

EPILEPSIA E INMUNIDAD. ENCEFALITIS AUTOINMUNE Y EPILEPSIAS INMUNOMEDIADAS

JORGE VIDAURRE

Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, USA

Dirección postal: Jorge Vidaurre, Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Dr. Columbus, Ohio 43205, USA

E-mail: jorge.vidaurre@nationwidechildrens.org

Resumen

Múltiples estudios han demostrado una relación importante entre la epilepsia y los trastornos autoinmunes sistémicos. Esta asociación es más significativa si se incluyen desórdenes específicos, como el lupus eritematoso sistémico y la diabetes mellitus tipo 1. Las crisis epilépticas también pueden representar un síntoma de desórdenes inmunológicos, con anticuerpos dirigidos hacia blancos neuronales. Este artículo analiza las enfermedades donde hay mayor evidencia de esta asociación y los trastornos más frecuentemente observados en la edad pediátrica.

Palabras clave: epilepsia, crisis, trastornos autoinmunes, encefalitis autoinmune

Abstract

Immunity and epilepsy. Autoimmune encephalitis and epilepsy linked to autoimmune disorders

A relationship between epilepsy and an autoimmune disorder has been demonstrated by multiple studies. This association is stronger, when looking at specific disorders, such as systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus type 1. Seizures could also represent a manifestation of immunological disorders with antibodies directed towards neuronal targets. This article focuses on the diseases with more convincing evidence about this association or the disorders most frequently observed in pediatrics.

Key words: epilepsy, seizures, autoimmune disorders, autoimmune encephalitis

La relación entre las crisis epilépticas o epilepsia y los trastornos autoinmunes sistémicos ha sido reconocida en diferentes estudios. Esto podría explicarse por las complicaciones asociadas a estas enfermedades o a un ataque inmunológico dirigido al cerebro. Por otra parte, la etiología de las crisis epilépticas en las encefalitis autoinmunes se debe a una respuesta inmunológica específica, dirigida a blancos neuronales. Este artículo analiza la evidencia de esta asociación y la expresión clínica de estos trastornos heterogéneos.

Epilepsia y desórdenes sistémicos autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes afectan al 8% de la población, y estudios poblacionales han demostrado un nexo importante entre las enfermedades autoinmunes y la epilepsia. Aún más, 1 de cada 5 pacientes con epilepsia es diagnosticado con una enfermedad autoinmune y esta asociación es mucho más marcada en niños¹. La relación entre epilepsia y trastornos sistémicos autoinmunes ha sido reconocida en diferentes estudios. Ésta es más significativa si se incluyen desórdenes específicos como el lupus eritematoso sistémico y la diabetes mellitus (DM) tipo 1. Sin embargo, en otros trastornos autoinmunes, como el vitíligo o la esclerodermia, tal asociación no ha sido reconocida. Este artículo discute

las enfermedades autoinmunes que han demostrado mayor vínculo con la epilepsia, especialmente a través de estudios poblacionales.

Lupus eritematoso sistémico

Alrededor de 1/3 de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), eventualmente desarrollan “lupus neuropsiquiátrico”, con síntomas que incluyen depresión, psicosis y corea, además de crisis epilépticas. La fisiopatología de las crisis epilépticas podría estar asociada a la presencia de anticuerpos neuronales específicos, como los anticuerpos contra receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), neurofilamentos y otros. Los pacientes con LES también están predispuestos a manifestar el síndrome antifosfolípidos con riesgo de sufrir eventos vasculares trombóticos. Más aún, se ha especulado que estos anticuerpos antifosfolípidos y el anticoagulante lúpico podrían afectar el cerebro, independientemente de los efectos isquémicos, y podrían estar involucrados en la etiología de las crisis.

Las crisis epilépticas son una de las complicaciones más serias del LES y pueden ocurrir en cualquier momento en el curso de la enfermedad, o aún antes del diagnóstico². Las tasas de epilepsia en LES varían de 4-51% dependiendo del estudio¹.

Las crisis pueden ser generalizadas o focales, incluyendo epilepsia mesial temporal³. El LES de mayor gravedad está asociado a un inicio más temprano de las crisis. Sin embargo, la presencia de crisis también constituye un marcador de gravedad de la enfermedad y contribuyen a la progresión de ésta.

A pesar de estos datos, un estudio reciente poblacional en Minnesota, con 188 pacientes con LES no demostró un aumento en el riesgo de epilepsia, comparado a controles seleccionados de esta misma población, a diferencia de la artritis reumatoidea, la cual sí demostró un incremento en riesgo de epilepsia, aunque debido principalmente a trastornos comórbidos⁴.

Diabetes mellitus tipo 1

El riesgo de sufrir crisis epilépticas en pacientes con DM tipo 1 es tres veces mayor que en controles. El mecanismo no es completamente claro, pero podría estar asociado a variables genéticas o autoinmunes, los cuales son comu-

nes a los dos trastornos. Otra posibilidad es que las crisis sean el resultado de lesiones producidas por el trastorno metabólico⁵. También se ha encontrado que una edad temprana de inicio y la hipoglicemia grave son factores asociados a anomalías en el electroencefalograma (EEG)⁶ y hay evidencia de que la incidencia actual de epilepsia asociada a DM ha disminuido, lo cual probablemente se deba a un mejor control glicémico⁵. Los factores autoinmunes implicados son complejos y no comprendidos totalmente, como es la relación de autoanticuerpos contra el ácido glutámico decarboxilasa (GAD) 65 con la DM.

Enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celíaca

La relación entre la epilepsia y enfermedad inflamatoria intestinal tampoco es clara. Ciertos estudios han encontrado una asociación de estos dos trastornos, pero otros, no muestran evidencia definitiva. Similarmente, en la enfermedad celíaca, hay estudios que sugieren una relación, aunque muchos de estos han ocupado anticuerpos como marcador, sin realizar biopsias duodenales para confirmar el diagnóstico⁵. Sin embargo, un estudio suizo, utilizando resultado de biopsias, encontró un riesgo moderado de epilepsia en pacientes con enfermedad celíaca, con un incremento de 1.43 (95% CI = 1.10-1.86)⁷.

Tiroiditis de Hashimoto

Esta entidad se puede manifestar con crisis convulsivas o con una encefalopatía (encefalopatía de Hashimoto), con la ocurrencia de crisis epilépticas, enlentecimiento (focal o generalizado) en el EEG, psicosis, paranoia, síntomas focales y trastornos de movimiento⁸. Sin embargo, este diagnóstico es muchas veces incierto. Otras causas de encefalitis autoinmune pueden producir síntomas similares, con presencia de trastornos cognitivos o psiquiátricos, como la encefalitis anti NMDA. Además, hasta el 13% de personas asintomáticas pueden tener anticuerpos antitiroideos. Generalmente, los pacientes con sospecha de Hashimoto responden al tratamiento con esteroides^{5,9}.

Encefalitis autoinmune

Estudios poblacionales demuestran que la incidencia y prevalencia de encefalitis autoinmu-

ne (EA) es similar a la de la encefalitis por agentes infecciosos, con 0.8/100 000 y 13.7/100 000 personas por año¹⁰, respectivamente. Sin embargo, en la última década, los casos reconocidos como EA se han cuadruplicado del 2010 al 2020¹¹.

La EA afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. Pacientes con EA generalmente presentan un síndrome neuropsiquiátrico agudo o subagudo. Muchas de estas encefalitis se asocian con anticuerpos dirigidos a antígenos extracelulares, como lo son canales iónicos o receptores. La causa más frecuente de EA en niños es la de anticuerpos contra el receptor NMDA. En pacientes pediátricos, a diferencia de los adultos, los síntomas neurológicos incluyen crisis epilépticas, trastornos de movimiento o déficits focales, los cuales predominan sobre el trastorno psiquiátrico y cognitivo. El trastorno de mo-

vimiento y la disfunción autonómica se pueden ver tempranamente en el curso de la enfermedad¹².

Las crisis son usualmente la manifestación más frecuente en el paciente pediátrico. Estas pueden ser focales o generalizadas y frecuentemente multifocales. Alrededor de 1/3 de pacientes presenta trastorno de movimiento, incluyendo distonía y corea, y eventualmente la mayoría de ellos desarrollará problemas cognitivos evidentes^{12,13} (Tabla 1).

El Consorcio Internacional de Encefalitis ha propuesto una clasificación de EA con criterios diagnósticos más específicos. Estos criterios incluyen el inicio de síntomas en un periodo igual o menor a 3 meses (en un paciente previamente sano) y la evidencia clínica de disfunción neurológica. Ésta abarca la presencia de alteración del

Tabla 1 | Características clínicas, laboratorio y tratamiento de las encefalitis autoinmunes

Características clínicas	RM	EEG	Otros exámenes	Tratamiento (encefalitis anti NMDA)
Alteración del sensorio	Normal en más de la mitad de los pacientes	Enlentecimiento generalizado o focal	Presencia de anticuerpos en LCR o sangre	Primera línea: Metilprednisolona EV (puede seguirse por un régimen corto de esteroides orales o combinarse con inmunoglobulina)
Desórdenes del movimiento	Las lesiones no están solo limitadas al lóbulo temporal	Actividad epileptiforme	Biopsia cerebral en casos específicos	Terapia adicional de primera línea: Inmunoglobulina o plasmaféresis
Síntomas psiquiátricos				Se puede continuar con inmunoglobulina o metilprednisolona EV mensualmente
Crisis epilépticas				Terapia de segunda línea: Rituximab es preferido a ciclofosfamida
Déficits focales				

RN: resonancia magnética; EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; EV: endovenosa

estado mental (o un EEG con enlentecimiento o actividad epileptiforme), desorden del movimiento, trastorno cognitivo y/o psiquiátrico, regresión aguda del desarrollo y crisis epilépticas; además de excluir otras etiologías posibles. En pacientes con sospecha de posible EA, son necesarios estudios paraclínicos que demuestren neuro inflamación en líquido cefalorraquídeo (LCR), resonancia magnética (RM) o biopsia y la serología (anticuerpos en sangre y LCR)¹².

Todo niño con sospecha de posible EA, debería recibir tratamiento temprano, ya que esto puede mejorar el pronóstico. Sin embargo, si los estudios paraclínicos y la serología dan resultados negativos, deberían ser considerados otros diagnósticos.

Si un paciente con sospecha de EA tiene uno o más estudios paraclínicos positivos sugiriendo neuroinflamación, pero no se han aislado anticuerpos, su diagnóstico sería “probable EA pediátrica con anticuerpos negativos” y este diagnóstico debería ser reevaluado en pacientes con características clínicas atípicas.

Niños con anticuerpos positivos son clasificados como “EA pediátrica definitiva con anticuerpos positivos”. Si estos anticuerpos se aíslan en el LCR, no son necesarios más estudios paraclínicos, pero si los anticuerpos se aíslan solo en sangre, entonces se requiere uno o más estudios paraclínicos, demostrando neuroinflamación¹².

Las recomendaciones acerca del tratamiento en EA se han basado principalmente en series retrospectivas y opinión de expertos. Para las encefalitis con anticuerpos hacia las proteínas de superficie celular neuronal, se recomienda inmunoterapia. Esto ha sido extrapolado principalmente de la experiencia con el tratamiento de la encefalitis anti NMDA, la cual es la más frecuente.

A continuación, se describen en más detalle dos de las EA, las cuales son las más comúnmente observadas en niños y en las que el tratamiento oportuno puede mejorar la calidad de vida y evitar secuelas.

Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA

La prevalencia es mayor en mujeres que hombres (radio 8:2) y alrededor del 37% de pacientes son menores de 18 años. El teratoma de ovario

y la encefalitis herpética han sido identificados como desencadenantes. Los síntomas generalmente aparecen 1-2 semanas después de un pródrómo viral. La psicosis es más común en adultos, pero el insomnio, las crisis epilépticas, los movimientos anormales y la irritabilidad son más frecuentes en niños¹⁴.

Las crisis pueden ser generalizadas o focales e incluso presentarse como estado epiléptico, el cual podría ser refractario. Los movimientos anormales incluyen discinesias faciales¹⁵, que pueden producir lesiones en la lengua o dientes y causar problemas en cuidados intensivos (tetrabenazina y toxina botulínica han sido utilizados para su manejo). Pueden observarse lenguaje apresurado, reducido o aun mutismo. La disfunción autonómica e hipoventilación también pueden complicar el cuadro clínico.

El EEG es generalmente anormal, con enlentecimiento o actividad epileptiforme y se puede observar el patrón de “delta en cepillo extremos”. La RM es anormal en solo el 30% de los casos, con hallazgos en lóbulos frontales, temporales, cerebelo, médula espinal o bulbo, por lo tanto, es importante la detección de anticuerpos en el LCR.

Las recomendaciones terapéuticas del consenso internacional (2021), incluyen esteroides como primera línea de tratamiento (pulsos endovenosos de metilprednisolona preferidos a la prednisona oral), con adición de inmunoglobulina endovenosa (EV) o plasmaféresis en casos graves. Estos tratamientos se usan de una manera secuencial, o al mismo tiempo que los esteroides. La terapia de primera línea se puede prolongar a 3-12 meses (ya sea con inmunoglobulina, esteroides EV u corticosteroides orales). En pacientes que no mejoran a las 2 semanas, después de haber utilizado dos o más terapias de primera línea, está indicada la terapia de segunda línea (rituximab preferido sobre ciclofosfamida)¹⁶.

Desórdenes asociados a anticuerpos anti-glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG por sus siglas del inglés)

Estos son causados por anticuerpos contra MOG y usualmente detectados en sangre, aunque pueden estar presentes en el LCR. Raros casos demuestran anticuerpos solo en LCR; por lo

tanto, si hay sospecha clínica y serología negativa, se debería considerar el estudio del LCR.

Los niños son más frecuentemente afectados que los adultos, con compromiso de los nervios ópticos y médula espinal. Sin embargo, cuando estos anticuerpos atacan el cerebro, el fenotipo es similar a la encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM por sus siglas en inglés). Ésta constituye la presentación más frecuente en niños (hasta en 46 % de los casos vs. 5% de adultos). Existen estudios que han demostrado que alrededor de un 50% de casos de ADEM en niños son seropositivos por anticuerpos anti MOG. Los síntomas incluyen alteración del sensorio y signos neurológicos focales. Se pueden observar crisis epilépticas al inicio y presentarse hasta en el 40% de los niños^{17,18}. Las crisis son frecuentemente generalizadas, pero pueden ser focales. La afectación de los nervios ópticos y de la médula espinal son más prevalentes en adolescentes y adultos. La ADEM puede ser monofásica, o bien tener recaídas, especialmente en pacientes en los que los títulos de anticuerpos persisten. Los ataques subsecuentes pueden asociarse a neuritis óptica o mielitis transversa, pero a pesar de esto, el pronóstico es mejor que en las enfermedades dentro del espectro de desórdenes de neuromielitis óptica por anticuerpos contra aquaporina 4 (AQP4)¹⁹.

La RM en ADEM muestra lesiones hiperintensas, pobremente definidas, asimétricas, bilaterales, supra e infratentoriales, que a veces adoptan formas globulares. Estas pueden involucrar el tálamo y frecuentemente están asociadas a lesiones espinales. Si hay neuritis óptica, las lesiones suelen ser anteriores y extensas. En médula espinal, se afecta la sustancia gris, produciendo el signo de la "H". Las lesiones son longitudinalmente extensas y pueden abarcar el cono medular²⁰.

Bibliografía

1. Ong MS, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol* 2014; 71:569-74.
2. Andrade RM, Alarcón GS, González LA, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis* 2008; 67:829-34.
3. Toyota T, Akamatsu N, Tanaka A, et al. Mesial temporal lobe epilepsy as a neuropsychiatric syndrome of systemic lupus erythematosus. *Epilepsia* 2013; 54:e33-6.
4. Hasan S, Nguyen A, Achenbach S, et al. The risk of epilepsy in systemic autoimmune diseases: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 2024; 103 (Supplement 1):S122-3.
5. Steriade C, Titulaer MJ, Vezzani A, Sander JW, Thijs

No hay estudios aleatorizados que guíen tratamiento. Sin embargo, como estrategia de primera línea se usa generalmente metilprednisolona. La inmunoglobulina o la plasmaféresis se utilizan para pacientes que no responden a esteroides o han tenido ataques graves con parálisis, pérdida de visión o encefalitis grave.

Algunos centros, en pacientes adultos, mantienen prednisona oral (1 mg/kg/día) por 3 meses y luego progresivamente bajan la dosis hasta discontinuarlos en 3 meses. En niños, este abordaje es controversial. Algunos siguen este protocolo, pero otros usan cursos más cortos (menores de 4 semanas) para evitar efectos adversos y luego inmunoglobulina por 3-6 meses, ya que la acumulación de síntomas causa discapacidad. Ello depende de las recaídas, así que el identificar pacientes con riesgo de recaídas es importante. El 70% de los pacientes pediátricos tiene una enfermedad monofásica y la decisión de iniciar tratamiento crónico es más debatida en niños, sin embargo, han sido utilizados los medicamentos como inmunoglobulina, rituximab, micofenilato mofetil y azatioprina.

Conclusión

Existe una asociación entre las enfermedades autoinmunes como el LES y la DM tipo 1. Es importante para el clínico reconocer esta asociación y los posibles factores contribuyentes, para poder proporcionar un cuidado más integral a los pacientes afectados por estos desórdenes. Es también necesario reconocer los síntomas de las EA en el paciente pediátrico, incluyendo la presencia de crisis epilépticas y anomalías en el EEG, ya que el tratamiento temprano contribuye a un mejor pronóstico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

- RD. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications. *Brain* 2021; 144:372-90.
6. Soltész G, Acsádi G. Association between diabetes, severe hypo-glycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* 1989; 64:992-6.
 7. Ludvigsson JF, Zingone F, Tomson T, Ekblom A, Ciacci C. Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease: a population-based cohort study. *Neurology* 2012; 78:1401-7.
 8. Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, et al. Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17:280-7.
 9. Laurent C, Capron J, Quillerou B, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev* 2016; 15:1129-33.
 10. Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018; 83:166-77.
 11. Segal Y, Rotschild O, Mina Y, et al. Epidemiology of autoimmune encephalitis and comparison to infectious causes-Experience from a tertiary center. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; 11:2337-49.
 12. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7:e663.
 13. Hacohen Y, Wright S, Waters P, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:748-55.
 14. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* 2019; 18:1045-57.
 15. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7:1091-8.
 16. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International consensus recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8:e1052.
 17. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021; 20:762-72. Erratum. *Lancet Neurol* 2021; 20:e6. Erratum. *Lancet Neurol* 2022; 21:e1.
 18. Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 – Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 29:2-13.
 19. Salama S, Khan M, Pardo S, Izbudak I, Levy M. MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis. *Mult Scler* 2019; 25:1427-33.
 20. Bartels F, Lu A, Oertel FC, Finke C, Paul F, Chien C. Clinical and neuroimaging findings in MOGAD-MRI and OCT. *Clin Exp Immunol* 2021; 206:266-81.