

Autoimmun epilepsi

Johan Zelano

Specialistläkare & Docent i neurologi

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset



Disposition

- Epilepsi vid MS
- Kliniska syndrom
- Antikroppar
- Utredning
- Behandling



Gaspard, Continuum Epilepsy 2017:227-245

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset



Epilepsi

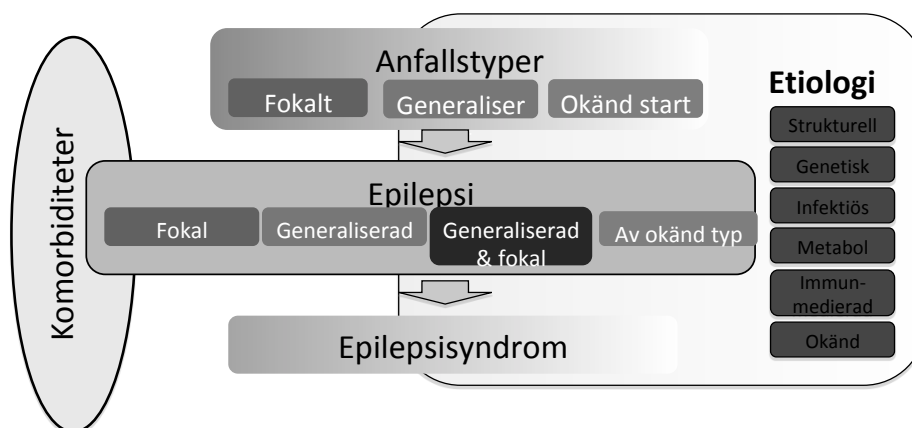


Bilder från Wellcome trust, SvD, la Salpetiere, UK Epilepsy society

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN

Epilepsiklassifikation



NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN
Scheffer et al 2017

Strukturell epilepsi

- Epilepsi efter hjärnskador
- Typiskt latens mellan lesion och oprovocerade anfall – epileptogenes. Ibland akutsymtomatiska anfall.
- Efter stroke: 2-10%, efter trauma 2-50%, efter encephalit/meningit 15-25%
- Förhållandevis lättbehandlat

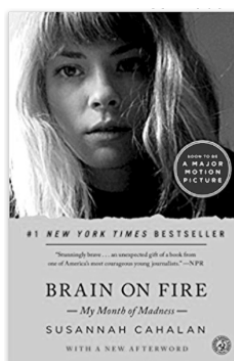


NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Immunmedierad epilepsi

- Ofta epilepsi vid debut, före eller med diskret vävnadspåverkan.
- Exempel NMDA-receptorencephalit
- Hög anfallsfrekvens. Svårbehandlat.



Panel 1: Diagnostic criteria for possible autoimmune encephalitis

Diagnosis can be made when all three of the following criteria have been met:

- 1 Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits (short-term memory loss), altered mental status*, or psychiatric symptoms
- 2 At least one of the following:
 - New focal CNS findings
 - Seizures not explained by a previously known seizure disorder
 - CSF pleocytosis (white blood cell count of more than five cells per mm³)
 - MRI features suggestive of encephalitis†
- 3 Reasonable exclusion of alternative causes (appendix)

*Altered mental status defined as decreased or altered level of consciousness, lethargy, or personality change. †Brain MRI hyperintense signal on T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery sequences highly restricted to one or both medial temporal lobes (limbic encephalitis), or in multifocal areas involving grey matter, white matter, or both compatible with demyelination or inflammation.

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Epilepsi vid MS

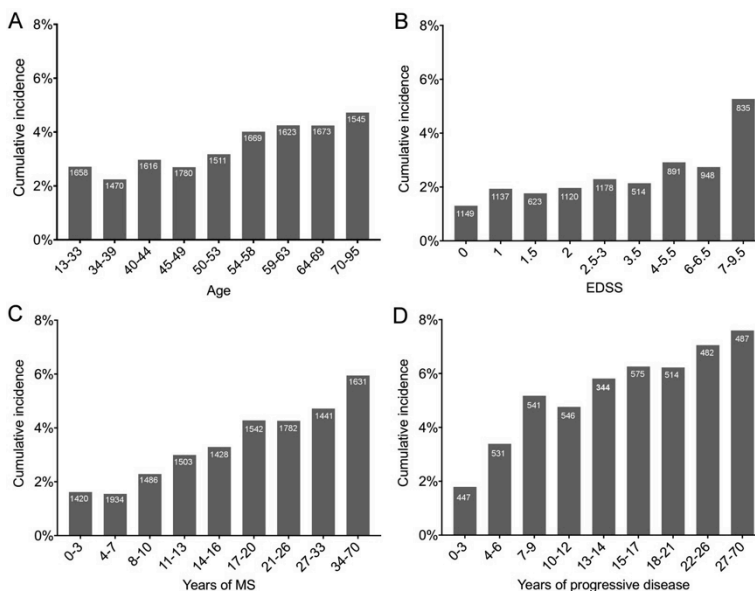
Strukturell / immunmedierad?

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Epilepsi vid MS: Sverige

- Burman, Zelano, 2017
- 14545 patienter med MS, 43635 matchade kontroller
- Epilepsi eftersökt i patientregistret.



NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Epilepsi vid MS: Sverige forts

Cumulative incidence				
	n	N (Ep)	% (95%CI)	p-value
Cases with disease course	13922	483	3.5 (3.18–3.78)	
RRMS	8408	182	2.2 (1.88–2.50)	ref
SPMS	4077	232	5.7 (5.02–6.44)	<0.0001

Epilepsi vid MS - klinik

- 62 patienter i Göteborg, Uppsala
- Mediantid 10 år från MS-diagnos till epilepsi
- De flesta (80%) debut med oprovocerade anfall.
- Median EDSS 6.5 vid första anfallet

Dagiasi, Vall 2018

Hög risk vid SPMS eller status epilepticus

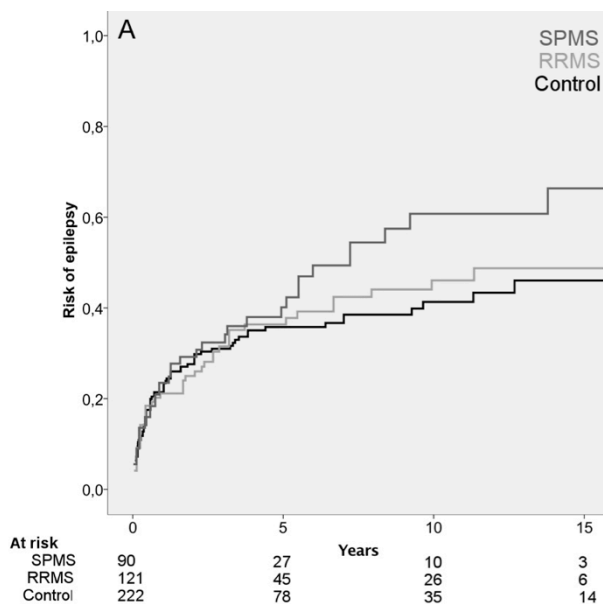
10-års risk

SPMS = 61 (47-75)%

SE = 82 (68-100)%

Efter ett anfall rimligt att erbjuda om
SPMS
Status epilepticus
Juxtaparkinsonska lesioner?

Mahamud, 2018



NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Epilepsi vid MS

Storleksordningen 3-10%

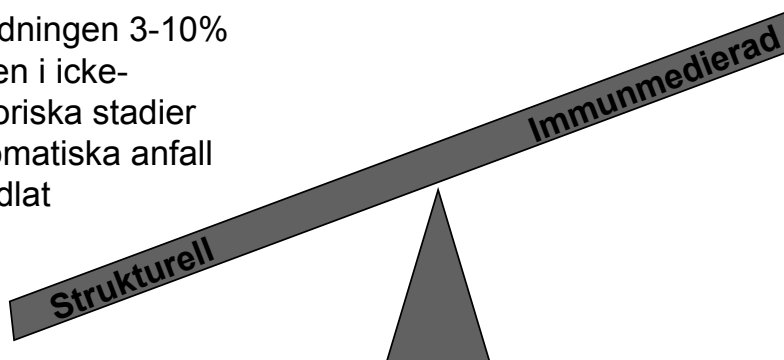
Vanligt även i icke-

inflammatoriska stadier

Akutsymtomatiska anfall

Lättbehandlat

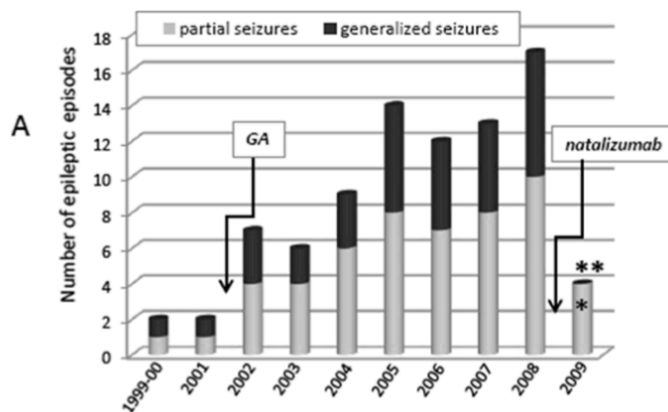
Latens



NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Men...

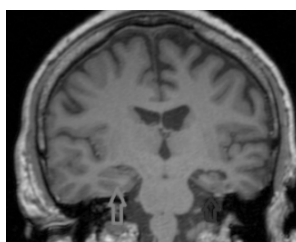


Sotgiu, BMC 2010

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN

- Hippocampusskleros: oroande stor andel (25-50%) föregås av möjlig limbisk encefalit (Vincent, 2010)



Case courtesy of Dr Ian Bickle,
Radiopaedia.org, rID: 52011

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN

Gaspard, Continuum Epilepsy 2017:227-245

Vad är autoimmun epilepsi?

- På 1960-talet beskrivs fall av encefalopati kopplat till autoimmuna sjukdomar. Samtidigt beskrevs paraneoplastisk limbisk encefalit.
- Senare identifierades neuronala antikroppar, dvs en immunologisk koppling mellan systemsjukdom/ cancer och nervsystemet.

Limbisk encefalit

- Kognitiv försämring
- Psykiatriska symtom
- Epileptiska anfall

Gaspard, Continuum Epilepsy 2017:227-245

Paraneoplastisk LE med onconeurala ak

- Triad: Kognitiv försämring / minnespåverkan, psykiatriska symtom/beteendeförändring, temporala anfall
- Subakut insjuknande. Hög anfallsfrekvens / SE
- MR visar limbisk inflammation ffa mesialt temporalt
- Kan också ha sensorisk ganglio/neuronopati eller cerebellära symtom.
- Antikroppar är Hu, Ma2/Ta, CV2, amfifysin, VGCC, och mGluR5. Ej patogena, utan biomarkörer.

Mycket sjuk patient...



NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Eller?

"Limbic encephalitis is typically a paraneoplastic syndrome with poor prognosis. VGKC antibodies have recently been reported in three cases of reversible limbic encephalitis."

A Vincent, Brain, 2004

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Gaspard, Continuum Epilepsy 2017:227-245

LE med ak mot VGKC

- Antikroppar mot LGI1, Caspr2, contactin2.
- Ofta mildare. LE hos män över 40 års ålder. Temporala anfall plus autonoma symtom och SIADH (hyponatremi <130 mM hos 30-60%)
- En undergrupp har faciobrachiala toniska anfall (LG1).
- CSF ofta normal. MR limbisk encephalit i hälften av fallen.
- --: ofta ej paraneoplastiskt, ++: tumör (tymom?)

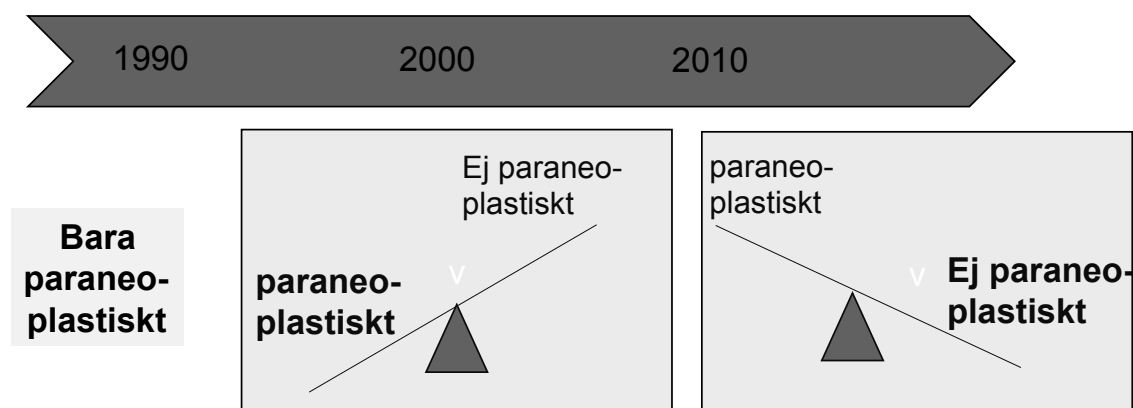
Gaspard, Continuum Epilepsy 2017:227-245

LE med NMDA-receptorantikroppar

- Oftare unga kvinnor. Kvinnor: febersjukdom följt av beteendeförändring, hallucinationer, ångest och FTK. Män: Ofta epileptiska anfall som debutsymtom.
- Fortskridande encefalopati, EEG med extreme delta brush.
- 90% av fallen har mild lymfocytos. Hälften av kvinnor har teratom. Hälften svarar på IVIG steroider, medan cyklofosamid eller mabthera används på resten.
- Kan bli återställda.

LE med andra antikroppar

- Ovanligare än NMDAR eller VGKC-ak.
- GABA-B, GluR1 eller 2, GlyR. De första tre är paraneoplastiska i hälften av fallen. GAD65: ger VGKC-liknande bild hos framförallt kvinnor, men sämre prognos och terapivär.



Kunskap om paraneoplastiska syndrom ganska ny.

"Remiss från neurologen. Patient med oklar encefalopati, status epilepticus, minnesförlust. DT visat förstorat vänster ovarium. Det är extremt ovanligt med cerebrala metastaser av bäckentumörer. Vidare gynutredning ej indicerad."

Gynkonsult Sahlgrenska 2012

NORSE

- New-onset refractory SE. Barn och vuxna. Inkluderar FIRES etc. Febersjukdom följt av SE utan säker etiologi trots noggrann utredning.
- Kan vara i veckor. Vissa återhämtar sig fullständigt.
- AED är ofta inte effektiva och inte heller anesthesi, men immunterapi och ketogen diet kan fungera.
- Svenska epilepsisällskapet har pm

Autoimmun epilepsi

- Epileptiska anfall utan encefalit.
- Anektodiska redogörelser finns för att temporallobsepilepsi kan vara paraneoplastiskt debutsymtom.
- Verkar vara högre anfallsfrekvens initialt, minnessvårigheter och bilateralt engagemang.
- VGKC-antikroppar, GlyR, GAD-65 och NMDA-receptorantikroppar har hittats hos patienter med epilepsi.

Podewils et al Epilepsia 2017

- 66 konsekutiva patienter med minst ett första epileptiskt anfall >55 år (36 kvinnor).
- Antikroppar testat i serum och CSF, 44 gjorde MR.
- 2 st CASPR2 positiva och 2 st antikroppsnegativa limbiska encefaliter. Blev anfallsfria med immunterapi.

När misstänka mild limbisk encefalit?

- Allvarlig epilepsi (debut med status epilepticus/hopade anfall, farmakoresistens) tillsammans med tydlig kognitiv försämring eller psykiatriska symtom.
- Annan autoimmun störning
- Inflammation temporalt på MR

Gaspard, Continuum Epilepsy 2017:227-245

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Gaspard, Continuum Epilepsy 2017:227-245

Utredning

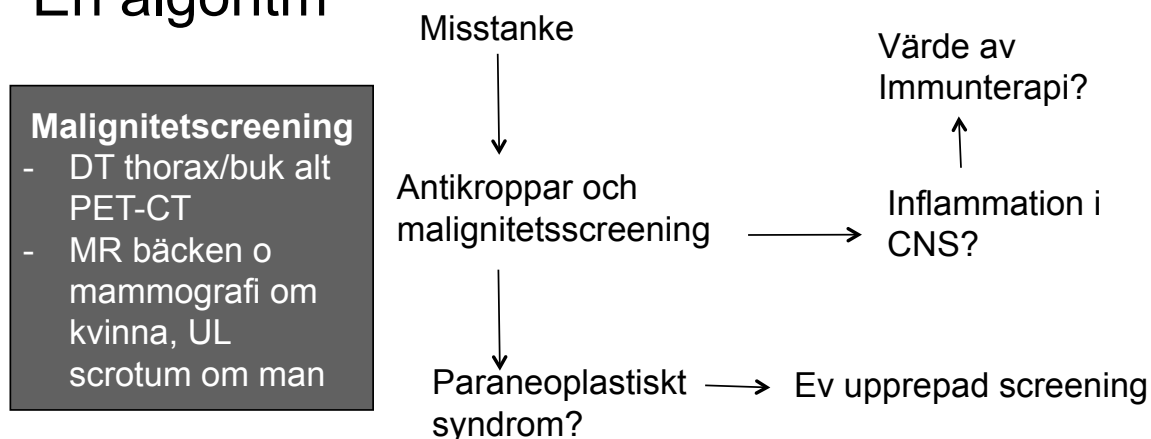
- Antikroppar i serum (men inte sällan behövs CSF ändå)
- Negativa resultat utesluter inte autoimmunitet.

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

En algoritm

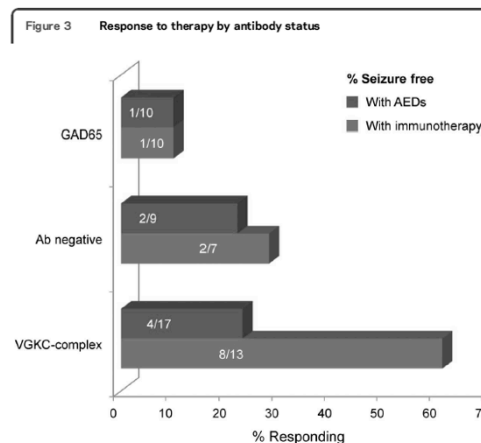


Behandling

- Bara expertåsikter finns.
- Steroider, IVIg och plasmaferes är förstahandsalternativ.
- Steg 2 ofta rituximab.
- Egentligen väldigt lite bevis för behandling av personer med epilepsi och antikroppar. Patient som möter kraven för limbisk encefalit, har höga serumtitrar eller intratekal produktion kan vara fall för behandling.

Val av antiepileptika

- Inga säkra evidens
- Behandla som vanlig epilepsi, men behövs immunterapi?
- En observationsstudie har visat mer anfallsfrihet med natriumkanalblockerare. Men retrospektiv och single-center.



The number of patients who responded per the total number of patients receiving individual therapy is provided in each bar. Ab negative = negative to antibody testing (n = 9); AED = antiepileptic drug; GAD65 = glutamic acid decarboxylase 65 (n = 10); VGKC-complex = voltage-gated potassium channel-complex (n = 17).

Feyissa, Neurology, 2017

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Med vad ska man behandla?

- Inga säkra effektskillnader mellan antiepileptiska läkemedel
- Läkemedel väljs utifrån patientkaraktäristika

Enzyminducerande	Interaktioner	Specifika biverkningar	Observandum
Karbamazepin Fenytoin (Oxkarbazepin)	Valproat	Levetiracetam (psyk) Topiramat (kognitivt, njursten)	Aromatiska vid asiakisk härkomst (karbamazepin, oxkarbazepin, lamotrigin, fenytoin)

NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Sammanfattning

- I nuläget många oklarheter kring autoimmun epilepsi.
- En möjlighet är inflammation följt av strukturell epilepsi. En annan antigenexponering.
- Utred relativt snabbt vid "inflammatoriskt insjuknande" och kliniska eller radiologiska indikationer på encephalit.
- I nuläget inte stöd för "antikroppsscreening" av patienter med epilepsi av okänd orsak, men det kan ändras framöver.

Intressant?



- www.seizuresandstroke.com
- Göteborg 19-22/2 2019
- Kurs för ST-läkare 17-22/2 = delmål epilepsi

Tack!



NEUROSJUKVÅRDEN
Sahlgrenska universitetssjukhuset

 **VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN**