limfocitus moduliuojantis antikūnas, ciklofosfamidai – alkilintys agentai, pasižymintys citotoksinėmis savybėmis prieš T limfocitus, mikofenolatas, azatioprinai, tocilizumabas. Antros eilės/palaikomąjį gydymą padeda pasirinkti įtariamas imuninis ligos mechanizmas. Antikūnai prieš intraląstelinis antigenus (anti-Hu IgG), manoma, yra medijuojami T limfocitų, dėl to yra pasirenkamas platesnio spektro imunosupresinis gydymas ciklofosfamidu ar mikofenolatu. Kiti antikūnai atakuoja ląstelių paviršiaus antigenus (NMDA-R IgG), dėl to labiau tinkamas yra B limfocitus moduliuojantis gydymas, mažinantis antikūnų gamybą, pvz. rituksimabas. Palaikomios imunosupresijos trukmė dar nėra iki galo išaiškinta, manoma, kad imunoterapijos nutraukimą galima būtų svarstyti po 2 metų gydymo, jei jo metu pacientui nebuvo atkryčio (1-4, 23). Gydant autoimuninę epilepsiją, šalia imunosupresinio gydymo reikėtų skirti ir antiepilepsinį vaistą. Gydant tik antiepilepsiniu vaistu, gydymo efektyvumas yra tik 10,7 %, dėl to antiepilepsiniai vaistai yra kombinuojami su imunosupresine terapija. Nepaisant to, pačioje ligos pradžioje ar pabaigoje, antiepilepsiniai vaistai gali būti efektyvūs ir monoterapijoje (24). Autoimuninės epilepsijos gydymas turėtų būti pasirenkamas atsižvelgiant į klinikinės eigos

sunkumą. Esant greitai ligos progresijai, refrakteriniams atvejams, derėtų pasirinkti agresyvesnę imunoterapiją kombinuojant pirmos ir antros eilės gydymą. Kai kurie pacientai gali turėti ir gerybinės eigos autoimuninę epilepsiją, kurios gydymui pakaktų antiepilepsinių vaistų ir trumpo gydymo imunoterapija. Taip pat svarbu gydyti kitas autoimuninės epilepsijos priežastis – onkologinę ligą, sisteminę autoimuninę ligą (25).

3.5. Prognozė

Dauguma pacientų, sergančių autoimune epilepsija, atsako į pirmos ar antros eilės gydymą, stebimas būklės gerėjimas, epilepsijos simptomatika redukuojasi. Laikantis gydymo režimo, dauguma pacientų atkryčio nepatiria. Nepaisant to, kai sutrikęs imuninis atsakas yra medijuojamas T limfocitų, pvz. autoimuniniai traukuliai sergant Rasmuseno encefalitu, esant GAD-65 antikūnams prieš neuronų antigenus, atsakas į imunoterapiją gali būti nepakankamas, tokiais atvejais gali prireikti ir operacinio gydymo atliekant hemisferektomiją ilgalaikiai traukulių kontrolei užtikrinti (12).

4. Išvados

Esant neaiškios kilmės epilepsiniam traukuliam, būtina pagalvoti apie autoimuninės epilepsijos diagnozę. Svarbu atsižvelgti į greta traukulių esančią simptomatiką, bei identifikuoti antikūną prieš neurono antigeną. Ankstyva diagnostika, tinkamas gydymas gali žymiai pagerinti pacientų gyvenimo kokybę, ligos eigą, padeda išvengti komplikacijų. Nors gydymo efektyvumas priklauso nuo identifikuoto antikūno, daugeliui pacientų gydymas yra veiksmingas, o tolimesnė prognozė – gera.

Literatūros šaltiniai:

1. Levite, Mia, and Hadassa Goldberg. 'Autoimmune Epilepsy - Novel Multidisciplinary Analysis, Discoveries and Insights'. *Frontiers in Immunology* 12 (12 January 2022): 762743.
2. Geis, Christian, Jesus Planagumà, Mar Carreño, Francesc Graus, and Josep Dalmau. 'Autoimmune Seizures and Epilepsy'. *The Journal of Clinical Investigation* 129, no. 3 (4 February 2019): 926–40.
3. Greco, Antonio, Maria Ida Rizzo, Armando De Virgilio, Michela Conte, Andrea Gallo, Giuseppe Attanasio, Giovanni Ruoppolo, and Marco de Vincentiis. 'Autoimmune Epilepsy'. *Autoimmunity Reviews* 15, no. 3 (1 March 2016): 221–25.
4. Flammer, Julia, Tradite Neziraj, Stephan Rüegg, and Anne-Katrin Pröbstel. 'Immune Mechanisms in Epileptogenesis: Update on Diagnosis and Treatment of Autoimmune Epilepsy Syndromes'. *Drugs* 83, no. 2 (2023): 135–58.
5. Jang, Yoonhyuk, Dong Wook Kim, Kwang Ik Yang, Jung-Ick Byun, Jong-Geun Seo, Young Joo No, Kyung Wook Kang, et al. 'Clinical Approach to Autoimmune Epilepsy'. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 16, no. 4 (October 2020): 519–29.
6. Britton, Jeffrey. 'Autoimmune Epilepsy'. *Handbook of Clinical Neurology* 133 (2016): 219–45.
7. Husari, Khalil S., and Divyanshu Dubey. 'Autoimmune Epilepsy'. *Neurotherapeutics* 16, no. 3 (July 2019): 685–702.
8. Yeshokumar, Anusha K., and Carlos A. Pardo. 'Autoimmune Epilepsies'. *Seminars in Pediatric Neurology* 24, no. 3 (1 August 2017): 161–67.
9. Matricardi, Sara, Sara Casciato, Silvia Bozzetti, Sara Mariotto, Andrea Stabile, Elena Freri, Francesco Deleo, et al. 'Epileptic Phenotypes in Autoimmune Encephalitis: From Acute Symptomatic Seizures to Autoimmune-Associated Epilepsy'. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 93, no. 11 (1 November 2022): 1194–1201.
10. Gillinder, Lisa, and Jeffrey Britton. 'Autoimmune-Associated Seizures'. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 28, no. 2 (April 2022): 363.
11. Toledano, Michel, and Sean J. Pittock. 'Autoimmune Epilepsy'. *Seminars in Neurology* 35, no. 3 (June 2015): 245–58.
12. Spatola, M., and J. Dalmau. 'Seizures and Risk of Epilepsy in Autoimmune and Other Inflammatory Encephalitis'. *Current Opinion in Neurology* 30, no. 3 (June 2017): 345–53.
13. Levite, Mia, and Hadassa Goldberg. 'Autoimmune Epilepsy - Novel Multidisciplinary Analysis, Discoveries and Insights'. *Frontiers in Immunology* 12 (12 January 2022): 762743.
14. Chen, Lu, Lin Zhu, Di Lu, Shujuan Dai, Yanbing Han, Zhe Wu, Puying Xu, Lvhua Chang, and Qian Wu. 'Association between Autoimmune Encephalitis and Epilepsy: Systematic Review and Meta-Analysis'. *Seizure* 91 (October 2021): 346–59.
15. Budhram, Adrian, Andrew Leung, Michael W. Nicolle, and Jorge G. Burneo. 'Diagnosing Autoimmune Limbic Encephalitis'. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 191, no. 19 (13 May 2019): E529–34.
16. Dade, Maëlle, Giulia Berzero, Cristina Izquierdo, Marine Giry, Marion Benazra, Jean-Yves Delattre, Dimitri Psimaras, and Agusti Alentorn. 'Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies'. *International Journal of Molecular Sciences* 21, no. 10 (24 May 2020): 3701.

17. Liang, Conan, Eleanor Chu, Edward Kuoy, and Jennifer E. Soun. 'Autoimmune-Mediated Encephalitis and Mimics: A Neuroimaging Review'. *Journal of Neuroimaging* 33, no. 1 (2023): 19–34.
18. Falip, Mercè, Sònia Jaraba, Laura Rodríguez-Bel, Sara Castañer, Jaume Mora, Pablo Arroyo, Júlia Miro, et al. 'Seizures and Epilepsy of Autoimmune Origin: A Long-Term Prospective Study'. *Seizure* 81 (1 October 2020): 157–65.
19. Guerin, Julie, Robert E. Watson, Carrie M. Carr, Greta B. Liebo, and Amy L. Kotsenas. 'Autoimmune Epilepsy: Findings on MRI and FDG-PET'. *The British Journal of Radiology* 92, no. 1093 (January 2019): 20170869.
20. Moise, Anna-Marieta, Ioannis Karakis, Aline Herlopian, Monica Dhakar, Lawrence J. Hirsch, George Cotsonis, Suzette LaRoche, Christian M. Cabrera Kang, Brandon Westover, and Andres Rodriguez. 'Continuous EEG Findings in Autoimmune Encephalitis'. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 38, no. 2 (1 March 2021): 124–29.
21. Rayi, Appaji, and Kesava Mandalaneni. 'Encephalopathic EEG Patterns'. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
22. Hirsch, Lawrence J., Nicolas Gaspard, Andreas van Baalen, Rima Nabbout, Sophie Demeret, Tobias Loddenkemper, Vincent Navarro, et al. 'Proposed Consensus Definitions for New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE), Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES), and Related Conditions'. *Epilepsia* 59, no. 4 (April 2018): 739–44.
23. Steriade, Claude, Jeffrey Britton, Russell C. Dale, Avi Gadoth, Sarosh R. Irani, Jenny Linnoila, Andrew McKeon, Xiao-Qiu Shao, Viviana Venegas, and Christian G. Bien. 'Acute Symptomatic Seizures Secondary to Autoimmune Encephalitis and Autoimmune-Associated Epilepsy: Conceptual Definitions'. *Epilepsia* 61, no. 7 (July 2020): 1341–51.
24. Cabezudo-García, Pablo, Natalia Mena-Vázquez, Macarena Villagrán-García, and Pedro J. Serrano-Castro. 'Efficacy of Antiepileptic Drugs in Autoimmune Epilepsy: A Systematic Review'. *Seizure* 59 (1 July 2018): 72–76.
25. Gaspard N. Autoimmune Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2016 Feb;22 (1 Epilepsy):227–45.