



21-22-23-24
OTTOBRE 2015 CATANZARO
ITALIA



L'epilessia immunomediata

Gabriella Di Rosa
Neuropsichiatria Infantile
Università di Messina

Pazienti con epilessia a genesi autoimmunitaria furono descritti per la prima volta nel 1990 nel contesto di forme di encefalite limbica, paraneoplastica (Bakheit 1990).

Molti casi associati ad autoanticorpi anti-Hu (Dalmau 1992).

Meccanismi

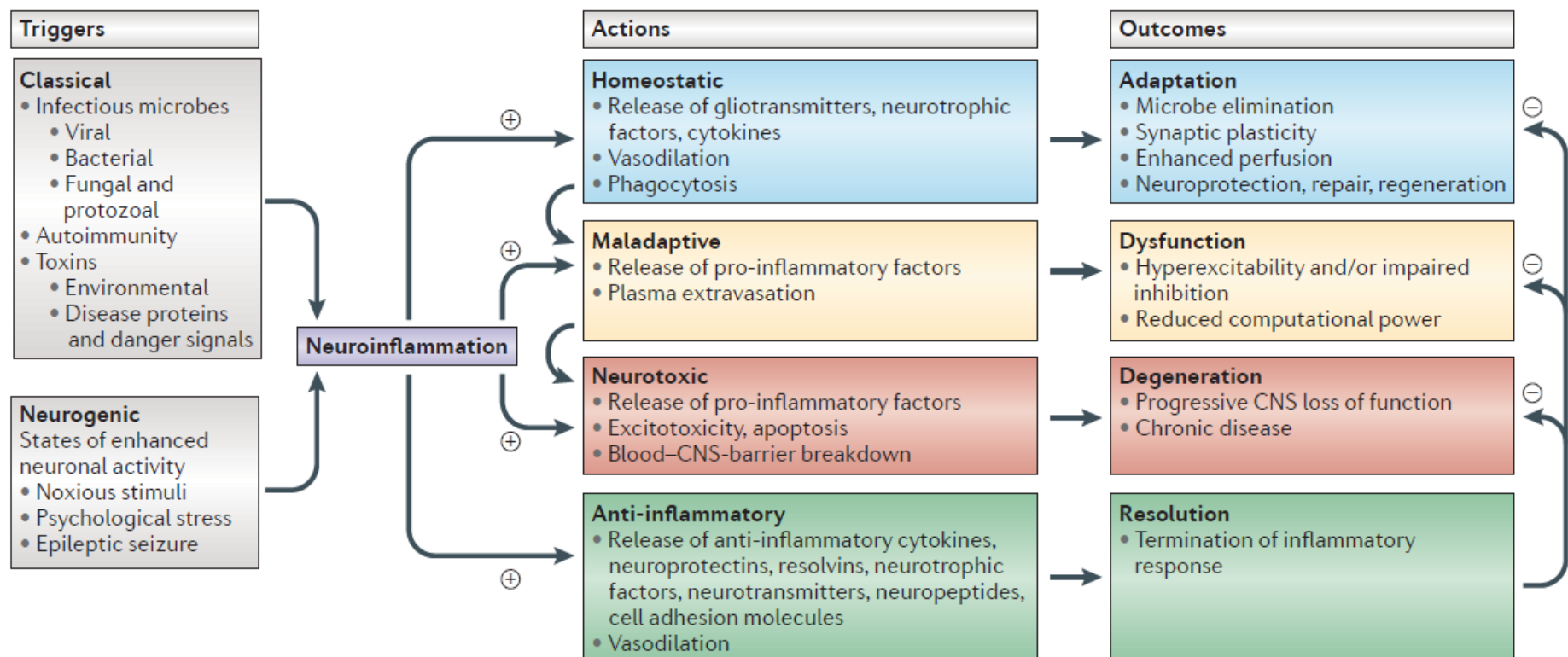
- .Tipi di anticorpi

- .Danno immunomediato: Linfociti T CD8 citotossici

- .Trigger

Péchadre et al. 1977 riportano per la prima volta l'uso delle IVIg in pazienti epilettici.

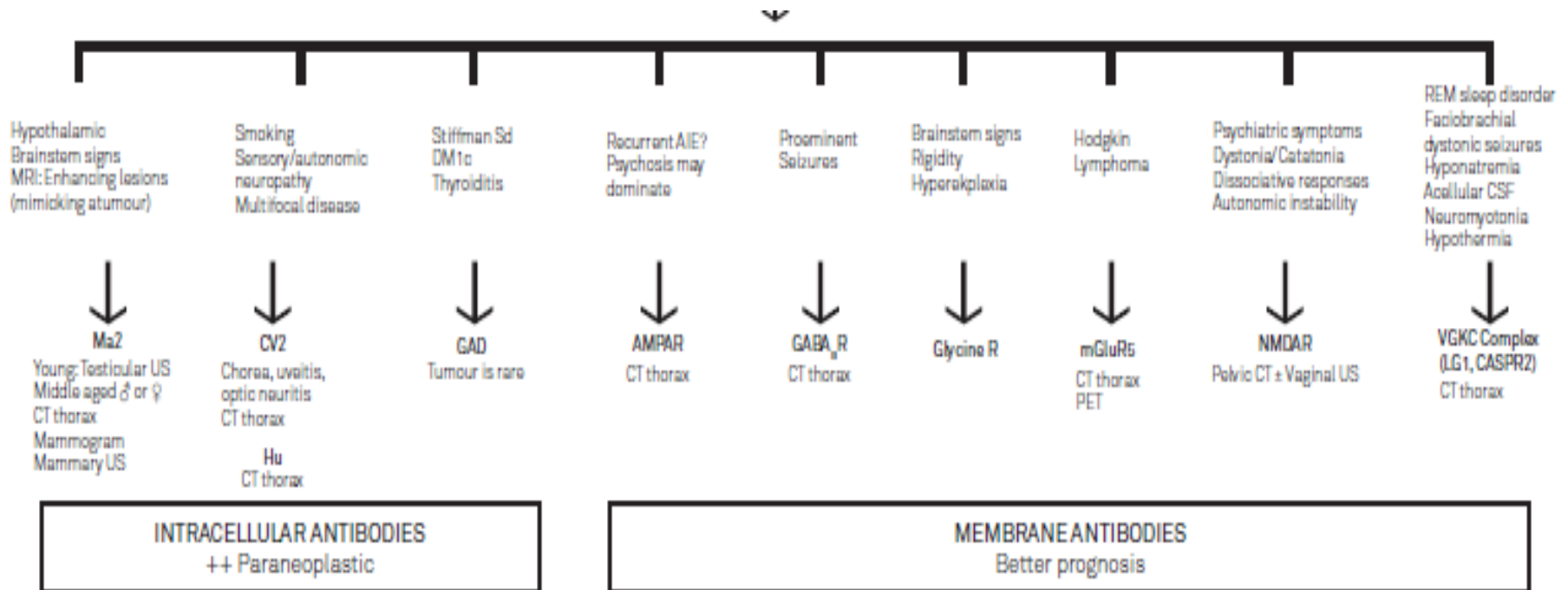
Concetto di neuroinfiammazione neurogenica



Classi di autoanticorpi

Antigeni intracellulari e di superficie

GAD, LGI1, VGKC, NMDAR



Quadri clinici

Epilessie immunomEDIATE generalizzate

.Diverse alterazioni immunologiche sono state riportate in pazienti con epilessia generalizzata: anomalie della conta dei globuli bianchi, alterazione di citochine, incremento di molecole di adesione, incremento dei livelli di immunoglobuline, presenza di autoanticorpi, e, specifici alplotipi HLA .

Carvahlo, 2014

Revised terminology and concepts for organization of seizures
and epilepsies: Report of the ILAE Commission on
Classification and Terminology, 2005–2009

*†Anne T. Berg, ‡Samuel F. Berkovic, §Martin J. Brodie, ¶Jeffrey Buchhalter, ##J. Helen Cross,
††Walter van Emde Boas, ‡‡Jerome Engel, §§Jacqueline French, ¶¶Tracy A. Glauser, ###Gary
W. Mathern, ***Solomon L. Moshé, †Douglas Nordli, †††Perrine Plouin, and ‡Ingrid E. Scheffer

epilepsies
Electroclinical syndromes arranged by age at onset ^a
Neonatal period
Benign familial neonatal epilepsy (BFNE)
Early myoclonic encephalopathy (EME)
Ohtahara syndrome
Infancy
Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
<u>West syndrome</u>
Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)
Benign infantile epilepsy
Benign familial infantile epilepsy
<u>Dravet syndrome</u>
Myoclonic encephalopathy in nonprogressive disorders
Childhood
Febrile seizures plus (FS+) (can start in infancy)
Panayiotopoulos syndrome
Epilepsy with myoclonic atonic (previously astatic) seizures
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)
Autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)
Late onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type)
Epilepsy with myoclonic absences
<u>Lennox-Gastaut syndrome</u>
Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep (CSWS) ^b
Landau-Kleffner syndrome (LKS)
Childhood absence epilepsy (CAE)

Maggiori dati
riguardano le
sindromi di West,
Lennox-Gastaut e
Landau-Kleffner,
da tempo riportate
in associazione a
patogenesi
immunitaria
(Carvalho, 2014)

Risposta clinica a terapie immuno-modulanti:

- .ACTH

- .Glucocorticoidi

- .IVIg

West Syndrome

Spasmi infantili

Ipsaritmia

Ritardo o regressione
psicomotoria

Table 1 Immunologic Changes in West Syndrome

Decreased in blood

IgA, IgG, and IgM

Adrenocorticotrophic hormone

CD3, CD4, CD19, and CD25

CD4 to CD8 ratio

Fetal IgG

Increased in blood

Corticotropin-releasing factor

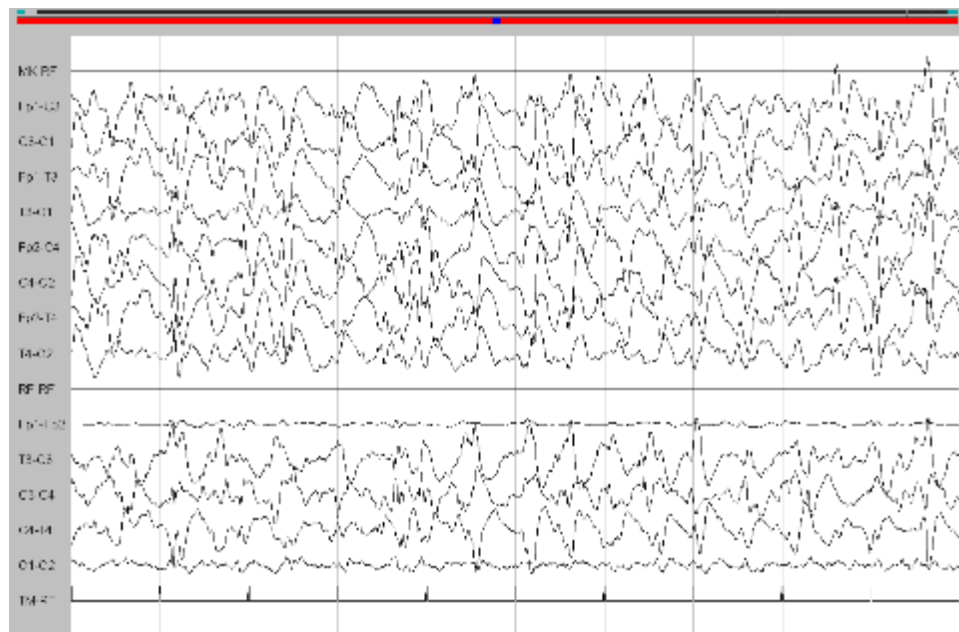
Antibodies to brain tissue

Immature lymphocytes

CD8

Cytokines (IL-2, TNF- α , and interferon α)

IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor- α .



Brain Dev. 2001 November ; 23(7): 533–538.

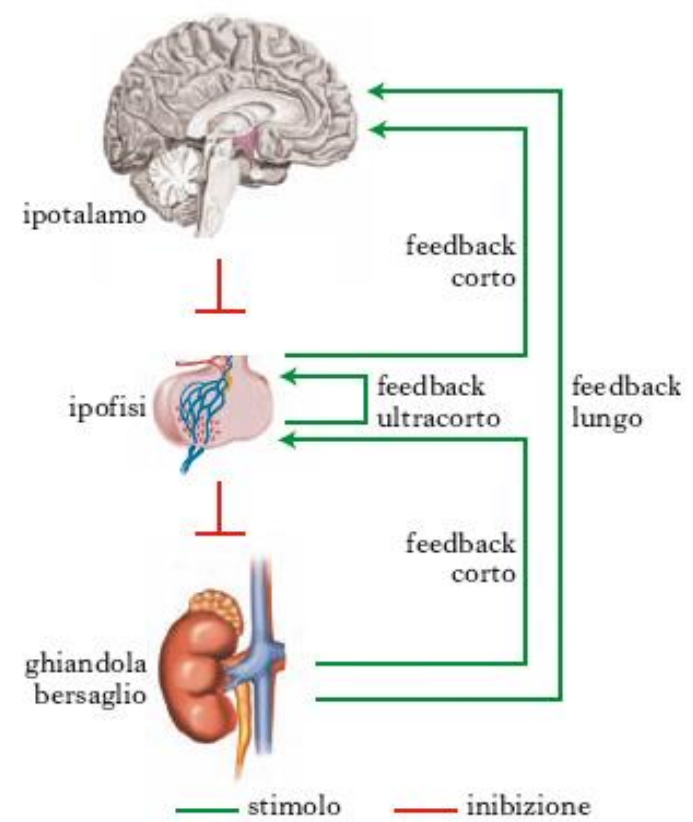
How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis

Kristen L. Brunson^{a,b,c}, Mariam Eghbal-Ahmadi^{a,b,c}, and Tallie Z. Baram^{a,b,c,*}

Disfunzione corticale e di tronco-encefalo
Alterata connettività cortico-sottocorticale
Infiammazione

Attivazione asse ipotalamo-ipofisi-surrene (rilascio della corticotropina ipotalamica (CRH))

CRH induce crisi e morte neuronale nell'animale.



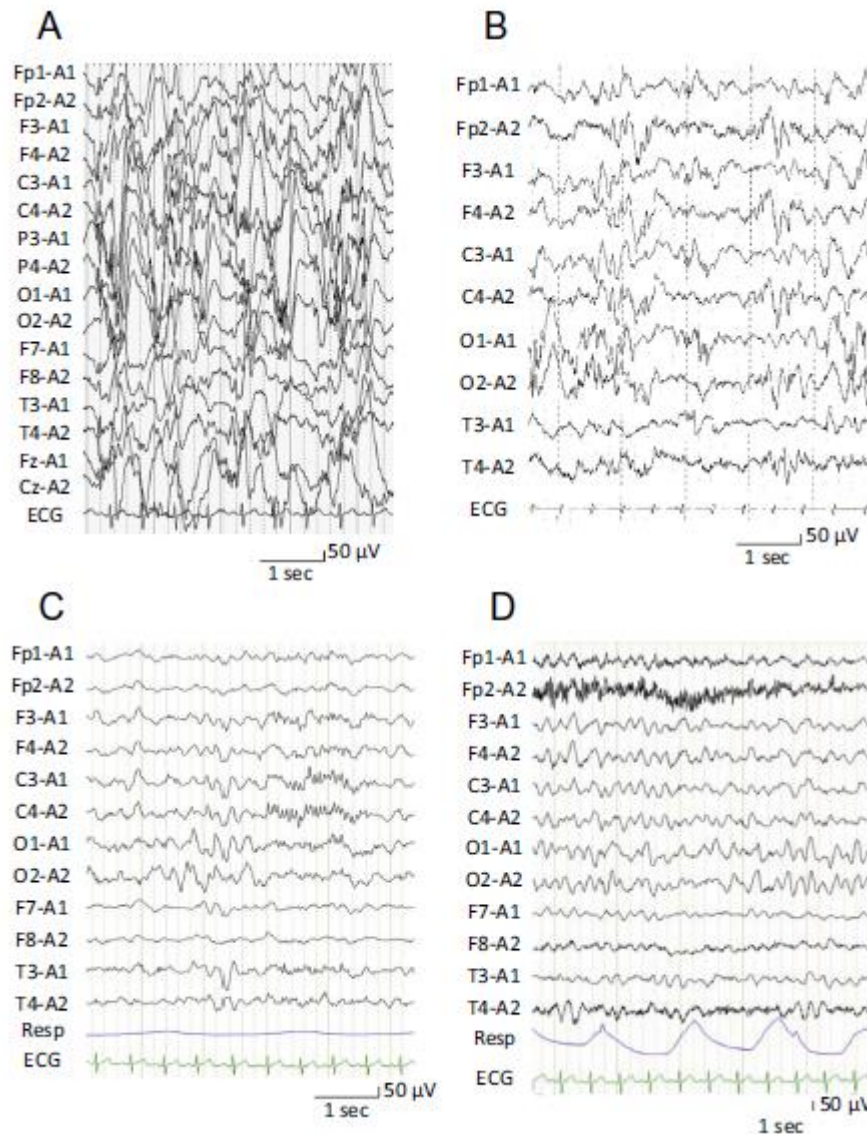
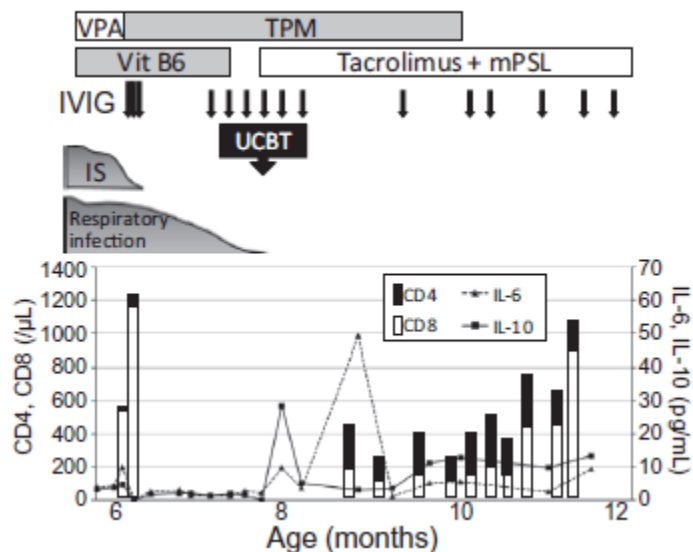
Successful treatment for West syndrome with severe combined immunodeficiency ☆

Brain & Development 37 (2015) 140–144

Paziente maschio con X-linked
Immunodeficienza Severa Combinata

Dai 6 mesi spasmi infantili

Scomparsa degli spasmi dopo trapianto di
cellule cordonali



Encefalopatia Epilettica catastrofica

Sindrome di Lennox-Gastaut

Crisi polimorfe (assenze atipiche, toniche, cloniche, GTCS, miocloniche e drop attacks;

EEG veglia: PO 2,5c/sec;

EEG sonno: punte rapide 10-12 c/sec

Table 2 Immunologic Changes in Lennox-Gastaut Syndrome

↑IgG and IgM blood concentrations

↓κ-λ ratios of total blood IgG and IgM

↑HLA-7 and HLA-DR5 blood antigens

↑levels of a precipitating antibody in brain tissue

Gross-Tsur et al (1993) 8 pazienti con LGS non responsivi ad AED, trattati con terapia steroidea hanno mostrato significativa riduzione della frequenza critica.

vanEngelen et al (1994) hanno riportato 12 pazienti con LGS criptogenica trattati con alte dosi intermittenti di IVIg per 3 mesi. Nove pazienti hanno mostrato riduzione crisi del 75% e due del 50%.

[Pediatr Allergy Immunol.](#) 2005 Jun;16(4):357-60.

A common variable immunodeficient patient who developed acute disseminated encephalomyelitis followed by the Lennox-Gastaut syndrome.

[Kondo M](#)¹, [Fukao T](#), [Teramoto T](#), [Kaneko H](#), [Takahashi Y](#), [Okamoto H](#), [Kondo N](#).

Paziente femmina, 1 anno, con Immunodeficienza Comune Variabile che ha presentato Encefalomielite Acuta Disseminata.

Ipogammaglobulinemia severa.

Dopo 3 mesi dall'episodio acuto, comparsa di crisi polimorfe (toniche e assenze) con diagnosi di sindrome di Lennox-Gastaut.

Follow-up lungo termine: in atto 7 anni, crisi relativamente controllate con clobazam, VPA e IVIg (cicli ogni 2 settimane)

Sindrome di Landau-Kleffner

Afasia epilettica acquisita

Esordio: 3-7 anni

Crisi epilettiche polimorfe ma poco frequenti

Grave compromissione delle abilità verbali
espressive e ricettive

EEG sonno: punte-onda continui durante il
sonno NREM (CSWS)

Table 3 Immunologic Changes in Landau-Kleffner Syndrome

↑IgG antibrain and brain endothelial cell autoantibodies

↑Antibrain autoantibodies

↑Autoantibodies against central and peripheral myelin

Diversi report di trattamento con
metilprednisolone ad alte dosi e IVIg

(Tsuru et al 2000, Okuyaz et al 2005)

Epilessie focali immunomediate

Ruolo dell'immunità innata: interleuchine, complemento, prostaglandine, chemochine e molecole di adesione con attivazione di meccanismi a cascata intracellulari come il pathway NFkB.

Importante modello offerto dalla epilessie parziali sintomatiche associate a sclerosi mesiale e displasie focali.

Ruolo preminente dell'immunità innata

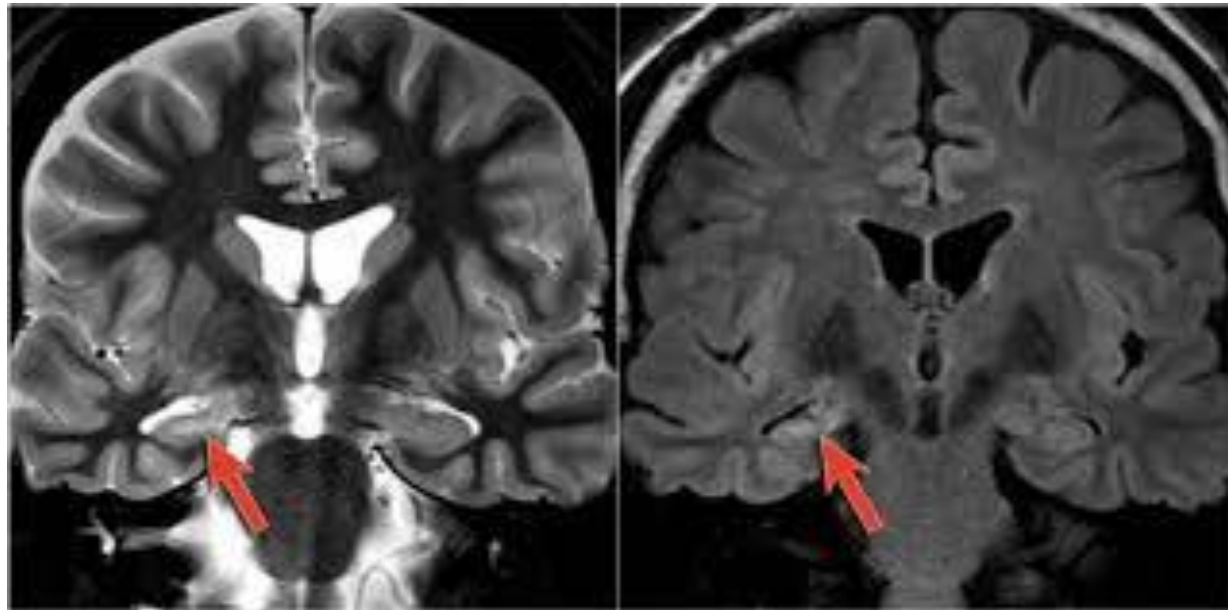
Cytokines	Patient Population	Findings	Reference
IL-1 and -amyloid precursor protein	Epilepsy surgery patients with TLE	Increased levels of both	Sheng et al ⁵
IL-1	12 TLE + HS surgery patients	Activation of IL-B	Ravizza et al ⁸
NFB	18 Patients with TLE + HS	Increased	Crespel et al ⁹
IL-6	25 Patients with TLE	Postictal increase	Bauer, 2009 ¹⁰
IL-6	20 Patients	Postictal increase in TLE but not in extra-TLE	Alapirtti et al ¹¹
IL-6	91 Patients	Chronic increase in TLE but not in extra-TLE	Liimatainen, 2009 ¹²

Epilessia temporale mesiale con sclerosi ippocampale

Storia di crisi febbrili o status epilepticus.

Attivazione della microglia e NFkB.

Disregolazione
infiammatoria su base
genetica a sua volta
sostenuta dall'attività
epilettica di per sé
pro-infiammatoria
(Yang et al 2010)



Encefaliti limbiche

Encefaliti autoimmuni con riscontro sierico di differenti tipologie anticorpali

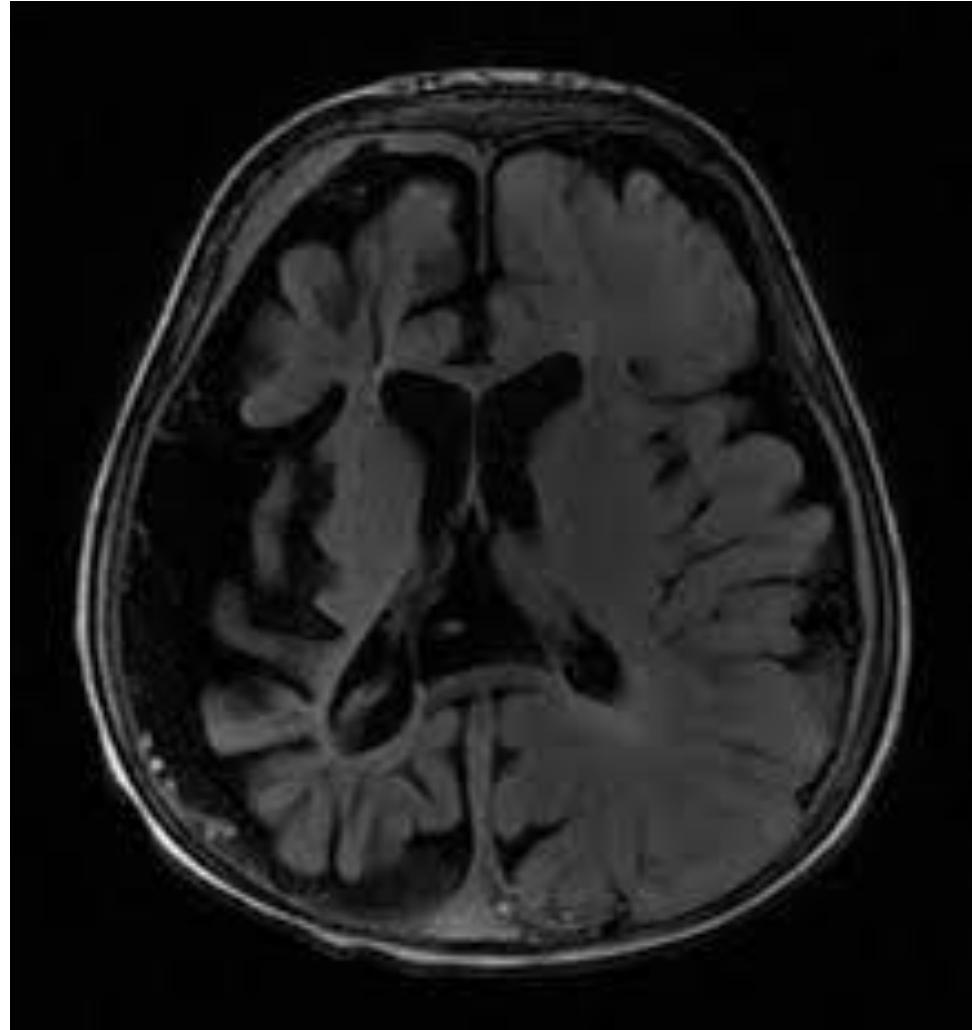
Autoanticorpi diretti contro: canali AMPA, GABAA, recettori glicinerfici, LGI-1 (leucine-rich glioma-inactivated 1), Caspr2, GAD voltage-gated potassium channels.

Le crisi epilettiche rientrano nel corteo sintomatologico, in particolare crisi mesiotemporali

Prevalgono manifestazioni psichiatriche: disforia, agitazione, scarsa concentrazione, withdrawal e ridotto rendimento scolastico anche in fase prodromica (Machado 2012)

Sindrome di Rasmussen

Infiammazione e
distruzione encefalica
unilaterale progressiva,
epilessia
farmacoresistente e
deterioramento
cognitivo e neurologico
ad esordio infantile.



Caratteristiche istopatologiche:
noduli microgliali e linfocitari,
cuffing perivascolare, neuronofagia
e necrosi.

Malattia avanzata: cavitazione,
astrogliosi e perdita neuronale.

**Patologia immuno-mediata
progressiva**

Laboratorio

Anticorpi anti recettore glutamato Glu R-3

Rari casi Ab versus recettore nicotinico dell'acetilcolina (Munc-18), LGI1, AMPA e GABA-B.

Status Epilepticus

Nel 1993 l'International League Against Epilepsy (*Commission on epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy, 1993*) e l'Epilepsy Foundation of America (*Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus 1993*) hanno definito lo SE come quella condizione in cui un'unica crisi o più crisi epilettiche si susseguono per oltre **30 minuti** senza recupero della funzione/coscienza.

Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) “Uno stato di male epilettico è una situazione clinica nella quale una crisi epilettica (generalizzata o focale, motoria o no) si prolunga per più di **20 minuti** o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli (inferiori al minuto) tali da rappresentare una condizione epilettica continua” (*Baruzzi e Tinuper 1989, non pubblicato*).

Cut off temporale di **5-10 minuti** per la definizione dello SE può essere appropriato nel momento in cui questo viene definito sulla base di quando è opportuno iniziare il trattamento. (*Shinnar & Hesdorffer 2010*).

NeuroFisiopatologia-1

Necrosi neuronale, gliosi e riorganizzazione del network neuronale.

Lavoro classico di Meldrum e coll 1973 suggeriva che: Eccitotossicità glutamato-mediata che accompagna l'attività epilettica continua induce la morte cellulare. Il rilascio di calcio extracellulare ad essa legato sostiene il meccanismo.

Disfunzione mitocondriale, stress ossidativo, rilascio di neurotrofine e neurormoni, neuromodulazione e immunomodulazione.

Modifiche strutturali e istologiche (neurogenesi e angiogenesi) (Pitkanen and Lukasiuk, 2009, 2011).

NeuroFisiopatologia-2

Processi infiammatori che sembrano contribuire all'epilettogenesi possono sostenere l'instaurarsi di un focus epilettogeno cronico.

IL-1 beta, TNF-alpha e IL-6 iperespresse in modelli animali in glia e neuroni.

La risposta infiammatoria sostiene e/o induce le alterazioni neurotrasmettitoriali e di canali ionici (bilancia glutamina/glutamato, GABA) citochino-mediate, con mantenimento di ipereccitabilità neuronale

Ruolo cruciale della glia e della barriera ematoencefalica.

Epilepsia, 53(Suppl. 1):26-34, 2012
doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03472.x

NORMAL AND ABERRANT STRUCTURE OF NEURONS AND GLIA

Are you in or out? Leukocyte, ion, and neurotransmitter permeability across the epileptic blood-brain barrier

Damir Janigro

Departments of Neurological Surgery, Molecular Medicine and Cell Biology, Cerebrovascular Research Cleveland
Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, Ohio, U.S.A.

Vezzani A 2008-2013

Stato epilettico refrattario *de novo*: patogenesi autoimmune

NORSE (new-onset refractory status epilepticus)

DESC (devastating epileptic encephalopathy in school-aged children)

FIRES (febrile-infection related epileptic syndrome):

Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome:
Outcomes with early immunotherapy

Seizure 22 (2013) 217–220

Febrile infection-related epilepsy syndrome: A study of 12 patients

Roberto H. Caraballo^{2,*}, Gabriela Reyes², Maria Francisca Lopez Avaria^b, Maria Celeste Buompadre²,
Mariana Gonzalez², Sebastian Fortini², Ricardo Cersosimo²

Seizure 22 (2013) 553–559

Epilepsy in Systemic Autoimmune Disorders

Ignacio Valencia, MD

Autoimmune Disease (AD)	N	Epilepsy (%)		Odds Ratio [95% CI]
SLE	123	7.3		21.6 [11.0 , 42.7]
Celiac disease	261	5.7		16.7 [9.9 , 28.2]
Ulcerative colitis	201	3		8.4 [3.7 , 19.0]
Hashimoto's thyroiditis	369	2.4		6.8 [3.5 , 13.3]
Crohn's disease	360	2.2		6.2 [3.1 , 12.6]
Grave's disease	118	1.7		4.7 [1.2 , 19.1]
Type 1 diabetes	1354	1.4		3.9 [2.5 , 6.1]
Rheumatoid arthritis*	533	1.1		3.1 [1.4 , 7.0]
Psoriasis**	1017	0.9		2.4 [1.3 , 4.7]
Any of the above AD	4163	1.8		5.2 [4.1 , 6.5]

Rischio di epilessia nei bambini (<18 anni) rispetto ad una popolazione pediatrica senza patologie autoimmuni

Autoimmune Disease (AD)	N	Epilepsy (%)		Odds Ratio [95% CI]
Antiphospholipid syndrome	5423	3.2		9.0 [7.7 , 10.5]
SLE	9696	2.5		7.4 [6.5 , 8.4]
Type 1 diabetes	43704	1.8		5.2 [4.9 , 5.6]
Myasthenia gravis	1070	1.7		4.9 [3.1 , 7.8]
Celiac disease	1885	1.5		4.5 [3.1 , 6.5]
Sjögren's syndrome	3614	1.5		4.3 [3.2 , 5.6]
Rheumatoid arthritis	22890	1.2		3.5 [3.1 , 4.0]
Crohn's disease	8774	1.1		3.1 [2.5 , 3.8]
Ulcerative colitis	10690	0.9		2.5 [2.1 , 3.1]
Hashimoto's thyroiditis	9830	0.8		2.4 [2.0 , 3.0]
Grave's disease	9758	0.8		2.2 [1.8 , 2.8]
Psoriasis	23542	0.7		1.9 [1.6 , 2.3]
Any of the above AD	135394	1.3		3.8 [3.6 , 4.0]

Rischio di epilessia nei bambini (<18 anni) e negli adulti (<65anni)

Trattamento

- .Corticosteroidi: metilprednisolone alte dosi
- .IVIg: 400mg/die per 5 giorni
- .Plasmaferesi
- .Azatioprina
- .Recenti strategie riportate: ciclofosfamide, anticorpi monoclonali (rituximab, natalizumab e efalizumab)

Conclusioni



Le epilessie immunomediate rappresentano una realtà clinica con crescente evidenza

Quadri nosograficamente differenti

Classi di anticorpi diverse con...
.....terapie
immunomodulanti attive sulle
manifestazioni critiche.