

Síndrome de Rasmussen: una enfermedad autoinmune

A. Carrillo Herranz^a, I. Sánchez Pérez^a, J.M. Aparicio Meix^a, C. Lozano Giménez^a,
G. Roy Ariño^b, L.M.^a Villar Gimerans^b y L. Sánchez Muñoz^b

Servicios de ^aPediatría e ^bInmunología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La enfermedad de Rasmussen es un trastorno cerebral inflamatorio, crónico y progresivo que se manifiesta con crisis focales motoras neocorticales resistentes al tratamiento y que culmina en un deterioro grave con hemiparesia, retraso cognitivo y afasia. Dentro de la fisiopatología de esta enfermedad se han involucrado infecciones virales, así como la existencia de anticuerpos contra el receptor GluR3 cerebral y se ha barajado la posible mediación celular T en el proceso inflamatorio cerebral. El tratamiento clásico consistía en hemisferectomías de distinta magnitud según la afectación cerebral existente. Muy recientemente se está empezando a estudiar la asociación de trastornos epilépticos resistentes al tratamiento con la implicación de fenómenos autoinmunes debido a la existencia de anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD). El descubrimiento de esta asociación permitió un nuevo enfoque y se empezaron a ensayar tratamientos alternativos con inmunosupresores, inmunoglobulinas, corticoides, plasmaféresis, solos o en combinación, con éxito variable. Se describe el caso de un niño diagnosticado de enfermedad de Rasmussen en fase precoz en el que resultaron positivos los anticuerpos anti-GAD. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides, con lo cual desaparecieron los síntomas y se negativizaron los anticuerpos.

Palabras clave:

Rasmussen. Epilepsia. Encefalitis. Autoinmunidad. Inmunoglobulinas. Ácido glutámico. Epilepsia parcial continua.

RASMUSSEN'S SYNDROME, AN AUTOIMMUNE DISEASE

Rasmussen's disease is an inflammatory, chronic and progressive brain disorder that usually presents with neocortical focal seizures resistant to conventional treatment and culminates in severe deterioration with hemiparesis, cognitive decline and aphasia. Viral infections and anti-

bodies to the GluR3 receptor have been implicated in the physiopathology of this illness and T-cell mediation may play a role in the cerebral inflammatory process. Classical treatment consists of hemispherectomy of various magnitudes depending on cerebral involvement. The association between therapy-resistant epilepsy and autoimmune phenomena due to antibodies against glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) have very recently begun to be studied. The discovery of this association led to a new focus and alternative therapies with immunosuppressors, immunoglobulins, steroids and plasmapheresis, alone or in combination, have begun to be tested with variable success. We describe a boy who was diagnosed in the early stages of Rasmussen's syndrome. He tested positive for anti-GAD antibodies and received treatment with immunoglobulins and steroids. After treatment the boy tested negative for anti-GAD antibodies and he remains asymptomatic after ten months.

Key words:

Rasmussen. Epilepsy. Encephalitis. Autoimmunity. Immunoglobulins. Glutamic acid. Epilepsia partialis continua.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Rasmussen es un trastorno cerebral inflamatorio, que afecta a un hemisferio cerebral de forma crónica y progresiva. Se manifiesta con crisis convulsivas resistentes al tratamiento convencional^{1,2}. La enfermedad culmina en un deterioro neurológico grave (hemiparesia, hemianopsia, trastornos sensoriales, disartria, disfasias y trastornos psiquiátricos) y representa un ejemplo paradigmático de las epilepsias con graves secuelas^{2,3}. La nomenclatura de la enfermedad ha sido siempre controvertida, pero la última propuesta incide en denominarlo síndrome de Kozhevnikov-Rasmussen, como equivalente del antiguo síndrome de Kozhevnikov tipo 2⁴.

Correspondencia: Dr. A. Carrillo Herranz.
Servicio de Pediatría, planta 11.^a C. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: acarrillo.hrc@salud.madrid.org

Recibido en febrero de 2003.

Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

Se han elaborado multitud de hipótesis etiopatogénicas en el desarrollo de la enfermedad como la infección por distintos virus neurotrópicos, la existencia de anticuerpos contra el receptor 3 del glutamato cerebral (anti-GluR3), anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD) o la mediación celular T en el proceso inflamatorio cerebral^{1,2,5-9}.

El único tratamiento actualmente eficaz es la hemisferectomía funcional, que suele aplicarse en estadios precoces de la enfermedad, previo al deterioro neurológico^{1,2,5,6,9}. Debido a las implicaciones de los fenómenos autoinmunes en el desarrollo de la enfermedad se empezaron a aplicar tratamientos destinados a modular la reacción inflamatoria cerebral, como corticoides, inmunoglobulinas, plasmaféresis o interferón, con buenos resultados en algunos casos, pero siempre caracterizados por la desaparición del efecto al retirar el tratamiento^{1,2,5}. Se describe un caso de enfermedad de Rasmussen con anti-GAD positivos diagnosticado en etapas muy precoces, lo que permitió una remisión estable tras el tratamiento con gammaglobulina intravenosa y corticoides y representa el primer caso en la literatura médica con una evolución tan favorable.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de un niño de 5 años de edad que fue remitido a nuestra consulta por un cuadro de 2 años de duración, con empeoramiento en los últimos 2-3 meses, consistente en una tendencia a la flexión de los dedos de la mano izquierda, con pulgar incluido (*grasping*), y mioclonías del miembro superior derecho. Durante el último mes aparecieron mioclonías palpebrales bilaterales, así como movimientos de rotación y versión espasmódica de la cabeza a la izquierda y sacudidas de miembro superior derecho con tendencia al cierre de la mano varias veces al día, de prolongada duración. En ocasiones existía una secuencia de estos movimientos que empezaba por la cabeza, luego el miembro superior y, posteriormente, el inferior. No referían pérdida de fuerza ni de sensibilidad, ni cambios de conducta, ni alteraciones visuales. No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés.

La exploración física del niño era normal. Neurológicamente, se observaba psiquismo normal y los pares craneales, reflejos osteotendinosos, fuerza, tono, sensibilidad y coordinación eran también normales. No existían alteraciones en el fondo de ojo.

El electroencefalograma (EEG) mostraba una actividad bioeléctrica cerebral normal. Durante su realización aparecieron movimientos de miembro superior derecho y cuello similares a los descritos, sin traducción en el EEG, compatibles con mioclonías corticales. El estudio de vídeo-EEG tras privación de sueño tampoco revelaba anomalías. Los potenciales evocados visuales (PEV) y somatosensoriales (PESS) y la tomografía por emisión de positrones (PET) fueron también normales.

En las pruebas de imagen la tomografía computarizada (TC) craneal mostraba una discreta atrofia cortical del lóbulo temporal derecho; la resonancia magnética (RM) craneal no aportaba nuevos hallazgos sobre la TC. Se realizó una tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT) cerebral que reveló hipocaptación en polo anterior del lóbulo temporal derecho.

Se realizó punción lumbar con estudio de bandas oligoclonales que mostraron un patrón semejante de bandas en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) (patrón "en espejo"). Este hallazgo es indicativo de transferencia pasiva de IgG oligoclonal originada en una respuesta sistémica y no sugiere una síntesis intratecal. Se realizó también un análisis de anticuerpos anti-GAD que fueron positivos en suero a título bajo (4 U/ml, normal < 0,9 U/ml) y negativos en LCR.

Fue diagnosticado de enfermedad de Rasmussen y, ya que durante su ingreso tenía 3-10 episodios diarios como los referidos, se instauró tratamiento con topiramato, clobazam y piracetam sin respuesta. Por este motivo se optó por un tratamiento con gammaglobulina en dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días y prednisona en dosis de 2 mg/kg/día durante 5 días. Los síntomas fueron remitiendo hasta su resolución. Las bandas oligoclonales en LCR y suero desaparecieron como se confirmó tras análisis practicado a los 10 meses del tratamiento. Tras un año de seguimiento no ha vuelto a presentar crisis ni han aparecido alteraciones neurológicas de ningún tipo. Los anticuerpos anti-GAD en suero permanecen negativos en el momento actual.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Rasmussen ha sido comprendida desde siempre como una entidad caracterizada por su curso progresivo y la resistencia al tratamiento anticonvulsivo, englobada dentro de las epilepsias catastróficas³.

Los avances en el estudio de la fisiopatología de la enfermedad han permitido esclarecer nuevas causas para el desarrollo de los fenómenos inflamatorios cerebrales. Después de que fueran implicados los virus como agentes etiológicos surgieron teorías que abogaban por un componente inmunitario en el desarrollo de la enfermedad. De esta forma, el hallazgo casual de que conejos inmunizados con GluR3 desarrollaban crisis y cambios histológicos similares a los encontrados en la enfermedad de Rasmussen permitió descubrir el papel de los anticuerpos anti-GluR3 en esta enfermedad. Sin embargo, no se consideran en absoluto patognomónicos de ésta para algunos autores, sino marcadores de epilepsias refractarias en general¹⁰. Así mismo, se ha descubierto cómo la citotoxicidad T no sólo estaría involucrada en la patogenia del síndrome sino que sería el eslabón final en el proceso destructivo neuronal^{1,2,5,6-9,11}. Recientemente se está estudiando también la importancia de los anticuerpos anti-GAD. Estos anticuerpos se emplean como marcadores

res en la diabetes mellitus tipo 1 y aparecen con frecuencia en el síndrome de "hombre rígido", y también en la ataxia cerebelosa y las poliendocrinopatías autoinmunes¹². Se ha descrito la asociación de los anti-GAD en epilepsias de varios tipos rebeldes al tratamiento^{13,14}, aunque no se ha encontrado en la bibliografía referencias concretas a su asociación con la enfermedad de Rasmussen, como se trataba de nuestro caso (aunque sí con la epilepsia parcial continua)¹³.

Las teorías más recientes explican las lesiones cerebrales de la enfermedad a partir de una disrupción focal de la barrera hematoencefálica (BHE), de causa desconocida, que permitiría el acceso de autoanticuerpos al "ambiente neuronal", provocando de esta manera un daño local que sería el causante de las crisis, por una parte y, por la otra, de una perpetuación de la disrupción de la BHE, que cerraría este "círculo vicioso" de inflamación neuronal⁸. Hay autores que consideran que los autoanticuerpos GluR3 podrían estimular directamente el receptor provocando una hiperexcitabilidad que desencadenaría las crisis⁸. Además, se mantiene la hipótesis de una "inflamación activa precoz" que termina por agotarse cuando se inicia la pérdida neuronal, coincidiendo con la disminución de las células T y los astrocitos gliales^{1,8}. Esto es de gran importancia, ya que explicaría por qué un diagnóstico precoz podría ser curativo, siempre que se actúe antes del inicio de la pérdida neuronal masiva, como probablemente ocurrió en el paciente de nuestro caso.

La asociación de enfermedad de Rasmussen e inmunidad permitió a lo largo de la última década abrir nuevas expectativas a tratamientos para el control de la enfermedad. De esta manera se empezó a ensayar el uso de corticoides, plasmaféresis, inmunoglobulinas, interferón o combinaciones de varios de ellos^{1,2,5}. Aunque los resultados parecían alentadores se comprobó cómo la respuesta era en la mayoría de los casos muy pobre. La gammaglobulina intravenosa se presentaba como la solución más eficaz, capaz de controlar las crisis y detener el deterioro neurológico en algunos casos, si bien, el deterioro se volvía a producir al abandonar los ciclos de medicación. En el caso que nos ocupa el diagnóstico en la fase más temprana de la enfermedad de Rasmussen permitió iniciar un tratamiento precoz, algo que no es habitual en esta enfermedad y que, en nuestro caso, ha permitido mantener al niño libre de síntomas y sin deterioro neurológico hasta el momento actual.

Se considera que los anticuerpos anti-GluR3 y, en particular, los anti-GAD, por su mayor disponibilidad, son marcadores serológicos a realizar en niños con sospecha de enfermedad de Rasmussen o epilepsias intratables permitiendo un diagnóstico precoz y un tratamiento más eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002;125:1751-9.
2. Caraballo R, Tenembau S, Cersósimo R, Pomata H, Medina C, Soprano AM, et al. Síndrome de Rasmussen. *Rev Neurol* 1998;26:978-83.
3. Villanueva VE, Serratos JM. Evolución de las epilepsias catastróficas. *Rev Neurol* 2002;34:501-5.
4. Panayiotopoulos CP. Kozhevnikov-Rasmussen syndrome and the New Proposal on Classification. *Epilepsia* 2002;43:948-9.
5. Leach JP, Chadwick DW, Miles JB, Hart IK. Improvement in adult-onset Rasmussen's encephalitis with long-term immunomodulatory therapy. *Neurology* 1999;52:738-42.
6. Palace J, Lang B. Epilepsy: An autoimmune disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:711-4.
7. Whitney KD, Andrews PI, McNamara JO. Inmunoglobulin G and complement immunoreactivity in the cerebral cortex of patients with Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1999;53:699-708.
8. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: A new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002;51:311-8.
9. Baranzini SE, Laxer K, Saketkoo R, Elkins MK, Parent JM, Mantegazza R, et al. Analysis of antibody gene rearrangement, usage, and specificity in chronic focal encephalitis. *Neurology* 2002;58:709-16.
10. Bien CG, Urbach H, Deckert M, Schramm J, Wiestler OD, Lassmann H, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology* 2002;58:250-7.
11. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology* 2000;55:46-50.
12. Olson JA, Olson DM, Sandborg C, Alexander S, Buckingham B. Type 1 diabetes mellitus and epilepsy partialis continua in a 6-year-old boy with elevated anti-GAD65 antibodies. *Pediatrics* 2002;109:e50.
13. Giometto B, Nicolao P, Macucci M, Tavolato B, Foxon R, Bottazzo GF. Temporal-lobe epilepsy associated with glutamic-acid-decarboxylase autoantibodies. *Lancet* 1998;352:457.