

Editorial

Florencia Andrade

Durante la 69° Reunión Anual de la Sociedad Americana de Epilepsia, realizada en Filadelfia del 4 al 8 de Diciembre, se presentaron las innovaciones más recientes y las últimas investigaciones mundiales sobre las epilepsias, desde el estudio danés sobre la comorbilidad entre epilepsia y pertussis hasta el uso de cannabinoides como tratamiento adyuvante en epilepsias refractarias.

Pero, sin duda, uno de los temas más interesantes fue el que presentó Matthew Fox, CEO de Pairnomix, una nueva compañía de investigación genética. Se trata de un servicio altamente personalizado, en el que se trabaja con la mutación genética específica que está produciendo las crisis en el paciente. En el laboratorio se toma la mutación y se crea una réplica de ésta, para luego caracterizarla y probar distintos compuestos contra la mutación, que podrían llegar a restaurar la actividad alterada a la normalidad.

Esto, para que después el médico tratante pueda darle el tratamiento más adecuado al paciente con la nueva información resultante de la investigación. Así, se acelera de manera considerable el proceso de encontrar la medicación más efectiva y específica para el paciente.

Si es que esta iniciativa se prueba exitosa, sería de gran importancia, teniendo en cuenta que se estima que entre un 2-4% de las epilepsias infantiles tienen una base genética, y cada vez se siguen encontrando más causas genéticas en las epilepsias.

La compañía planea, además, expandirse para eventualmente poder proveer este servicio a pacientes con otras enfermedades poco comunes, el único gran inconveniente son los prohibitivos costos de esta nueva iniciativa, que hace que sólo unos pocos puedan acceder a sus beneficios.

El Dr. Steriade, en su estudio acerca de las epilepsias

autoinmunes, que aunque no es un fenómeno nuevo es una causa cada vez más reconocida de la epilepsia intratable, en su presentación observó a pacientes con epilepsia autoinmune debido a múltiples tipos de anticuerpos. Se identificaron cuatro pacientes que tenían anticuerpos MA2, apuntando a un antígeno intracelular, y ocho pacientes con anticuerpos LGI1, apuntando a un antígeno en la superficie celular. Estos fueron los pacientes que tenían convulsiones como característica clínica predominante, y se estudiaron sus características clínicas y EEG.

Las principales conclusiones fueron que los pacientes con anticuerpos MA2 tendían a tener un curso clínico más severo. Con frecuencia requieren ingreso en la unidad de cuidado intensivo y con mayor frecuencia llegaron a un estado epiléptico. También tenían una variedad de síntomas neurológicos asociados, incluidos trastornos psiquiátricos, deterioro cognitivo, alteraciones de los movimientos oculares, y parkinsonismo. Los pacientes con anticuerpos LGI1, por otra parte, sólo tenían trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo.

Además, los pacientes con anticuerpos MA2 tendían a tener una malignidad asociada, con mayor frecuencia un tumor testicular, mientras que los pacientes con anticuerpos LGI1 no lo hicieron. En ambos grupos se observaron hiperintensidades temporal Mesial pero con mayor frecuencia en el grupo de anticuerpos Ma2. La diferencia principal fue la presencia de atrofia del hipocampo temprano, lo cual era mucho más frecuente en los pacientes con anticuerpos MA2 y puede indicar un proceso destructivo que conduce a la pérdida neuronal al comienzo de la enfermedad.

En términos de su presentación convulsión, había un tipo específico de convulsión visto en anticuerpos LGI1: tónico convulsiones focales o distónicas faciobraquial. Además, convulsiones de tipo pilo-

motor, un tipo de convulsión ya puede sugerir la epilepsia autoinmune, también se observaron en un paciente con anticuerpos LGI1. Ambos grupos tuvieron convulsiones focales discognitivas, sugerentes de un inicio del lóbulo temporal, y en algunos de los pacientes en cada grupo habían crisis generalizadas secundarias, tónicas y clónicas.

En cuanto a las características del Electroencefalograma (EEG), el principal hallazgo en el grupo de anticuerpos Ma2 fue la presencia de descargas interictales multifocales que indican un proceso que no sólo se limita a los lóbulos temporales, a diferencia de los pacientes con anticuerpos LGI1, que tenían EEG inusuales con muy frecuentes subclínicas de crisis del lóbulo temporal a pesar de que no hay convulsiones del lóbulo temporal clínicas capturados en varios días de Monitoreo video EEG. También tenían eventos electrodecrementales antes de la tónica convulsiones focales o distónicas faciobraquiales, lo que da más apoyo a estas convulsiones tónicas que representan en términos de su clasificación.

En su tratamiento, ambos grupos demostraron resistencia a los anticonvulsivos, con un promedio de 4,5 anticonvulsivos en el grupo de anticuerpos Ma2 y 3,2 anticonvulsivos en el grupo de anticuerpos LGI1. La principal diferencia de tratamiento era que los pacientes con anticuerpos MA2 tienden a no responder a la inmunoterapia (que estaba hecha con una combinación de esteroides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis, y/o rituximab), mientras que los pacientes con anticuerpos LGI1 exhibieron una respuesta impresionante a la inmunoterapia. Esto puede estar relacionado con el hecho de que la disfunción cerebral en pacientes con anticuerpos dirigidos a antígenos intracelulares, tales como anticuerpos MA2, tiende a ser mediada por células T, mientras que la asociada a los anticuer-

pos contra el receptor de la superficie celular, tales como anticuerpos LGI1, tienden a ser B- mediada por células. De hecho, la inmunoterapia convencional se dirige mayormente a la respuesta de las células B y no a la patología inmunológica raíz de enfermedades asociadas con anticuerpos dirigidos a los antígenos intracelulares.

Este trabajo ayuda a establecer una base para futuros estudios que ayuden en los pacientes con epilepsia autoinmune. En lugar de agrupar todas las epilepsias autoinmunes juntas, un objetivo más refinado puede ser para diferenciar lo que las diferentes características clínicas y la respuesta al tratamiento se encuentran dentro de diversos grupos de anticuerpos (anticuerpos dirigidos a antígenos intracelulares vs anticuerpos dirigidos a antígenos de los receptores de la superficie celular). Podemos estar tratando con una variedad de enfermedades, más que una enfermedad, y puede ser que cada uno se debe sospechar potencialmente en diferentes escenarios clínicos y se tratarán con diferentes métodos de inmunoterapia. Existe un debate sobre esto. Es normalmente considerado como una enfermedad rara, pero no ha habido una creciente conciencia de estos anticuerpos en asociación con la epilepsia, aunque la relación causal directa de la enfermedad ha sido cuestionada, al menos para ciertos anticuerpos.

¿Qué tan común es la epilepsia autoinmune? Los anticuerpos antineuronales se han encontrado en 5% -10% de los casos de cohortes en epilepsia resistentes a los medicamentos. Con el aumento de la conciencia, la disponibilidad de pruebas y el descubrimiento de nuevos anticuerpos asociados a la epilepsia, este número puede continuar aumentando. Uno de los próximos pasos clave es averiguar lo que distingue clínicamente el 5% -10% subgrupo de pacientes, para ayudarnos a entender lo que necesitamos para la prueba de anticuerpos estos pacientes.