

Inmunoterapia en epilepsia refractaria

Immunotherapy in refractory epilepsy

Angela María Uscátegui

RESUMEN

Se revisa el uso de inmunoglobulina y hormona adrenocorticotrópica en epilepsia refractaria, como terapias alternas para el manejo de estos pacientes. Esta aplicación tiene soporte fisiopatológico, ya que se conocen claramente los fenómenos inflamatorios asociados a la epilepsia, que bloquean los mecanismos inhibitorios y facilitan la excitación neuronal.

Existen descripciones claras del uso exitoso de la inmunoglobulina en casos de encefalitis de Rasmussen, síndromes de Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner y epilepsia de focos variables, también se ha utilizado como tratamiento de rescate en síndrome de West.

El tratamiento de elección en Estados Unidos; no existe diferencia estadística en cuanto a su efectividad en este síndrome comparada con vigabatrin.

PALABRAS CLAVES: inmunoglobulina, hormona adrenocorticotrópica, epilepsia.

(Angela María Uscátegui. Inmunoterapia en epilepsia refractaria. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S46-S50).

SUMMARY

This paper reviews the use of immunoglobulin and adrenocorticotrophic hormone in the management of refractory epilepsy, as alternative therapies for these patients.

This application is clearly supported by physiopathology, the inflammatory phenomena associated to epilepsy are clearly known, they act by blocking inhibitory mechanisms and allowing for neuronal excitation. There are comprehensive descriptions about the successful use of immunoglobulin in disorders such as Rasmussen's encephalitis, Lennox-Gastaut syndrome, Landau-Kleffner syndrome and epilepsy with variable foci, and it has been also used as rescue treatment in West syndrome.

It is the treatment of choice in the United States, and there is no statistical difference in effectiveness in this syndrome when compared with vigabatrin.

In order to use these treatments, intercurrent infections should be ruled out and it is necessary to monitor closely its use to prevent complications.

KEY WORDS: infection, virus, brain, diagnosis.

(Angela María Uscátegui. Immunotherapy in refractory epilepsy. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S46-S50).

INTRODUCCIÓN

En neuropediatría es frecuente encontrar síndromes epilépticos catastróficos, que rápidamente evolucionan a encefalopatías epilépticas, con la consecuente repercusión en cognición y neurodesarrollo, cuya etiología no es clara a pesar de múltiples estudios de imágenes e imágenes funcionales, así como metabólicos,

toxicológicos, infecciosos, endocrinológicos e inmunológicos. Es claro que la mejor orientación del tratamiento para los diferentes síndromes epilépticos es hacerlo de acuerdo a la causa subyacente, pero en casos, donde no se conoce, hay que enfrentar estos síndromes de difícil manejo con diversas herramientas, no siempre dentro de los manejos convencionales.

Recibido: 29/02/08. Revisado: 4/03/08. Aceptado: 4/03/08.

Angélica M Uscátegui. Neuropediatra Universidad Nacional de Colombia. Liga Central Contra la Epilepsia. Bogotá, D.C.

Correspondencia: amuscateguid@unal.edu.co

La farmacología ha mostrado avances en cuanto a nuevas medicinas con amplio espectro de acción a través de diferentes mecanismos anti-convulsivantes para la neurona, e incluso anti-epileptogénicos. Igualmente se han desarrollado nuevas tecnologías quirúrgicas mínimamente invasivas, con menores riesgos de secuelas, que facilitan el control de crisis.

Sin embargo para ciertas formas de epilepsia, aún estas nuevas tecnologías son insuficientes para lograr un adecuado control de crisis y evitar el deterioro asociado a ellas.

Por esta razón se han utilizado terapias llamadas “alternativas” para el adecuado control de síndromes epilépticos de difícil manejo, entre las que se cuenta con la terapia inmunológica, representada por el uso de inmunoglobulina y hormona adrenocorticotrópica.

INFLAMACIÓN CEREBRAL Y EPILEPSIA

La neuroinflamación tiene un papel preponderante en la creación de focos epilépticos. De hecho, esto explica la presencia de crisis epilépticas transitorias (desórdenes epilépticos) en enfermedades como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o lupus eritematoso, sin que se encuentre real evidencia de vasculitis u otro tipo de lesión.

Se ha demostrado en modelos animales experimentales y en cultivos de células, como las descargas epilépticas recurrentes alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, facilitando la entrada de mediadores inmunológicos y limitando el transporte de anticonvulsivantes a la neurona, por alteración de proteínas transportadoras; también se ha documentado cómo estas descargas epilépticas persistentes activan la inmunidad celular, que a su vez facilita la presencia de interleucinas y factor de necrosis tumoral, que hacen posible la expresión de proteínas como caspasas, prostaglandinas y citocinas, así como factores tróficos, que dan lugar a modificaciones en la expresión de receptores de membrana celular, alteraciones metabólicas en diferentes células del sistema nervioso y a la muerte celular.

En la encefalitis de Rasmussen, se encontraron inicialmente anticuerpos contra receptores de glutamato tipo ionotrópico, como GLUR3; estos anticuerpos se han detectado también en otras formas de epilepsia; igualmente se han encontrado otros anticuerpos en el sistema nervioso central, relacionados con la presencia de focos epilépticos, contra proteína citosólica, fosfolípidos de membrana, receptores de acetilcolina, antiglía y contra canales iónicos, sin que se evidencie en patología una clara respuesta inmunológica en el tejido neural. Al parecer estos anticuerpos pueden aparecer facilitados por enfermedades autoinmunes transitorias o previa respuesta celular inmune. Estos anticuerpos permanecen por varios años luego de lograr el control de crisis, sea mediante tratamiento inmunológico o a través de manejo quirúrgico.

Esto da lugar a bloqueos de procesos inhibitorios o gran limitación para controlar los mecanismos excitatorios neurales, que aumentan la permeabilidad al calcio y el daño mediado por glutamato. Igualmente afecta al eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenal, modificando la respuesta de glucocorticoides al estrés metabólico y aumentando la producción de hormona liberadora de corticosteroides (CRH).

Muchos otros síndromes epilépticos como epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal, crisis febriles, epilepsias producidas por lesiones de esclerosis tuberosa, síndromes de West, de Lennox-Gastaut y de Landau-Kleffner, parecen tener un origen mediado por respuesta inmune.

INMUNOGLOBULINA

Este concentrado de IgG de aproximadamente 10.000 donantes, ha mostrado que logra el bloqueo de la producción de factor de necrosis tumoral y las interleucinas inducidas por este factor, tanto en células endoteliales como en macrófagos, sugiriendo un mecanismo anti-epiléptico dado por mediación antiinflamatoria; sin embargo, el verdadero mecanismo de acción es aún incierto. Se ha utilizado con éxito en el manejo de diferentes patologías, incluyendo enfermedades neurológicas, como la epilepsia.

Series de casos muestran alta efectividad en el control de crisis en pacientes adultos con encefalitis de Rasmüssen; sin embargo, no parece ser tan dramática la respuesta en niños. Otros estudios muestran efectividad en diferentes síndromes con disminución de más del 50 por ciento de crisis en 4 - 87 por ciento de los pacientes tratados, siendo más efectivo en pacientes con epilepsias generalizadas e idiopáticas. Se encuentra muy buena respuesta en diferentes series de pacientes con síndrome de West, siendo una alternativa cuando existen contraindicaciones o efectos adversos por el uso de ACTH. No hay evidencia clara de modificación en los patrones electroencefalográficos.

Otros síndromes epilépticos donde se ha encontrado buena respuesta en publicaciones de reportes de casos son: síndrome de Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner y epilepsia de focos variables. Sin embargo, no hay argumentos adecuados en el marco de la medicina basada en la evidencia, sobre la indicación del uso de inmunoglobulina en niños; los estudios realizados cuentan con pocos pacientes y no se ha logrado un diseño adecuado donde sólo se traten pacientes con encefalopatías epilépticas.

Se ha utilizado de forma anecdótica en ciertas formas refractarias de epilepsia por errores innatos del metabolismo tales como acidemia metilmalónica, con excelentes resultados.

Los protocolos varían, hay quienes la utilizan en un solo ciclo a dosis de 2 g/k en cinco días continuos, 2 g/día durante tres días cada tres semanas o cada cinco semanas o cuatro dosis de 400 mg/k cada tres semanas, mostrando eficacias diferentes y efectos a plazos diferentes, generalmente mejores a corto plazo. Esto implica la necesidad de vigilancia médica e incluso de hospitalización mientras se realiza el tratamiento.

Los efectos adversos descritos están entre 3 - 15 por ciento, son de severidad leve a moderada y están relacionados con la velocidad de infusión. No se han descrito casos de transmisión de enfermedades infecciosas con la administración de inmunoglobulina.

HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

La hormona adrenocorticotrópica se produce de forma natural en la hipófisis anterior, por estímulo de la CRH y es regulada por retroalimentación por el cortisol de la glándula suprarrenal y por el ciclo circadiano. La producción de CRH es a su vez regulada por redes neurales que utilizan GABA, acetilcolina, noradrenalina y serotonina.

Actúa en respuesta al estrés, regulando presión arterial, la frecuencia cardiaca y el comportamiento ante dicho estrés. También regula la glicemia y la energía una vez estimula la glándula suprarrenal, cuando interviene en la retención de agua y sal en el riñón, y estimula la producción de cortisol para determinar la velocidad de producción de esteroides.

El cortisol a su vez se encarga de suprimir la respuesta inflamatoria, inhibiendo la migración de leucocitos, la liberación de péptidos vasoactivos y proteolíticos, así como la liberación del ácido araquidónico y precursores de prostaglandinas y altera la respuesta inmune celular.

Los glucocorticoides son potentes inhibidores de la transcripción de genes que codifican la producción de moléculas pro inflamatorias. Otros mecanismos de acción propuestos son:

- Aceleración de la maduración cerebral
- Inmunomodulación
- Modulación de neurotransmisores con aumento de los inhibitorios
- Bloqueo de CRH

Se ha utilizado en diferentes tipos de síndromes epilépticos; sin embargo las primeras descripciones se realizaron en síndrome de West, donde aún tiene vigencia como tratamiento. Ha mostrado alta eficacia en espasmos infantiles, principalmente cuando se utiliza temprano con respecto a la aparición de la epilepsia y con una mejor respuesta comparado con los esteroides orales. También ha resultado útil en espasmos no relacionados con síndrome de West, ya sean

focales o en el marco de otros síndromes como Lennox-Gastaut, con una respuesta excelente en el 63 por ciento de los pacientes, 29 por ciento de ellos permanecen libres de crisis a largo plazo. En un estudio realizado en Israel, con seguimiento de pacientes durante aproximadamente veinte años, se encontró que la capacidad intelectual fue normal en la totalidad de los pacientes que presentaron espasmos en la infancia y fueron tratados tempranamente con ACTH, mientras que en aquellos tratados tardíamente se evidenció retardo mental y el 22 por ciento evolucionaron al síndrome de Lennox-Gastaut.

La eficacia de la ACTH en el tratamiento del síndrome de West tiene un nivel de evidencia I a II, aunque no se conoce la dosis a la que se recomienda utilizarlo. Algunos estudios muestran que los pacientes se benefician de dosis altas (más de 3 UI/K/día) y por tiempos prolongados, aunque otros no encuentran diferencias en eficacia y sí hay disminución de efectos adversos si se usan dosis bajas. No hay diferencia en cuanto al control de espasmos infantiles comparándolo con el uso de vigabatrin.

Sin embargo los esteroides y en particular el ACTH se han utilizado con éxito en otras formas de encefalopatías, como síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsias mioclónicas, variantes de epilepsia rolándica, epilepsia de punta onda continua en sueño profundo y en síndrome de Landau-Kleffner.

Tampoco en las otras indicaciones se conocen dosis o método con normas de administración. Existen protocolos que hablan del uso de ACTH durante una o dos semanas con suspensión durante otras dos semanas, otros de tratamientos entre dos semanas hasta un mes y un año para realizar descenso. Otros muestran evidencia de la eficacia del uso de ACTH durante algunas semanas y posteriormente cambio a esteroides orales para lograr la reducción de la medicación.

Sin embargo, los estudios muestran que el uso de dosis altas y los esquemas de larga duración son los que muestran mejores resultados, por lo que se utilizan esquemas que inician con 3 - 5

UI/K/día, dosis que empieza a disminuir con el control de crisis hasta suspenderse entre uno a dos años. En cuanto a los esteroides orales, se pueden usar dosis entre 1 - 3 mg/k/día por seis semanas y descenso lento durante otras seis semanas.

Entre los efectos adversos se encuentran la facilidad para adquirir infecciones, fascies cushingoide, hipertriosis, desórdenes hidroelectrolíticos (principalmente hipokalemia), hipertensión arterial, lesiones en piel como estrías, alteración del metabolismo tiroideo, osteoporosis, hiperglicemia y atrofia cerebral reversible, entre otros. Las infecciones ameritan tratamiento antibiótico de amplio espectro y considerar la presencia de infecciones oportunistas. Los demás efectos adversos mejoran fácilmente al disminuir la dosis de esteroide. Existen otras alteraciones menos comunes como la hiperfagia, los trastornos del sueño y del comportamiento que también mejoran al suspender el tratamiento, aunque muchos requieren manejo sintomático.

Debe descartarse previo al uso la presencia de infecciones de tipo crónico como las causadas por virus como Ebstein-Barr, Citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana o herpes virus, y de enfermedades como síndrome de Cushing o hiperplasia suprarrenal congénita. Además, antes del inicio de la terapia se debe desparasitar al paciente y hacer modificaciones en la dieta incluyendo aumento de ingesta de potasio.

CONCLUSIONES

Aunque, en algunos casos exista escasa evidencia, la respuesta observada en pacientes con deterioro intelectual asociado a epilepsia o con pobre respuesta a medicaciones convencionales, lleva a considerar como una opción el tratamiento con inmunoterapia.

Deben descartarse previamente contraindicaciones para su uso y tomar las precauciones necesarias para evitar efectos adversos, lo que implica la necesidad de vigilancia médica estrecha del paciente así como controles de laboratorio y de EEG periódicos.

Sin embargo este tratamiento se constituye en excelente opción para lograr el control adecuado de crisis y evitar el deterioro del paciente en cuanto a desarrollo y habilidades cognitivas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Aikoh H, Sasaki M, Sugai K, Yoshida H, Sakuragawa N.** Case Report: Effective immunoglobulin therapy for brief tonic seizures in Methylmalonic acidemia. *Brain & Development* 1997; 19: 502-505.

- **Best CH, Taylor.** El Sistema de Control Hipotálamo - hipofisiario. En: Bases fisiológicas de la Práctica Médica, cap. 52, 11ª edición. West JB. ed. Baltimore Williams and Wilkins, 1986: 1031- 1044.

- **Billiau A, 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; 48:1739-1749.

- **Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al.** Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions. *Transfusion Medicine Reviews* 2007; 21 Suppl 1: pp S57-S107.

- **Gallagher S, Weiss S, Oram Cardy J, Humphries T, Harman K, Menascu S.** Efficacy of very high dose steroid treatment in a case of Landau-Kleffner Syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006; 48: 766-769.

- **Granata T, Fusco L, Gobbi G, et al.** Experience With Immunomodulatory Treatments In Rasmussen's Encephalitis. *Neurology* 2003; 61:1807-1810.

- **Gupta R, Appleton R.** Corticosteroids Inin Thethe Management Ofof Thethe Paediatric Epilepsies. *Arch Dis Child* 2005;90: 379-384.

- **Kivito S, Lerman R, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S.** Long-Term Cognitive Outcomes of a Cohort of Children Withwith Cryptogenic Infantile Spasms Treated with High Dose of Adrenocorticotrophic Hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255-262.

- **Mackay M, S, Weiss S, Adams-Webber T, et al.** Medical Treatment of Infantile Spasms Report of

the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62:1668-1681.

- **McKnight K, Jiang Y, Hart Y et al.** Serum Antibodies in Epilepsy and Seizure-Associated Disorders. *Neurology*, 2005; 65:1730-1736.

- **Medina Malo, C; Arango, G; Carreño, O; Uscátegui, A.** Etiología de la Epilepsia. En: Epilepsia: Aspectos Clínicos y Psicosociales. C. Medina Malo, ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana, 2004: 90-109.

- **Oguni, H, Funatsuka M, Sasaki K et al.** Effect of ACTH Therapy for Epileptic Spasms without Hipsarritmia. *Epilepsia* 2005; 46:709-715.

- **Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K et al.** extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: Maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain & Development* 2006; 28: 8-13.

- **Riikonen, R.S.** Steroids or Vigabatrin in the Treatment of Infantile Spasms? *Pediatr Neurol* 2000; 23:403-408.

- **Roubertie A, Boukhaddaoui H, Sieso V et al.** Antigliial Cell Autoantibodies and Childhood Epilepsy: A Case Report. *Epilepsia* 2005; 46:1308-1312.

- **Shinoda S, Skradski S, Araki T et al.** Formation Of A Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Molecular Scaffolding Complex And Activation Of Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 During Seizure-Induced Neuronal Death. *European Journal of Neuroscience* 2003; 17: 2065-2076

- **Sinclair D B.** Prednisone therapy in pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 194-198.

- **Takahashi Y, Mori H, Mishina M et al.** Autoantibodies and Cell-mediated Autoimmunity to NMDA-type GluR2 in Patients with Rasmussen's Encephalitis and Chronic Progressive Epilepsia Partialis Continua. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl. 5):152-158.

- **Verhelst H, Boon P, Buyse G et al.** Steroids in intractable childhood epilepsy: Clinical experience and review of the literature. *Seizure* 2005; 14: 412 - 421.

- **Vezzani A, Granata T.** Brain Inflammation in Epilepsy: Experimental and Clinical Evidence. *Epilepsia* 2005; 46):1724-1743.

- **Villani F, Avanzini G.** The Use of Immunoglobulins in the Treatment of Human Epilepsy. *Neurol Sci* 2002; 23:S33-S37.