

Utilidad de un ensayo con inmunoterapia en la evaluación de pacientes con epilepsia presuntamente autoinmune



M. Toledano, MD
 J.W. Britton, MD
 A. McKeon, MD
 C. Shin, MD
 V.A. Lennon, MD, PhD
 A.M.L. Quek, MBBS
 E. So, MD
 G.A. Worrell, MD, PhD
 G.D. Cascino, MD
 C.J. Klein, MD
 T.D. Lagerlund, MD
 E.C. Wirrell, MD
 K.C. Nickels, MD
 S.J. Pittock, MD

RESUMEN

Objetivo: Evaluar un ensayo de inmunoterapia como una ayuda para el diagnóstico en la sospecha de epilepsia autoinmune.

Método: Revisamos los registros de 110 pacientes vistos en nuestra clínica de neurología autoinmune, con epilepsia como queja principal. Veintinueve pacientes presentaron los siguientes criterios de inclusión: (1) sospecha de epilepsia autoinmune basada en la presencia de ≥ 1 anticuerpo neuronal ($n = 23$), antecedentes personal o familiar o estigmas físicos de autoinmunidad y crisis frecuentes o médicamente intratables; y (2) habían iniciado una prueba de 6 a 12 semanas de metilprednisolona EV (MPEV), inmunoglobulina EV (IgEV) o ambas. Los pacientes fueron definidos como respondedores si había una reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis.

Resultados: Respondieron 18 pacientes (62%), de los cuales 10 (34%) permanecieron libres de crisis; 52% mejoraron con el primer tratamiento. De aquellos que recibieron un segundo tratamiento luego de no responder al primero, un 43% mejoró. Una respuesta favorable se correlacionó con un intervalo menor entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento (mediana 9.5 vs 22 meses; $p = 0,048$). Los respondedores incluyeron 14/16 (87,5%) pacientes con anticuerpos contra antígenos de membrana plasmática, 2/6 (33%) pacientes seropositivos para anticuerpos anti ácido glutámico descarboxilasa 65 y 2/6 (33%) pacientes sin anticuerpos detectables. De 13 respondedores seguidos durante más de 6 meses luego del inicio de inmunosupresión oral a largo plazo, la respuesta se mantuvo en 11 (85%).

Conclusiones: Estos hallazgos retrospectivos justifican considerar un ensayo de inmunoterapia en pacientes con sospecha de epilepsia autoinmune.

Clasificación de la evidencia: Este estudio aporta evidencia Clase IV de que en pacientes con sospecha de epilepsia autoinmune, la MPEV, la IgEV o ambas, mejoran el control de crisis. *Neurology*[®] 2014;82:1578–1586.

GLOSARIO

AcsPMA = anticuerpos anti antígeno de membrana plasmática neuronal; **CASPR2** = *contactin-associated protein-like 2* (proteína similar 2 asociada a contactina); **CC** = canal de calcio; **DAE** = droga antiepiléptica; **gAChR** = receptor neuronal de acetilcolina tipo ganglionar; **GAD65** = *glutamic acid decarboxylase 65* (ácido glutámico descarboxilasa 65); **IgG** = inmunoglobulina G; **IgEV** = inmunoglobulina EV; **LG11** = *leucine-rich, glioma-inactivated 1* (gen 1 inactivado por glioma rico en leucina); **MPEV** = metilprednisolona EV; **VGKC** = *voltage-gated potassium channel* (canal de potasio voltaje dependiente).

Aproximadamente un tercio de los casos de epilepsia son intratables con la terapia con drogas antiepilépticas (DAE).¹ Las crisis son una manifestación frecuente de la encefalitis límbica y de las enfermedades paraneoplásicas multifocales.²⁻⁹ Hay evidencia acumulada que apoya la existencia de una base autoinmune en las crisis de un subgrupo de epilepsias resistentes a DAE, aún en ausencia de manifestaciones sindrómicas de encefalitis límbica.¹⁰⁻¹⁵ Es obligatorio el diagnóstico rápido porque el inicio temprano de inmunoterapia facilita la recuperación.¹⁰

Cuando faltan características sindrómicas de una encefalitis límbica, el diagnóstico de epilepsia autoinmune frecuentemente se retrasa. Son de mucho valor para el diagnóstico la detección de anticuerpos antineuronales, la evidencia radiológica de inflamación temporomesial y la evidencia en LCR de inflamación.^{3,10} Algunas claves clínicas de valor son el inicio subagudo, una frecuencia de crisis inusualmente alta, variabilidad intraindividual de crisis o multifocalidad, resistencia a DAE, antecedentes familiar o personal de autoinmunidad, o historia de neoplasia reciente o pasada (figura 1).¹⁰

La metilprednisolona EV (MPEV), la inmunoglobulina EV (IgEV) y la plasmaféresis son terapias aceptadas y seguras para pacientes con sospecha de enfermedades neurológicas autoinmunes.¹⁶⁻¹⁹ Su uso como parte del algoritmo diagnóstico ha sido recomendado, pero no evaluado formalmente.²⁰⁻²² La respuesta a una prueba con inmunoterapia puede apoyar el

Dirección para correspondencia al
 Dr. Pittock:
 pittock.sean@mayo.edu

Editorial, pág. 1

De los Departments of Neurology (M.T., J.W.B., A.M., C.S., V.A.L., E.S., G.A.W., G.D.C., C.J.K., T.D.L., E.C.W., K.C.N., S.J.P.), Laboratory Medicine and Pathology (A.M., V.A.L., A.M.L.Q., C.J.K., S.J.P.), and Immunology (V.A.L.), Mayo Clinic, College of Medicine, Rochester, MN.

Ir a Neurology.org para declaraciones de intereses completas. La información sobre fondos y aquellas declaraciones relevantes para los autores, si existiesen, se encuentran al final del artículo.

Figura 1 Características clínicas sugestivas de epilepsia autoinmune

- Inicio agudo o subagudo (máxima frecuencia de crisis \leq 3 meses)
- Múltiples tipos de crisis o crisis distónicas faciobraquiales
- Resistencia a DAE
- Antecedentes personal o familiar (pariente de 1er. grado) de autoinmunidad
- Antecedente de neoplasia reciente o pasada
- Pródromo viral
- Evidencia de inflamación del SNC
 - LCR (hiperproteinorraquia, pleocitosis, bandas oligoclonales, índice de LCR +)
 - RM (hiperintensidad mesial temporal o parenquimatosa en T2)
 - Hipermetabolismo en imágenes funcionales (PET)
- Detección de anticuerpo neuronal

DAE = Droga antiepileptica

diagnóstico de una epilepsia autoinmune^{21,22} y puede ayudar a identificar aquellas con más posibilidades de responder a la terapia inmunosupresora de mantenimiento.

No hay guías actuales para la elección de un tratamiento, su duración o indicaciones para rotar a un segundo tratamiento. Como resultado, la práctica varía ampliamente entre cada médico. Este estudio evalúa la utilidad de un protocolo de ensayo de inmunoterapia desarrollado en nuestra institución para la evaluación y el manejo de pacientes con sospecha de epilepsia autoinmune.

MÉTODOS Aprobaciones estándar de protocolo, registros y consentimiento de pacientes. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el comité de revisión institucional de la *Mayo Clinic* (IRB 08-006647).

Pacientes. Utilizando la palabra “epilepsia” o “crisis” en los registros del sistema *Linkage* de la *Mayo Clinic*, identificamos pacientes vistos en la Clínica de Autoinmunidad entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de septiembre del 2012, con posible epilepsia autoinmune (figura 2). También revisamos los registros de pacientes participantes en un reporte previo.¹⁰ Incluimos pacientes que cumplían los siguientes criterios: (1) crisis intratables como queja exclusiva ($n = 12$) o predominante ($n = 17$); (2) sospecha de una etiología autoinmune por la presentación clínica (figura 1), la inflamación en LCR, las características en RM que sugieren inflamación o la detección de anticuerpo neuronal; (3) habían iniciado una prueba de 6 a 12 semanas de MPEV, IgEV o ambas. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con inmunosupresores al inicio del estudio fueron excluidos. La elección del tratamiento estuvo determinada por la preferencia del médico tratante.

Fueron revisadas las características demográficas, clínicas (semiología de las crisis, curso, síntomas asociados) y radiológicas, y la serología autoinmune.

Se realizaron estudios de EEG en todos los sujetos antes de la prueba con inmunoterapia y fueron repetidos en la mayoría de los sujetos luego de finalizada la prueba. Para la adquisición de todos los registros de EEG se utilizó el sistema internacional 10-20. Los EEG de rutina incluían registros de 21 canales y los monitoreos con EEG prolongado incluían registros digitales de 30 canales.

La frecuencia de crisis al inicio de la presentación fue obtenida a través de la historia clínica. La frecuencia basal de

crisis fue determinada revisando la frecuencia de crisis que habían referido los pacientes en la primera consulta, previo al inicio del tratamiento y subsecuentemente categorizada en diaria (≥ 1 crisis por día), semanal (≥ 1 crisis por semana, pero no diaria) o mensual (≥ 1 crisis por mes, pero no semanal). Como este fue un estudio retrospectivo, la manera en la que la frecuencia de crisis fue registrada en las historias clínicas variaba de paciente a paciente, y no siempre estaba claro el período durante el cual habían sucedido las crisis al momento de la consulta inicial (por ej., algunas historias clínicas indicaban una frecuencia diaria, otras semanal y otras mensual; algunas historias no indicaban el período durante el cual se había dado la frecuencia referida). Por lo tanto, las frecuencias de crisis documentadas fueron convertidas a una frecuencia semanal para posibilitar el cálculo de la frecuencia basal post tratamiento. La respuesta a la prueba con inmunoterapia fue determinada revisando el registro de cuantificación de crisis durante los períodos que siguieron al inicio del tratamiento de manera similar. Para facilitar el análisis estadístico del efecto de la inmunoterapia usando métodos estadísticos para datos categóricos, los resultados de la inmunoterapia fueron subsecuentemente categorizados como “libre de crisis”, “mejoría” (incluso aquellos con reducción en la frecuencia de crisis mayor a un 50%) o “sin cambios”. El tiempo hasta la respuesta se calculó sobre la base del relato del paciente en la conclusión de la prueba, durante las visitas de seguimiento.

También evaluamos si la respuesta fue sostenida en un subgrupo de pacientes sobre quienes teníamos datos de seguimiento mayores a los 6 meses. Esto se basó en el relato del paciente en la última visita.

Los datos fueron expresados en mediana, rango y DE para variables continuas, y porcentajes para variables categóricas. Las diferencias entre respondedores y no respondedores fueron comparadas utilizando el test no pareado para medidas continuas y el test de Fisher para variables categóricas.

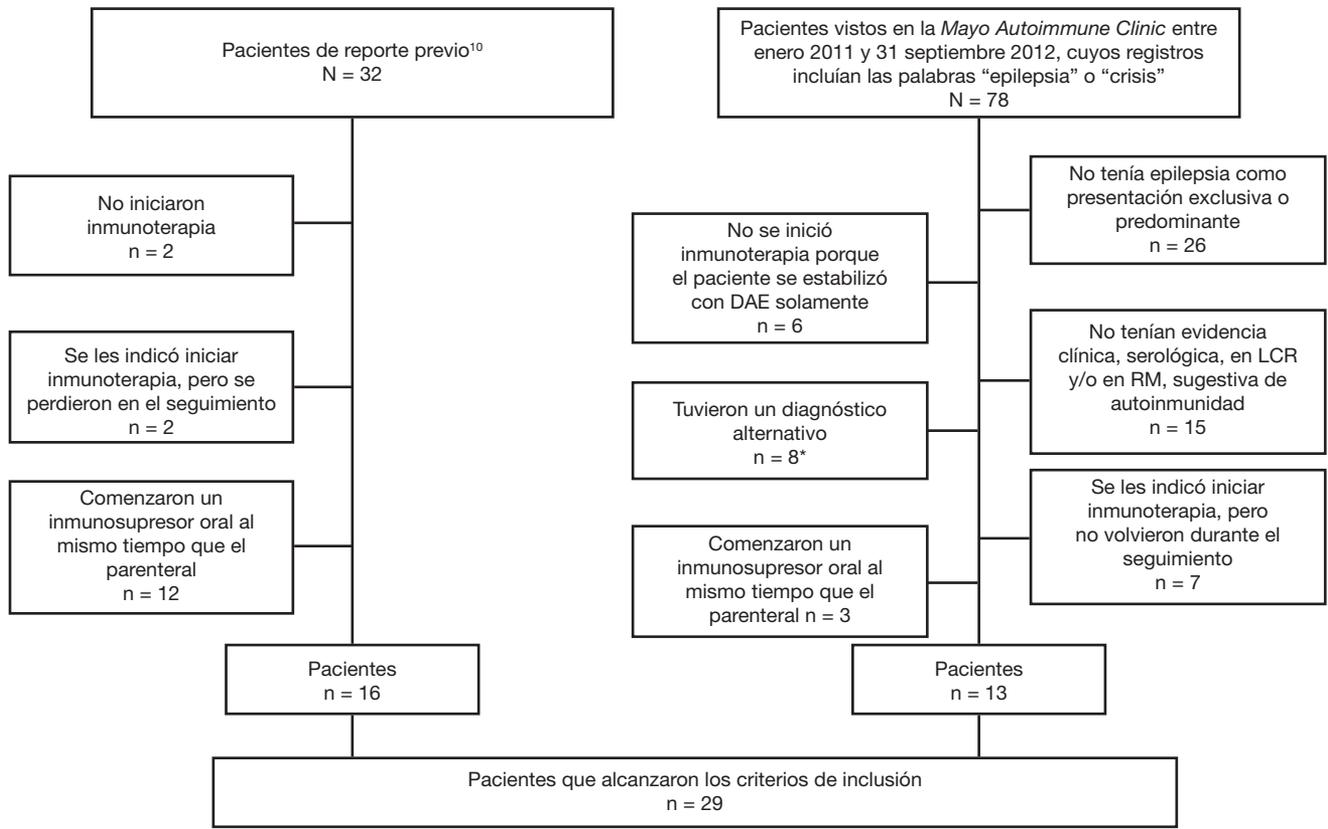
Clasificación de la evidencia: Este estudio aporta evidencia Clase IV de que en pacientes con epilepsia presuntamente autoinmune, la MPEV, la IgEV o ambas mejoran el control de crisis.

RESULTADOS Características clínicas. Las crisis estuvieron presentes durante una mediana de duración de 12 meses (rango 1-120 meses). El 55% eran mujeres; la mediana de la edad al momento del inicio de las crisis fue 53 años (rango 2-79 años). La evidencia de una etiología inflamatoria incluyó la detección de 1 o más anticuerpos neuronales en suero (79%) y anomalías compatibles en LCR (69%) o RM (62%).

Al inicio, el 86% de los pacientes tenían anomalías epileptiformes ictales o interictales en el EEG. Diez de 29 (34%) tuvieron crisis focales sin pérdida de conciencia, incluyendo 1 con epilepsia parcial continua, 23/29 (79%) tuvieron crisis focales con pérdida de conciencia y 9/29 (31%) tuvieron crisis convulsivas bilaterales secundarias. Al inicio, las crisis ocurrían diariamente en el 69% de los pacientes y 59% habían recibido 2 o más DAE (mediana 3). Cuatro de 12 pacientes (33%) seropositivos para el complejo inmunoglobulina G (IgG) del canal de potasio voltaje dependiente (VGKC) tuvieron crisis distónicas faciobraquiales: 2 por historia clínica y 2 registradas en nuestra institución mediante video-EEG.

Perfiles de anticuerpos. Se identificaron auto-anticuerpos neuronales (tabla 1, figura 3) en 23 pacientes (79%). Dieciséis pacientes tenían anticuerpos

Figura 2 Selección de pacientes



*1 Esclerosis Múltiple, 1 posible microangiopatía cerebrotretineana con calcificaciones y quistes, 2 gliomatosis cerebri, 1 mitocondriopatía con miopatía, encefalopatía, acidosis láctica e infarto cerebral isquémico (MELAS), 2 pseudocrisis, 1 crisis por abstinencia alcohólica. DAE = droga antiepiléptica

contra antígenos de la membrana plasmática (Acs PMA): complejo VGKC, 12 (Gen 1 inactivado por glioma rico en leucina [LGI1]–específico, 11; proteína símil 2 asociada a contactina [CAS-PR2]–específico, 1); receptor neuronal de acetilcolina, tipo ganglionar (gAChR), 3; canal de calcio voltaje-dependiente tipo P/Q y tipo N (CC P/Q, CC N), 1. Seis pacientes tenían anticuerpos contra ácido glutámico descarboxilasa 65 (GAD65), de los cuales uno solo tenía diabetes mellitus tipo 1 como comorbilidad. Un paciente tenía anticuerpos onconeuronales (Ma1 y Ma2).

Respuesta a la prueba con inmunoterapia. Todos los pacientes recibieron un protocolo estandarizado de la *Mayo Autoimmune Neurology Clinic*: infusiones diarias de 1000 mg de MPEV o 0,4 g/kg de IgEV por 3-5 días, seguido de infusiones semanales por 6-12 semanas a la misma dosis.

Un total de 18 pacientes (62%) respondieron favorablemente a la prueba con inmunoterapia (tabla 1, figura 3). Diez de ellos (56%) llegaron a estar libre de crisis y los restantes tuvieron más de un 50% de reducción en la frecuencia de crisis. Cinco de 11 respondedores con crisis diarias (45%) quedaron libres de crisis luego de completar la prueba con inmunoterapia, 45% sólo tuvieron crisis mensuales y 1/11 (9%) tuvo crisis semanales. Este

último paciente había llegado a reportar hasta 50 crisis focales sin trastornos cognitivos por día antes de la prueba, pero sólo 2 o 3 por semana luego de completar el tratamiento. Dos de los 4 respondedores con crisis semanales (50%) quedaron libres de crisis, y los otros 2 tuvieron crisis mensuales. Los 3 respondedores con crisis mensuales quedaron libres de crisis. Ninguno de los respondedores que tenían crisis tónico-clónicas generalizadas al inicio (8/18; 44%) siguió teniéndolas luego de completado el tratamiento.

Quince pacientes (52%) respondieron al primer agente probado y 14 (48%) no. Habiendo fallado el primer agente, 3 de 7 pacientes (43%) respondieron al segundo agente (figura 3).

De los 15 pacientes que mejoraron con la primera prueba con inmunoterapia, 6 respondieron durante la primera semana, 6 respondieron entre la segunda y la cuarta semana, y 1 requirió tratamiento por 5 semanas antes de que se notara una mejoría. El tiempo hasta la respuesta no estaba disponible en 2 pacientes (17%). Para los 3 pacientes que reportaron mejoría con la segunda prueba con inmunoterapia, 1 respondió en la primera semana y 2 respondieron entre la segunda y la cuarta semana.

Tres pacientes categorizados como respondedores (17%) realizaron un cambio de DAE durante la prueba y otro (6%) tuvo un incremento de dosis (ta-

Tabla 1 Resumen de las características clínicas de respondedores y no respondedores

Características	Respondedores (n = 18)	No respondedores (n = 11)	Valor p
Sexo			
Femenino	9 (50)	7 (64)	0,702
Característica de las crisis			
Edad de inicio, años, mediana (rango) [DE]	53.5 (2–74) [18.04]	53 (12–79) [18.57]	0,683
Duración, meses, mediana (rango) [DE]	9.5 (1–96) [23.18]	22 (4–120) [36.19]	0,048
Tipo de crisis			
Crisis focales sin pérdida de conciencia	8 (44)	2 (18)	0,234
Crisis focales con pérdida de conciencia	14 (78)	9 (82)	1,00
Tónico-clónicas generalizadas	8 (44)	1 (9)	0,096
Crisis distónicas faciobraquiales	4 (22)		0,268
Múltiples tipos de crisis	10 (55,5)	1 (9)	0,019
No. de DAE al momento de la prueba			
≤ 1	7 (38,8)	5 (45,5)	1,00
≥ 2	11 (61)	6 (54,5)	1,00
Cambios en el tratamiento antiepiléptico durante la prueba	5 (27,7)	1 (9)	0,362
Frecuencia de crisis al momento de la prueba diagnóstica			
≥ 1/d	11 (61)	9 (82)	0,412
≥ 1/sem	4 (22)	2 (18)	1,00
≥ 1/mes	3 (17)		0,269
Presentación subaguda	16 (88,8)	6 (54,5)	0,071
Enfermedad autoinmune coexistente	9 (50)	6 (54,5)	1,00
Antecedente familiar de enfermedad autoinmune	5 (27,7)	2 (18)	0,677
Historia pasada de neoplasia	1 (6)	2 (18)	0,539
Pródromo viral	1 (6)	2 (18)	0,539
RM con probables cambios inflamatorios	12 (67)	6 (54,5)	0,697
Cambios en LCR	13 (72)	7 (64)	0,694
Proteínas elevadas (> 35 mg/dL)	11 (61)	6 (54,5)	1,00
Recuento elevado de leucocitos	2 (11)	0	0,512
Bandas oligoclonales o IgG elevada	1 (6)	3 (27,2)	0,138
Índice/tasa de síntesis			
Estado de anticuerpos neuronales			
Sin anticuerpos neuronales	2 (11)	4 (36)	0,163
Anticuerpo neuronal	16 (89)	7 (64)	0,163
Acs contra Acs plasmáticos de membrana	14 (78)	2 (18)	0,002
Acs Gad 65	2 (11)	4 (36)	0,163
Acs onconeuronales (Ma1/Ma2)	0	1 (9)	0,379

Abreviaturas: Acs = anticuerpos; DAE = droga antiepiléptica; Gad65 = ácido glutámico descarboxilasa 65; IgG = inmunoglobulina G.

Los datos son n (%), salvo que se indique otra cosa.

bla 1). La dieta cetogénica fue iniciada en 1 respondedor luego de una respuesta favorable a la IgEV.

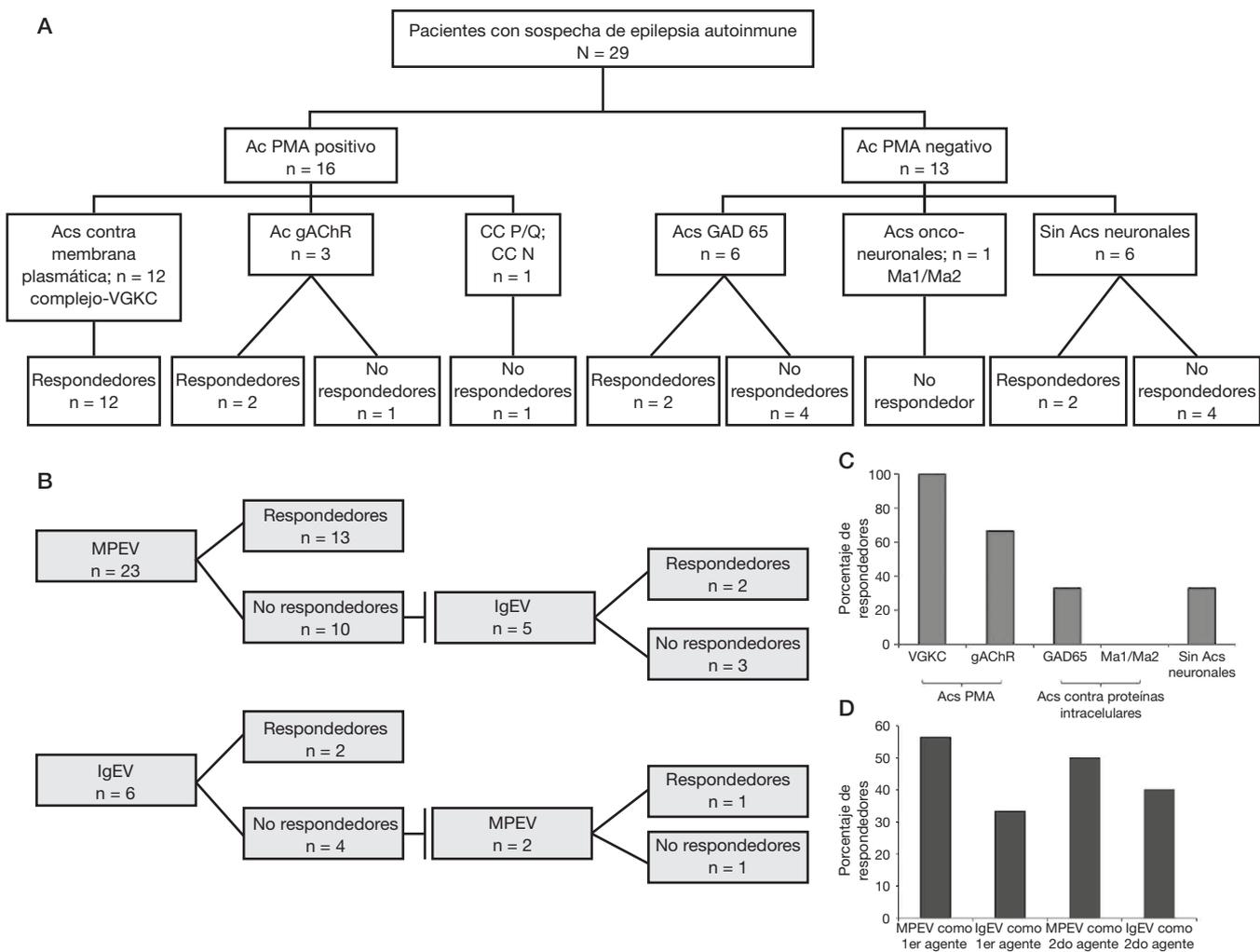
Dos respondedores recibieron plasmaféresis al final de la prueba con MPEV debido a una recaída a pesar de una buena respuesta inicial; ambos tuvieron evoluciones favorables.

Respondedores vs no respondedores. El intervalo entre el inicio de las crisis y el inicio del protocolo de inmunoterapia fue menor en los respondedores en

comparación con los no respondedores (mediana 9.5 vs 22 meses, $p = 0,048$) (tabla 1). Aunque no fue estadísticamente significativo, los anticuerpos neuronales fueron más frecuentes en los respondedores que en los no respondedores (89% vs 64%). Los respondedores tenían más probabilidad de tener Acs PMA (78% vs 18%, $p = 0,002$) (tabla 1).

No hubo una clase de crisis que predijera la evolución, pero los respondedores tenían más probabilidad que los no respondedores de tener múltiples

Figura 3 Respuesta a la prueba de inmunoterapia



(A) Diagrama de flujo de la respuesta a la inmunoterapia de acuerdo con el tipo de anticuerpo. (B) Diagrama de flujo de la respuesta a la inmunoterapia de acuerdo con el tratamiento utilizado. (C) Porcentaje de respondedores por el tipo de anticuerpo. (D) Porcentaje de respondedores al primer y al segundo agente probados. Ac PMA = anticuerpos contra antígenos de membrana plasmática; Acs = anticuerpos; CC N y CC P/Q = canales de calcio voltaje dependientes tipo N y tipo P/Q; gAChR = anticuerpo contra el receptor nicotínico ganglionar de acetilcolina; GAD65 = ácido glutámico descarboxilasa; IgEV = inmunoglobulina EV; MPEV = metilprednisolona EV; VGKC = canal de potasio voltaje dependiente.

tipos de crisis (55,5% vs 9%, $p = 0,019$) (tabla 1). La mayoría de los respondedores tuvo un inicio subagudo (88,8%), en comparación con un 54,5% de los no respondedores, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,071$) (tabla 1).

Catorce de 16 (87,5%) pacientes con Acs PMA respondieron. En pacientes con anticuerpos dirigidos a componentes intracelulares, 2 de 6 pacientes con anticuerpos GAD65 positivos (33%) respondieron favorablemente, mientras que el único paciente con anticuerpo onconeural no respondió. Dos de 6 pacientes (33%) sin anticuerpos neuronales detectados respondieron (tabla 1, figura 3).

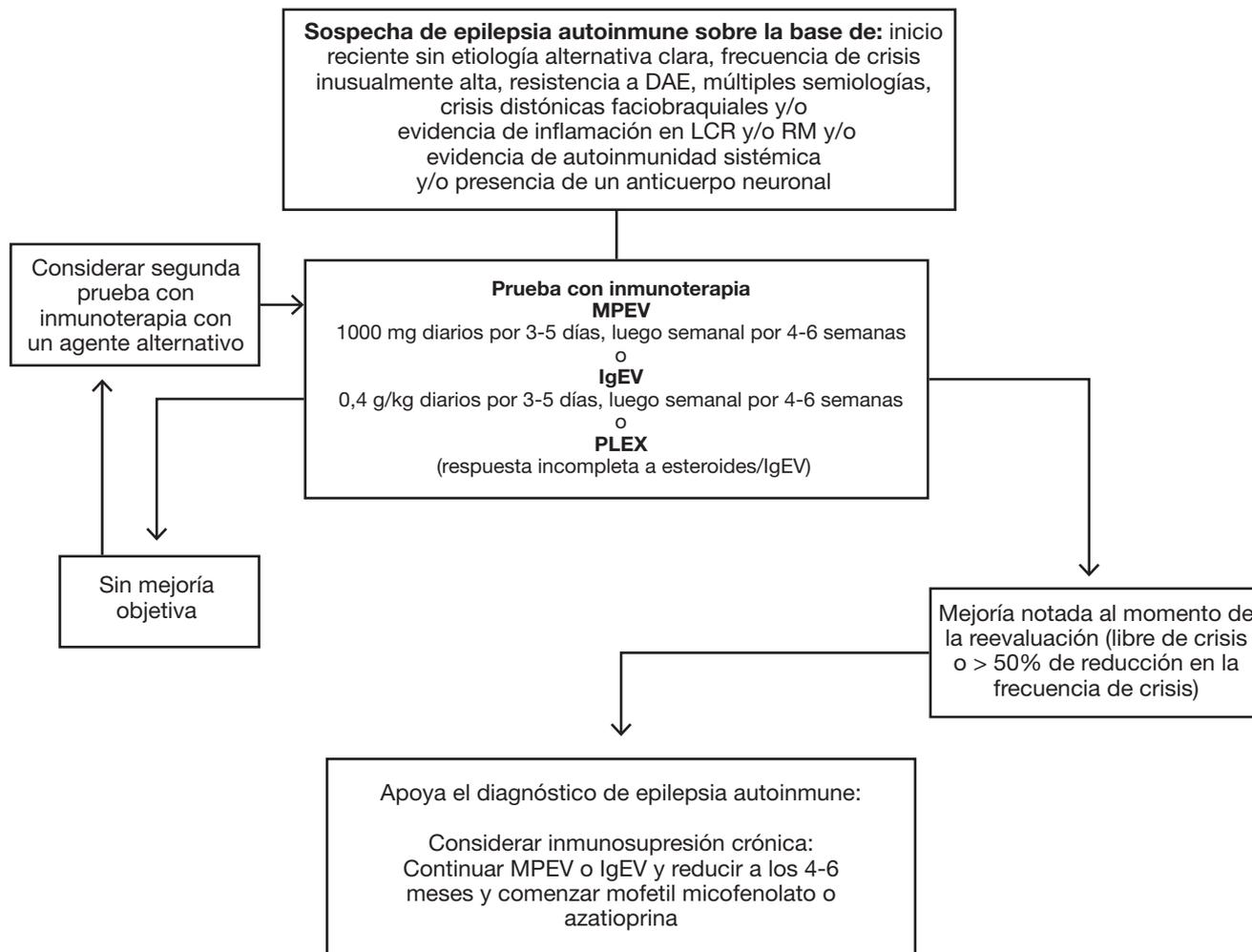
Luego de completar la prueba, el EEG fue esencialmente normal en 10/14 (71%) respondedores que tenían descargas epileptiformes al inicio, comparado con 1/11 (9%) en los no respondedores. La RM mostró mejoría en 8/12 (67%) respondedores. La RM permaneció igual en los 6 no respondedores con anomalías.

Eventos adversos. Seis sujetos (21%) reportaron efectos colaterales. Los eventos adversos provocaron la interrupción de la prueba en 2 casos (7%): 1 con psicosis inducida por esteroides y otro con meningitis aséptica asociada a IgEV.

Inmunosupresión de mantenimiento subsecuente. Dieciséis respondedores (89%) comenzaron una terapia de inmunosupresión oral a largo plazo: metilprednisolona en 14 y azatioprina en 2. Trece de estos pacientes fueron seguidos por más de 6 meses y la respuesta positiva se mantuvo en 11 (85%). Al menos 1 anticonvulsivante fue mantenido en los 13 casos. Los 2 pacientes que recayeron eran seropositivos para IgG-GAD65.

De los 2 respondedores que no comenzaron la terapia inmunosupresora a largo plazo, uno está recibiendo monoterapia con carbamazepina y permanece libre de crisis, y el otro (mantenido con dieta cetogénica y sin terapia anticonvulsivante) recayó

Figura 4 Algoritmo sugerido para el manejo de pacientes con sospecha de epilepsia autoinmune



DAE = droga antiépiléptica; IgEV = inmunoglobulina EV; MPEV = metilprednisolona EV; PLEX = plasmaféresis.

y estaba por comenzar tratamiento con IgEV en el último seguimiento.

Dos no respondedores (18%) comenzaron inmunosupresión oral a largo plazo y uno respondió. Tres no respondedores (27%) adicionales experimentaron mejoría en las crisis con la incorporación de carbamazepina o lacosamida.

DISCUSIÓN La pregunta más importante para un paciente con epilepsia médicamente intratable y la sospecha de una base autoinmune es si las crisis responderán a la inmunoterapia. Una respuesta positiva a una prueba con inmunoterapia, descrita en este estudio, apoya la etiología inmunomediada y justifica la consideración de inmunoterapia de mantenimiento a largo plazo. Observamos una importante mejoría en el control de crisis con un perfil de efectos colaterales relativamente bajo, a pesar de la alta frecuencia de crisis y la intratabilidad médica al inicio del cuadro. Menos de un cuarto de los pacientes experimentaron efectos secundarios, y sólo en 2 casos estos fueron lo suficientemente severos como para interrumpir la prueba terapéutica.

El retraso desde el inicio de las crisis al inicio de la inmunoterapia fue significativamente mayor

en los no respondedores que en los respondedores, incluyendo algunos no respondedores que eran seropositivos para anticuerpos neuronales. Esto apoya la evidencia previa que sugiere que el tratamiento temprano favorece una respuesta beneficiosa.¹⁰ Un 83% de los respondedores reportaron beneficios con el primer agente probado (MPEV o IgEV). Cerca de la mitad de los no respondedores iniciales mejoraron luego de aceptar una prueba con el segundo agente. Estos hallazgos justifican la prueba de un inmunosupresor alternativo cuando la sospecha de epilepsia autoinmune es alta. La mayoría de los pacientes (79%) iniciaron con MPEV. La IgEV tendía a ser el primer agente utilizado en pacientes pediátricos o en aquellos con anticuerpos GAD65. Esto probablemente refleja el perfil de efectos secundarios más favorable para el caso de los niños, y la preocupación de que el tratamiento con MPEV pueda llevar al desarrollo de diabetes mellitus en aquellos con GAD65 positivo. Actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar uno por encima del otro.

Más del 83% de los respondedores reportaron beneficio durante las primeras 4 semanas del inicio de la terapia. Por lo tanto, anticipamos que una

prueba con inmunoterapia más corta (4-6 semanas) que nuestro protocolo actual puede ser suficiente. Hacemos esta recomendación sobre la duración de la “prueba con inmunoterapia” y el tiempo adecuado de cambio de agente como guía para los médicos que se enfrentan al desafío de diagnosticar y manejar la terapia de estos pacientes (figura 4).

Aunque no hubo una clase de crisis que pudiera predecir la respuesta, los pacientes con múltiples tipos de crisis tuvieron más probabilidades de responder. El inicio subagudo estuvo asociado con una respuesta positiva a la inmunoterapia, pero esto no fue estadísticamente significativo. Sólo un tercio de los pacientes positivos para el complejo IgG VGKC tuvo crisis distónicas faciobraquiales.

La mayoría de los respondedores (78%) tenían anticuerpos contra antígenos de membrana plasmática. La mayoría (85%) tenía auto-anticuerpos contra el complejo VGKC, pero 2 tenían anticuerpos gAChR. Aunque todos los pacientes con anticuerpos contra el complejo IgG VGKC incluidos en este estudio respondieron, han sido reportados casos resistentes a la inmunoterapia. Ha quedado claro que los anticuerpos contra VGKC no están dirigidos al VGKC propiamente dicho, sino a otras proteínas dentro del complejo VGKC. Los blancos antigénicos incluyen la LGI1 y la CASPR2, y ambas tienen componentes extracelulares de la membrana plasmática.^{5,6} Sin embargo, en una proporción de pacientes con anticuerpos VGKC, no se ha identificado un blanco antigénico específico, y es posible que una parte de estos pacientes tengan anticuerpos dirigidos a una porción intracelular del complejo. La respuesta a la prueba con inmunoterapia en pacientes con anticuerpos positivos contra el complejo IgG VGKC ayuda a confirmar el rol patogénico de estos anticuerpos en pacientes con sospecha de epilepsia autoinmune.

El alto porcentaje de pacientes con anticuerpos GAD65 positivos en el grupo no respondedor (dos tercios) probablemente refleja la localización del lado citoplasmático en la vesícula sináptica del antígeno GAD65. Las IgG específicas para auto-antígenos citoplasmáticos y nucleares son considerados marcadores sustitutos para trastornos inflamatorios órgano-específicos mediados por células T citotóxicas específicas para péptidos derivados de proteínas intracelulares definidas por aquellos auto-anticuerpos. Estos trastornos generalmente responden menos a la inmunoterapia. Los pacientes que respondieron a pesar de tener altos niveles en suero de anticuerpo GAD65, probablemente tenían anticuerpos coexistentes contra antígenos no reconocidos de membrana plasmática, como el auto-anticuerpo contra el receptor de glicina, recientemente demostrado como coexistente al anticuerpo GAD65 en algunos pacientes con síndrome del hombre rígido.^{23,24} De forma similar, un tercio de los pacientes sin anticuerpos neuronales respondieron. Estos pacientes aparentemente seronegativos pueden esconder auto-anticuerpos no identificados contra antígenos de membrana plasmática. Por lo tanto, la ausencia de un anticuerpo neuronal en el contexto clínico apropiado no debería excluir la opción de una prueba con inmunoterapia.

Aunque una respuesta positiva a la inmunoterapia apoya una etiología inmunomediada, la in-

munoterapia ha sido utilizada en el tratamiento de epilepsias intratables no probadas como autoinmunes, como en el caso de los espasmos infantiles o el síndrome de Landau-Kleffner y el estatus epiléptico eléctrico del sueño.^{25,26} A la inversa, los pacientes con anticuerpos neuronales que no respondieron a la inmunoterapia pueden aún tener una base autoinmune para sus crisis, como probablemente sea el caso de los pacientes con anticuerpos onconeuronales contra proteínas intracelulares. Nuestro estudio confirma los datos previamente publicados que demuestran que los Acs PMA predicen una respuesta positiva a la inmunoterapia,^{15,21} pero las evoluciones positivas se vieron tanto en pacientes seropositivos como seronegativos. Se han propuesto diferentes guías para identificar y clasificar la autoinmunidad del SNC.^{20,22,27} Aunque ayudan, estas guías no predicen la respuesta al tratamiento. En casos de sospecha de epilepsia autoinmune, la respuesta a una prueba con inmunoterapia continúa siendo un predictor fuerte de la evolución.

Este estudio está limitado por los bajos números, el diseño retrospectivo y la falta de un cruzamiento sistemático (de MPEV a IgEV o viceversa). Los pacientes fueron vistos en una clínica especializada en autoinmunidad, haciendo que el estudio sea vulnerable a un sesgo de referencia. En algunos casos, la decisión de tratar puede haber estado guiada por la severidad de la enfermedad, y puede haberse iniciado una prueba con inmunoterapia a pesar de que la naturaleza autoinmune de la epilepsia no estuviese completamente aclarada. A la inversa, los pacientes que hubiesen podido responder a un segundo agente inmunoterapéutico, no lo recibieron porque sus síntomas no eran lo suficientemente severos. Tampoco pudieron controlarse probables confundidores como cambios en las DAE durante la prueba, y algunos no respondedores pueden haberse perdido en el seguimiento. La metodología de cuantificación de crisis disponible no fue la ideal. La cuantificación de crisis ideal hubiese sido calcular una medición basal prospectiva sobre un período definido previo al inicio de la inmunoterapia, seguido por tasas de crisis semanales luego de la intervención. Lamentablemente, la naturaleza retrospectiva de este estudio impide que la frecuencia de crisis se cuantifique de esta manera. Dados los resultados a veces drásticos en muchos pacientes, sin embargo, la falta de una medición precisa en esta cohorte probablemente no haya afectado las observaciones centrales en este estudio. Un ensayo aleatorizado controlado con un diseño cruzado ayudaría a especificar mejor el efecto del tratamiento y podría limitar los confundidores. Dicho estudio puede también ayudar a identificar pacientes que se benefician de forma diferente con MPEV e IgEV, y podría definir mejor la población de pacientes con más probabilidades de responder a la prueba.

Este estudio retrospectivo describe la experiencia clínica de un centro único en el uso de la inmunoterapia en la evaluación de pacientes con sospecha de epilepsia autoinmune.

Los hallazgos aportan evidencia persuasiva que sugiere que un subgrupo de pacientes con epilepsia médicamente intratable pueda tener una base autoinmuno-mediada para su epilepsia, y justifica realizar una prueba con inmunoterapia para apoyar el diagnóstico y guiar el manejo a futuro.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Concepto del estudio, diseño y borrador del manuscrito: Dr. Toledano, Dr. Britton y Dr. Pittock. Adquisición, análisis e interpretación de datos: Dr. Toledano, Dr. Britton y Dr. Pittock. Análisis estadístico: Dr. Toledano. Revisión crítica del manuscrito: Dr. Britton, Dr. McKeon, Dr. So, Dr. Lennon, Dr. Quek, Dr. Shin, Dr. Klein, Dr. Lagerlund, Dr. Cascino, Dr. Worrell, Dr. Wirrell, Dr. Nickels y Dr. Pittock.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a Katherine E. Cornelius y Evelyn Posthumus por asistencia técnica.

FONDOS PARA EL ESTUDIO

Apoyado por un regalo de Mr. y Mrs. David Hawk.

DECLARACIÓN DE INTERESES

M. Toledano y J. Britton no tienen nada que declarar relevante al manuscrito. A. McKeon recibe apoyo para investigación de la Guthy-Jackson Charitable Foundation. C. Shin no tiene nada que declarar relevante al manuscrito. V. Lennon es un inventor nombrado en una patente (#7101679 issued 2006) relacionada a los anticuerpos anti acuporina-4 para el diagnóstico de neuromielitis óptica y recibe regalías por esta tecnología; es un inventor nombrado en patentes (#12/678,350 filed 2010 y #12/573,942 filed 2008) que se relacionan a los ensayos AQP4/NMO-IgG y NMO-IgG como un marcador de cáncer; y recibe apoyo para investigación del NIH (NS065829). A. Quek, E. So y G. Worrell no tienen nada que declarar relevante al manuscrito. G. Cascino sirve como editor asociado de *Neurology*[®] y recibe honorarios de la American Academy of Neurology. Recibe apoyo para investigación de NeuroPace, Inc. y del NIH (RO1 NS053998). C. Klein y T. Lagerlund no tienen nada que declarar relevante al manuscrito. E. Wirrell sirve en los comités editoriales de *Epilepsia*, *Journal of Child Neurology* y *Canadian Journal of Neurological Sciences* y recibe apoyo para investigación de la Mayo Foundation. K. Nickels recibe apoyo para investigación de NeuroPace, Inc. S. Pittock es un inventor nombrado de patentes (#12/678,350 filed 2010 and #12/573,942 filed 2008) que se relacionan a los ensayos AQP4/NMO-IgG y NMO-IgG como un marcador de cáncer; y recibe apoyo para investigación de Alexion Pharmaceuticals, Inc., the Guthy-Jackson Charitable Foundation y el NIH (NS065829). Ir a Neurology.org para declaraciones completas.

Recibido el 22 de agosto de 2013. Aceptado en su formato final el 6 de enero de 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365:919–926.
2. Bien CG, Urbach H, Schramm J, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007;69:1236–1244.
3. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:767–773.
4. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701–712.
5. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776–785.
6. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734–2748.
7. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138–1148.
8. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67:470–478.
9. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;49:146–154.
10. Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69:582–593.
11. Barajas RF, Collins DE, Cha S, Geschwind MD. Adult-onset drug-refractory seizure disorder associated with antivoltage-gated potassium-channel antibody. *Epilepsia* 2010;51:473–477.
12. Majoie HJ, de Baets M, Renier W, Lang B, Vincent A. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71:135–141.
13. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:760–767.
14. Peltola J, Kulmala P, Isojarvi J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology* 2000;55:46–50.
15. Bien CG. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia* 2013;2:48–55.
16. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:493–502.
17. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878–886.
18. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837–841.
19. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97:370–373.
20. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:638–645.
21. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia* 2013;54:1036–1045.
22. McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Immunotherapy-responsive dementias and encephalopathies. *Continuum* 2010;16:80–101.
23. McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol* 2012;70:44–50.
24. Clardy SL, Lennon VA, Dalmau J, et al. Childhood onset of stiff-man syndrome. *JAMA Neurol* 2013;70:1531–1536.
25. Sinclair DB. Prednisone therapy in pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003;28:194–198.
26. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005;32:300–306.
27. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens: pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380–390.