

## Επιληψία και ανοσοποιητικό σύστημα. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Γκαμπέτα Αναστασία <sup>1</sup>, Καλαμίτσου Σεραφεία <sup>2</sup>, Ζαφειρίου Δημήτριος <sup>3</sup>, Παύλου Ευάγγελος <sup>1</sup>.

1: Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη.

2: Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Γιαννιτών.

3: Α' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη.

### Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια η θεωρία συμμετοχής του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια των διάφορων επιληπτικών συνδρόμων κερδίζει συνεχώς έδαφος. Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι υπάρχει μεγάλος αριθμός ασθενών με επιληψία οι οποίοι δεν απαντούν στη θεραπεία με τα γνωστά αντιεπιληπτικά φάρμακα, καθώς και από το γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις φαρμακοανθεκτικής επιληψίας οι ασθενείς παρουσιάζουν ικανοποιητική ρύθμιση των κρίσεων μετά τη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων. Στο παρόν άρθρο θα παρουσιαστούν εν συντομία οι σπουδαιότερες μελέτες που υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία. Επιπλέον θα συζητηθεί και η επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον ανοσολογικό μηχανισμό, καθώς και η αποτελεσματικότητα των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων.

**Λέξεις κλειδιά:** επιληψία, ανοσοποιητικό, αντιεπιληπτικά, ανοσοτροποποιητικά.

## Immunological aspects of epilepsy. A review of the literature.

Gkampeta Anastasia <sup>1</sup>, Kalamitsou Serafia <sup>2</sup>, Zafiriou Dimitrios <sup>3</sup>

1: 2<sup>nd</sup> Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, 'AHEPA' General Hospital, Thessaloniki.

2: Department of Pediatrics, General Hospital of Giannitsa.

3: 1<sup>st</sup> Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokratio General Hospital, Thessaloniki.

### Abstract

In recent years, the concept of an immunological background of some types of epilepsy has been gaining an increasing number of supporters. This is implied by the fact that there are a large number of epileptic patients with drug-resistance and also in many cases of drug-resistant epilepsy there is a considerable reduction in seizure frequency with immunomodulatory treatment. The following article is a briefly review of the most significant studies that support this theory. We also discuss the immunological abnormalities found in patients receiving atiepileptic therapy and the efficacy of immunomodulatory treatment.

**Key words:** epilepsy, immunology, anticonvulsants, immunomodulators.

### Εισαγωγή

Η επιληψία αποτελεί κοινό πρόβλημα της παιδικής ηλικίας. Με τον όρο επιληψία χαρακτηρίζουμε μια ομάδα παθολογικών καταστάσεων που εκδηλώνεται με τους χρόνιους υποτροπιάζοντες σπασμούς, οι οποίοι εκδηλώνονται με κινητικές, αισθητικές διαταραχές ή διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος με ή χωρίς απώλεια συνείδησης. Η έναρξή τους σε περισσότερο από 50% των περι-

πτώσεων συμβαίνει στην παιδική ηλικία και το ποσοστό νοσηρότητας ανέρχεται σε 0,7-1% <sup>1</sup>. Ανάλογα με την αιτιολογία, η επιληψία κατηγοριοποιείται σε ιδιοπαθή (αγνώστου αιτιολογίας), συμπτωματική (με υποκείμενη εγκεφαλική νόσο) και κρυπτογενή (υπάρχει αιτιολογικός παράγων αλλά παραμένει άγνωστος). Γενικά η επιληψία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος για την εκδήλωση της οποίας αλληλεπιδρούν περιβαλλοντικοί παράγοντες σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα <sup>2</sup>.

Είναι γνωστό ότι οι σπασμοί είναι η κλινική εκδήλωση της ανώμαλης και υπερβολικής ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, η οποία είναι αποτέλεσμα ανισορροπίας στα διεγερτικά και ανασταλτικά ερεθίσματα των νευρικών κυττάρων. Σε αυτή τη γνώση στηρίζεται και η δράση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων<sup>3</sup>. Ωστόσο, υπάρχει ένα ποσοστό 20-40% των ασθενών με επιληψία οι οποίοι δεν απαντούν στη θεραπεία με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ύπαρξη ασθενών με κρυπτογενή επιληψία έθεσε την υποψία για την πιθανότητα ύπαρξης και άλλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών σε ασθενείς με επιληψία. Το ενδιαφέρον έχει στραφεί ιδιαίτερα στη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στη διαδικασία της επιληπτογένεσης.

Την πιθανότητα συμμετοχής του ανοσοποιητικού μηχανισμού στην παθογένεια των επιληπτικών σπασμών μελέτησε πρώτος ο Walker το 1969<sup>4</sup>. Αργότερα, το 1976 οι Ettlinger και Lowrie πρότειναν την υπόθεση ότι οι διαταραχές στη διεγερσιμότητα των νευρώνων σε ασθενείς με επιληψία ίσως είναι το αποτέλεσμα της απάντησης του ανοσοποιητικού μηχανισμού είτε σε κάποιον λοιμογόνο παράγοντα είτε σε αυτοαντιγόνα τα οποία προέρχονται από καταστροφή ιστών του ίδιου του οργανισμού<sup>5</sup>. Ακολούθησαν πολλές μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραμάτωση οι οποίες συνδέουν διάφορα επιληπτικά σύνδρομα με διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, χωρίς ωστόσο να έχει βρεθεί ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στις σπουδαιότερες μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν τη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια των επιληπτικών σπασμών.

### Ανοσοσφαιρίνες (Immunoglobulins)

Ήδη από τις αρχές του 1970 οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με επιληψία εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα ανοσοσφαιρινών IgA στον ορό, είτε αυτοί λάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή είτε όχι<sup>6</sup>. Οι μελέτες αυτές όμως υστερούσαν στο γεγονός ότι το δείγμα των ασθενών δεν ήταν κατηγοριοποιημένο ανάλογα με το είδος του επιληπτικού συνδρόμου. Η πρώτη αναφορά χαμηλών επιπέδων ανοσοσφαιρινών IgA στον ορό ασθενών υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά έγινε το 1971 από τους Sorrell και συνεργάτες. Αρχικά ενοχοποιήθηκε η φαινυτοΐνη, ενώ μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ότι και άλλα αντιεπιληπτικά (βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, κλιναζεπάμη) έχουν παρόμοια δράση<sup>7,8</sup>.

Το 1988 οι Eeg-Olofsson και συνεργάτες παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με εστιακή επιληψία εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές IgA στον ορό συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι συγγενείς των ασθενών αυτών εμφάνιζαν χαμηλά επίπεδα IgM<sup>9</sup>. Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και οι Andermann και συνεργάτες το 1991 όταν μελέτησαν τα επίπεδα

ανοσοσφαιρινών IgA στον ορό 7 ασθενών με σύνδρομο Rasmussen και των συγγενών τους<sup>10</sup>. Ωστόσο, καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν μπορούσε να εξηγήσει αν η μείωση των επιπέδων IgA ήταν προδιαθεσικός παράγων για εκδήλωση κάποιου επιληπτικού συνδρόμου ή ήταν απλά ένα αποτέλεσμα των σπασμών.

Το 2001 οι Caksen και συνεργάτες μελέτησαν τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών IgA, ολικής IgG, IgM, IgE, IgG1, IgG2, IgG3 και IgG4 σε 34 παιδιά με πυρετικούς σπασμούς σε σύγκριση με ομάδα υγιών μαρτύρων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών (κυρίως των IgG2 και IgG4) ήταν χαμηλότερα στην ομάδα των παιδιών με πυρετικούς σπασμούς, γεγονός που θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί για την παθογένεια των πυρετικών σπασμών ή να συσχετισθεί απλά με την αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων στα παιδιά αυτά<sup>11</sup>.

Από τις πιο πρόσφατες μελέτες σε παρόμοια συμπεράσματα, όσον αφορά τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών, καταλήγει και αυτή των Terezinha και συνεργατών το 2003 σε παιδιά με σύνδρομο West (WS) και Lennox-Gastaut (LGS). Στα παιδιά αυτά παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές IgA στον ορό, καθώς και μια γενικότερη διαταραχή στου ανοσοποιητικού συστήματος την οποία θα αναφέρουμε παρακάτω εκτενέστερα<sup>12</sup>.

### Αντισώματα

Τα πρώτα αντισώματα που συσχετίστηκαν με κάποιο επιληπτικό σύνδρομο είναι τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων τύπου 3 του γλουταμικού οξέος (Glutamate Receptor type 3-GluR3). Η πρώτη αναφορά ανεύρεσης των αντισωμάτων αυτών σε ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen έγινε από τους Rogers και συνεργάτες το 1994, ενώ το 2002 οι Montegazza και συνεργάτες διαπίστωσαν την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι GluR3 τόσο σε ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen όσο και σε ασθενείς με εστιακή και ασθενείς με γενικευμένη επιληψία<sup>13,14</sup>. Ο ρόλος των υποδοχέων GluR3 στην παθογένεια της επιληψίας μελετήθηκε εκτενέστερα το 2008 από τους Steenland και συνεργάτες<sup>15</sup>. Βέβαια, ένα σημαντικό ερώτημα σε αυτήν την υπόθεση είναι ο μηχανισμός με τον οποίον τα αντισώματα αυτά εμπλέκονται στην απόπτωση των νευρικών κυττάρων. Με αυτό το ερώτημα είχαν ασχοληθεί οι He και συνεργάτες το 1998 οι οποίοι εμβολιάζοντας μια ομάδα ποντικών με πρωτεϊνικό διάλυμα υποδοχέων GluR3 διαπίστωσαν ότι η υπό μελέτη ομάδα των ποντικών ανέπτυξε ένα σύνδρομο με παρόμοια συμπτωματολογία με το σύνδρομο Rasmussen (εμφάνισαν δηλαδή κλινικά σπασμούς και παθολογοανατομικά στοιχεία εγκεφαλίτιδας με ταυτόχρονη εμφάνιση αντισωμάτων έναντι των GluR3) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αντισώματα έναντι των GluR3 διερχόμενα τον αιματοεγκεφαλικό

φραγμό προκαλούν τον κυτταρικό θάνατο των νευρικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος<sup>16</sup>.

Όσον αφορά το σύνδρομο Rasmussen, πρόκειται για μια σπάνια φλεγμονή του εγκεφαλικού παρεγχύματος η οποία παθολογοανατομικά χαρακτηρίζεται από την διάχυτη παρουσία των T-λεμφοκυττάρων. Πρόκειται δηλαδή για μία χρόνια εγκεφαλίτιδα η οποία οφείλεται σε ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού. Τυπικά, τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται την πρώτη δεκαετία της ζωής και αφορούν επιληπτικές κρίσεις (συνήθως φαρμακοανθεκτικές) και προοδευτική έκπτωση των κινητικών και νοητικών λειτουργιών του προσβεβλημένου τμήματος του εγκεφαλικού παρεγχύματος<sup>10,13</sup>.

Το 1996 οι Bartolomei και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν την παρουσία των αντισωμάτων έναντι των γαγγλιοσιδών GM1 (anti-GM1) στον ορό ασθενών με επιληψία<sup>17</sup>. Ήδη από το 1976 είχε αποδειχθεί ότι η παρουσία των anti-GM1 αντισωμάτων σχετίζεται με επιληπτικούς σπασμούς<sup>18</sup>. Ακολούθησαν και άλλες μελέτες που καταλήγουν στο ίδιο συμπέρασμα, οι οποίες όμως αφορούσαν όλες πειραματόζωα. Η πρώτη μελέτη σε ανθρώπους έγινε από τους Bartolomei και συνεργάτες οι οποίοι μελέτησαν 64 ασθενείς με διάφορα επιληπτικά σύνδρομα. Σε 4 ασθενείς ανιχνεύτηκαν anti-GM1 αντισώματα. Και οι 4 αυτοί ασθενείς εμφάνιζαν εστιακές κρίσεις με δευτερογενή γενίκευση, φαρμακοανθεκτικότητα στην χορηγούμενη αντιεπιληπτική αγωγή και ψυχιατρικές διαταραχές. Τα αποτελέσματα αυτά δίνουν ισχυρές ενδείξεις ότι πρόκειται για μια ομάδα ασθενών με πιθανά κοινή αιτιοπαθογένεια.

Έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες ότι οι ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη ήλυκο (ΣΕΛ) παρουσιάζουν συχνότερα επιληψία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό<sup>19,20,21,22</sup>. Το γεγονός αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι η εμφάνιση σπασμών ίσως να οφείλεται στην ύπαρξη κάποιων από τα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται σε ασθενείς με ΣΕΛ. Το 2004 οι Appenzeller και συνεργάτες μελέτησαν 519 ασθενείς με ΣΕΛ και διαπίστωσαν ότι κατά την διάρκεια παρακολούθησής τους, που ήταν για τέσσερα έως επτά χρόνια, το 11,6% αυτών εμφάνισε επιληψία, γεγονός που συσχετίστηκε με την ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (antiphospholipid antibodies-aPL) και κυρίως των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (anticardiolipin antibodies-aCL)<sup>23</sup>. Στο ίδιο συμπέρασμα είχαν καταλήξει και προγενέστερες μελέτες οι οποίες συνδέουν την εμφάνιση επιληψίας σε ασθενείς με ΣΕΛ με την ύπαρξη των aCL αντισωμάτων<sup>24,25</sup>. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν ανιχνευτεί και σε παιδιά με εστιακά επιληπτικά σύνδρομα και καλοήθεις βρεφικούς σπασμούς<sup>26,27,28</sup>. Εκτός από τα αντιφωσφολιπιδικά, και άλλα αντισώματα που ανιχνεύονται στον ορό ασθενών με ΣΕΛ έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση σπασμών στους ασθενείς αυτούς. Δύο αντιπροσωπευτικές μελέτες που συσχετίζουν την εμφάνιση σπασμών με την ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (antinuclear antibodies-ANA) και αντισωμάτων έναντι της διπλής έλικας DNA (anti-dsDNA) είναι αυτές των Verrot και συνεργατών καθώς και των Ganor και συνεργατών<sup>28,29</sup>.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και μελέτες Ιταλών ερευνητών οι οποίες συσχετίζουν την ανίχνευση αντιγλιανδινικών αντισωμάτων με την εμφάνιση επιληψίας, σε παιδιά με κοιλιόκακη, είτε αυτά παρουσίαζαν συμπτώματα της νόσου είτε όχι<sup>30,31</sup>.

Τέλος, μια άλλη κατηγορία αντισωμάτων που ενοχοποιήθηκαν για την εμφάνιση επιληπτικών σπασμών είναι τα αντισώματα έναντι της δεκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (glutamic acid decarboxylase-GAD), ένζυμο υπεύθυνο για την παραγωγή του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, κύριο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αρχικά οι Peltola και συνεργάτες το 2000 και αργότερα οι McKnight και συνεργάτες το 2005 διαπίστωσαν υψηλά επίπεδα anti-GAD αντισωμάτων στον ορό ασθενών με φαρμακοανθεκτική επιληψία<sup>32,33</sup>.

### Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Human Leukocyte Antigens-HLA)

Οι πρώτες μελέτες το 1988 από τους Eeg-Olofson και συνεργάτες σε ασθενείς με εστιακή επιληψία κροταφικού λοβού και τους συγγενείς τους δεν βρήκαν καμία συσχέτιση με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA<sup>9</sup>. Αντιθέτως οι Hrachony και συνεργάτες σε μελέτη που έγινε το 1988 και αφορούσε ασθενείς με βρεφικούς σπασμούς και ψαρρυθμικό διάγραμμα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση των μορίων DRw52 του συστήματος HLA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου<sup>34</sup>. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν οι Van Engelen και συνεργάτες το 1994 οι οποίοι βρήκαν μεγαλύτερη έκφραση των DR5 αντιγόνων του συστήματος HLA σε 12 ασθενείς με κρυπτογενές σύνδρομο Lennox-Gastaut<sup>35</sup>. Ήδη από το 1993 ο Aarli, μελετώντας τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών IgA στον ορό ασθενών με ΣΕΛ οι οποίοι ανέπτυξαν επιληψία, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών IgA ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς που βρίσκονταν υπό αγωγή με φαινυτοΐνη. Επιπλέον παρατήρησε ότι στους ασθενείς που έφεραν τα αλληλία HLA-A2 τα επίπεδα των IgA επανήλθαν εντός φυσιολογικών ορίων όταν οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με φαινυτοΐνη, σε αντίθεση με τους ασθενείς που έφεραν τα αλληλία HLA-A1, B8 και οι οποίοι συνέχισαν να έχουν χαμηλά επίπεδα IgA ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας<sup>36</sup>. Αργότερα το 2002 οι Ozkara και συνεργάτες ενίσχυσαν την υπόθεση ότι το σύστημα αντιγό-

των HLA σχετίζεται με την ανάπτυξη επιληψίας όταν παρατήρησαν ότι ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού και συνοδό σκλήρυνση ιπποκάμπου έφεραν συχνότερα τα αλληλίου HLA-DQ2, -DR4 και -DR7<sup>37</sup>.

### **T-λεμφοκύτταρα και B-λεμφοκύτταρα**

Ήδη από το 1985 οι Eeg-Olofsson και συνεργάτες σε μελέτες που διεξήγαγαν σε 50 επιληπτικούς ασθενείς με γενικευμένες τονικοκλονικές ή εστιακές με δευτερογενή γενίκευση κρίσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα T4 (βοηθητικών) λεμφοκυττάρων στον ορό και υψηλότερα επίπεδα T8 (κατασταλτικών) λεμφοκυττάρων με χαμηλή δείκτη T4/T8 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου<sup>38</sup>. Στα ίδια συμπεράσματα όσον αφορά τον αριθμό των T4 και T8 και τον δείκτη T4/T8 κατέληξαν λίγο αργότερα το 1988 οι Eeg-Olofsson και συνεργάτες όταν μελέτησαν το ανοσολογικό προφίλ 24 ασθενών με εστιακή επιληψία, κυρίως του κροταφικού λοβού<sup>9</sup>. Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και οι Bostantjoroulou και συνεργάτες το 1994<sup>39</sup>.

Το 2002 οι Bien και συνεργάτες μελετώντας 11 ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν στον ορό υψηλές τιμές CD3(+) και CD8(+) T-λεμφοκυττάρων τα οποία είχαν κυτταροτοξική δράση έναντι των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και ενοχοποιήθηκαν για τον κυτταρικό θάνατο των νευρώνων στους ασθενείς αυτούς<sup>40</sup>. Με τη δράση των B-λεμφοκυττάρων στα κύτταρα του εγκεφάλου ασθενών με σύνδρομο Rasmussen ασχολήθηκαν το 2002 και οι Baranzini και συνεργάτες<sup>41</sup>.

### **Αντιεπιληπτική αγωγή και ανοσολογικός μηχανισμός**

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να εκτιμήσουν την επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον ανοσολογικό μηχανισμό, χωρίς όμως να υπάρχει κάποιο ξεκάθαρο αποτέλεσμα μέχρι σήμερα. Πολλοί ωστόσο ερευνητές συμφωνούν στο ότι η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη και το βαλπροϊκό οξύ έχουν ανοσοκατασταλτική δράση με αποτέλεσμα να προκαλούν μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και πτώση του δείκτη CD4/CD8. Επιπλέον, τα τρία αυτά αντιεπιληπτικά φάρμακα προκαλούν μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων T-λεμφοκυττάρων καθώς και των επιπέδων της ανοσοσφαιρίνης IgA στον ορό των ασθενών που λαμβάνουν αντιεπιληπτική αγωγή<sup>42</sup>. Πολύ λιγότερα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά την επίδραση της φαινοβαρβιτάλης στον ανοσολογικό μηχανισμό. Σύμφωνα με μελέτη των Garzon και συνεργατών το 1986 οι ασθενείς που ήταν υπό αγωγή με φαινοβαρβιτάλη εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα γ-σφαιρίνων στον ορό και χαμηλότερα

επίπεδα ανοσοσφαιρίνης IgA συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου<sup>43</sup>. Όσον αφορά τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα οι υπάρχουσες μελέτες είναι ελάχιστες και αφορούν κυρίως πειραματόζωα.

### **Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες στη θεραπεία της επιληψίας**

Υπέρ της συμμετοχής του ανοσολογικού μηχανισμού στην παθογένεια της επιληψίας είναι το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία παρουσιάζουν βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά την έναρξη ανοσοτροποποιητικής θεραπείας, η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (Adrenocorticotrophic Hormone-ACTH), κορτικοστεροειδών, ιντερφερόνης-α, ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης (IVIg) και την διενέργεια πλάσμοφαίρεσης<sup>44</sup>.

Όσον αφορά τα κορτικοστεροειδή, έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με ΣΕΛ, σύνδρομο Lennox-Gastaut, σύνδρομο Stiffman, σύνδρομο Rasmussen και εγκεφαλοπάθεια Hashimoto<sup>45,46,47,48,49</sup>. Η χορήγηση ACTH αποφέρει ικανοποιητικό έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gastaut και σύνδρομο West<sup>50,51,52</sup>. Στην πραγματικότητα η χορήγηση ACTH σε ασθενείς με σύνδρομο West αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, καθώς έχει αποδειχθεί ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα στον έλεγχο των κρίσεων συγκριτικά με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών<sup>53</sup>. Το γεγονός αυτό ίσως να οφείλεται στην ισχυρότερη ανασταλτική δράση που ασκεί η ACTH στην έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της ACTH (Corticotropin Releasing Hormone-CRH), που έχει αναγνωρισθεί ως εκλυτικός παράγοντας για τους σπασμούς, σε σχέση με τα χορηγούμενα από του στόματος κορτικοστεροειδή<sup>53</sup>. Μέχρι σήμερα η χορήγηση IVIg έχει θεαματικά αποτελέσματα όσον αφορά τη συχνότητα των κρίσεων και τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα σε ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen<sup>17,35,48,54</sup>. Επιπλέον, ενθαρρυντικά είναι και τα αποτελέσματα της χορήγησης IVIg σε ασθενείς με ανθεκτική επιληψία αγνώστου αιτιολογίας, καθώς και σε ασθενείς με σύνδρομο Stiffman και ΣΕΛ<sup>55</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της χορήγησης IVIg σε φαρμακοανθεκτική επιληψία, δεν είναι γνωστός. Υποθέσεις πάνω σε αυτόν τον μηχανισμό έγιναν από τους Villani και Avanzini<sup>56</sup>.

### **Συμπεράσματα**

Η προσπάθεια ελέγχου των ανθεκτικών στα γνωστά αντιεπιληπτικά κρίσεων σε ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen, ΣΕΛ, σύνδρομο West, σύνδρομο Lennox-Gastaut και σύνδρομο Stiffman οδήγησε στην ύπαρξη πολλών μελετών τα αποτελέσματα των οποίων υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ανοσοτροποποιητικών παραγόντων στους ασθενείς αυτούς. Το γεγονός αυτό ενισχύει τη θεωρία σύμ-

φωνα με την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα συμμετέχει ενεργά στην παθογένεια των επιληπτικών σπασμών. Ωστόσο, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστος, παρά τον μεγάλο αριθμό μελετών που διενεργήθηκαν.

### Βιβλιογραφία

- Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 171–181.
- Ransom CB, Blumenfeld H: Acquired epilepsy: cellular and molecular mechanisms. In: *Molecular Neurology*. Ed. Waxman SG, Elsevier Academic Press, Burlington, 2007, 347–370.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46: 470–472.
- Walker ARE. Allergic phenomena as basic mechanism in epilepsy. In: Jasper HH, Ward Jr AA, Pope A, editors. *Basic mechanisms of the epilepsies*, London: Churchill, 1969. p. 812.
- Ettlinger G, Lowrie MB. An immunological factor in epilepsy. *Lancet*. 1976 26; 1:1386.
- Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1689–1692.
- Sorrell TC, Forbes IJ, Burness FR, Rischbieth RH. Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). *Lancet*. 1971 4; 2:1233–1235.
- Sorrell TC, Forbes IJ. Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. *Studies in vivo and in vitro*. *Clin Exp Immunol*. 1975; 20:273–285.
- Eeg-Olofsson O, Osterland CK, Guttman RD, Andermann F, Prchal JF, Andermann E, et al. Immunological studies in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1988;78:358–368.
- Andermann E, Oguni H, Guttman RD, Osterland K, Antel JP, Eeg-Olofsson O, et al. Genetic aspects of chronic encephalitis. In: Andermann F, et al., editors. *Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome*, Oxford: Butterworth-Heinemann, 1991. pp. 167–175.
- Caksen H, Oner AF, Arslan S, Kan MC, Cesur Y, Uner A. Immunoglobulin subgroups in children with febrile seizures. *Pediatr Int*. 2001; 43:58–60.
- Terezinha C.B. Montelli, Angela M.V.C. Soares, Maria Terezinha S. Peraçoli. Immunologic aspects of west syndrome and evidence of plasma inhibitory effects on T cell function. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:731–737.
- Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, Hughes TE et al.: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*, 1994; 26: 648–651.
- Montegazza R, Bernasconi P, Baggi F, Spreafico R, Ragona F, Antozzi C, Bernardi G, Granata T: Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *J Neuroimmunol*, 2002; 131: 179–185.
- Steenland HW, Kin SS, Zhuo M: GluR3 subunit regulates sleep, breathing and seizure generation. *Eur J Neurosci*, 2008; 27: 1166–1173.
- He XP, Patel H, Whitney KD, Janumpalli S, Tenner A, McNamara JO: Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells. *Neuron*, 1998, 20, 153–163.
- Bartolomei F, Boucraut J, Barrie M, Kok J, Dravet C, Viallat D, Bernard D, Gastaut JL: Cryptogenic partial epilepsies with anti-GM1 antibodies: a new form of immune mediated epilepsy? *Epilepsia*, 1996; 37: 922–926.
- Karpiak SE, Graf L, Rapport MM: Antiserum to brain gangliosides produces recurrent epileptiform activity. *Science*, 1976; 194: 735–737.
- Jennekens FG, Kater L: The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*, 2002; 41: 605–618.
- Jennekens FG, Kater L: The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*, 2002; 41: 619–630.
- Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Aleksandrova EN, Novikov AA: Neurological appearances of primary antiphospholipid syndrome. *Zh Neurol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2005; Suppl 13: 19–24.
- Mok CC, Lau CS, Wong RW: Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001; 28: 766–771.
- Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT: Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 2004; 63: 1808–1812.
- Liou HH, Wang CR, Chen CJ, Chen RC, Chuang CY, Chiang IP, Tsai MC: Elevated levels of anticardiolipin antibodies and epilepsy in lupus patients. *Lupus*, 1996; 5: 307–312.
- Shrivastava A, Dwivedi A, Aggarwal A, Misra R: Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies in Indian patients with systemic lupus erythematosus: association with the presence of seizures. *Lupus*, 2001; 10: 45–50.
- Yoshimura K, Konishi T, Kotani H, Wakiguchi H, Kurashige T. Prevalence of positive anticardiolipin antibody in benign infantile convulsion. *Brain Dev* 2002; 23:317–320.
- Eriksson K, Peltola J, Keranen T, Haapala AM,

- Koivikko M. High prevalence antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. *Epilepsy Res* 2001; 46:129–137.
28. Verrot D, San-Marco M, Dravet C, Genton P, Disdier P, Bolla G, Harle JR et al.: Prevalence and signification of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. *Am J Med*, 1997; 103: 33–37.
  29. Ganor Y, Goldberg-Stern H, Amrom D, Lerman-Sagie T, Teichberg VI, Pelled D, Futerman AH et al.: Autoimmune epilepsy: some epilepsy patients harbor autoantibodies to glutamate receptors and dsDNA on both sides of the blood-brain barrier, which may kill neurons and decrease in brain fluids after hemispherotomy. *Clin Dev Immunol*, 2004; 11: 241–252.
  30. Gobbi G, Ambrosetto P, Zaniboni MG, Lambertini A, Ambrosioni G, Tassinari CA. Celiac disease, posterior calcifications and epilepsy. *Brain Dev* 1992; 14:23–29.
  31. Labate A, Gambardella A, Messina D, Tammaro S, Le Pianed E, Pirritano D, et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42:1153–1155.
  32. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, Savola K et al.: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurol*, 2000; 55: 46–50.
  33. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, Shoenfeld Y et al.: Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology*, 2005; 65: 1730–1736.
  34. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Pollack MS, Glaze DG: Serologic HLA typing in infantile spasms. *Epilepsia*, 1988; 29: 817–819.
  35. Van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM, Strengers PF, Bernsen PJ, Notermans SL: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in cryptogenic West and Lennox-Gastaut syndrome; an add-on study. *Eur J Pediatr*, 1994; 153: 762–769.
  36. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev*, 1993;15:41-49.
  37. Ozkara C, Altintas A, Yilmaz E, Eskazan E, Erkol G, Ozyurt E, Erdogan E, Kuday C: An association between mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and human leukocyte antigens. *Epilepsia*, 2002; 43: 236–239.
  38. Eeg-Olofsson O, Prchal JF, Andermann F. Abnormalities of T lymphocyte subsets in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1985; 72:140–144.
  39. Bostantjopoulou S, Hatzizisi O, Argyropoulou O, Andreadis S, Deligiannis K, Kantaropoulou M, et al. Immunological parameters in patients with epilepsy. *Funct Neurol* 1994; 9:11–15.
  40. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002; 51:311–318.
  41. Baranzini SE, Laxer K, Saketkhuo R, Elkins MK, Parent JM, Mantegazza R, et al. Analysis of antibody gene rearrangement, usage, and specificity in chronic focal encephalitis. *Neurology* 2002; 58:709–716.
  42. Basta-Kaim A, Budziszewska B, Lasoń W: Effect of antiepileptic drugs on immunological system (Polish). *Przegl Lek*, 2008; 65: 799–802.
  43. Garzon P, Gonzalez-Coruejo S, Hernández-Hernández G, Aguirre-Portillo L, Almodovar-Cuevas C, Navarro-Ruiz A: Effects of antiepileptic drugs on concentration of serum proteins and immunoglobulins of epileptic patients. *Gen Pharmacol*, 1986; 17: 49–55.
  44. Zarczuk R, Źukasik D, Jedrych M, Borowicz KK. Immunological aspects of epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2010; 62:592-607.
  45. Mecarelli O, de Feo MR, Accornero N, Paffetti A: Systemic lupus erythematosus and myoclonic epileptic manifestations. *Ital J Neurol Sci*, 1999; 20: 129–132.
  46. Sinclair DB: Prednisone therapy in pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2003; 28: 194–198.
  47. Vulliamoz S, Vanini G, Truffert A, Chizzolini C, Seeck M: Epilepsy and cerebellar ataxia associated with antiglutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78: 187–189.
  48. Hart YM, Cortez M, Andermann F, Hwang P, Fish DR, Dulac O, Silver K et al.: Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology*, 1994; 44: 1030–1036.
  49. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE: Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers – report of 5 cases. *Neurology*, 1991; 41: 228–233.
  50. Yamatogi Y, Ohtsuka Y, Ishida T, Ichiba N, Ishida S, Miyake S, Oka E, Ohtahara S: Treatment of the Lennox syndrome with ACTH: a clinical and electroencephalographic study. *Brain Dev*, 1979; 1: 267–276.
  51. Hattori A, Ando N, Hamaguchi K, Hussein MH, Fujimoto S, Ishikawa T, Togari H: Short-duration ACTH therapy for cryptogenic West syndrome with better outcome. *Pediatr Neurol*, 2006; 35: 415–418.
  52. Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, Yoshinari S, Minamitani M, Eto Y. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J Pediatr*. 2006; 148:485-488.
  53. Jaseja H: A plausible explanation for superiority

- of adreno-cortico-trophic hormone (ACTH) over oral corticosteroids in management of infantile spasms (West syndrome). *Med Hypotheses*, 2006; 67: 721–724.
54. Mikati MA, Saab R: Successful use of intravenous immunoglobulin as initial monotherapy in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 2000; 41: 880–886.
55. Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, Kasran A, Wouters C, Lagae L. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia*. 2007; 48:1739-49.
56. Villani F, Avanzini G: The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci*, 2002, 23, Suppl 1, S33–37.