

# LA ENCEFALITIS DE RASMUSSEN: AUTOINMUNIDAD AL RECEPTOR DE GLUTAMATO

ENRIQUE SOTO EGUIBAR

Un grupo de investigación en los Estados Unidos ha reportado recientemente en la revista *Science*, que los niños que padecen encefalitis de Rasmussen tienen un alto nivel sérico de anticuerpos contra la subunidad GLUR3 del receptor de glutamato. La encefalitis de Rasmussen es una enfermedad poco frecuente, de tipo progresivo, que evoluciona invariablemente hacia la muerte. Su origen era hasta ahora desconocido. Se inicia comúnmente en la primera década de la vida. A nivel histológico, la corteza cerebral está afectada, curiosamente, en un solo hemisferio; esto produce convulsiones intratables, hemiparesia y demencia. El diagnóstico se establece con base en estas tres características clínicas aunadas a signos histopatológicos de inflamación y atrofia de la corteza cerebral. El tratamiento generalmente se hace con remoción quirúrgica del hemisferio afectado, de ahí la relevancia de entender el origen de este padecimiento y buscar alternativas de tratamiento.

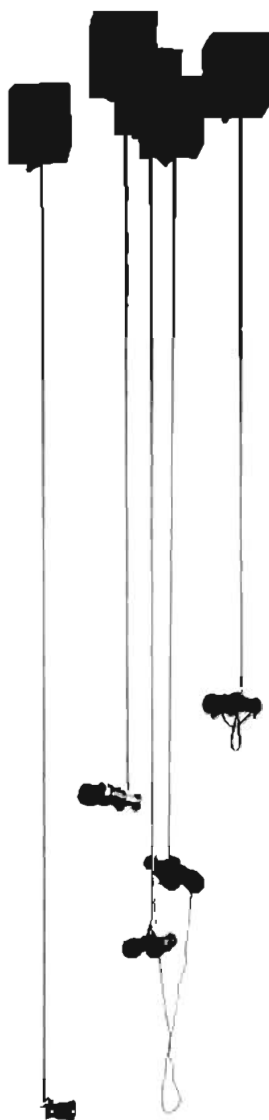
El hallazgo de este grupo de investigación parece un ejemplo típico de serendipia, ya que, inmunizando conejos para obtener anticuerpos contra el receptor de glutamato y hacer estudios de tipo neurofisiológico, observaron que sus conejos tenían signos de inflamación cerebral, presentaban crisis convulsivas y anorexia. Gracias a un análisis cuidadoso se dieron cuenta de que estos signos eran semejantes a los de algunas encefalitis. Al estudiar biopsias de la corteza cerebral de sus conejos encontraron datos semejantes a los que se producen en la encefalitis de Rasmussen. Las alteraciones clínicas e histopatológicas fueron observadas únicamente en los conejos inmunizados contra la subunidad GLUR3 del receptor. Con base en estas observaciones se propuso la hipótesis de que este padecimiento fuera de origen autoinmune, debido a auto-anticuerpos dirigidos hacia una de las subunidades del receptor de glutamato.

Para demostrar que la enfermedad de Rasmussen se produce realmente por auto-anticuerpos circulantes contra la subunidad GLUR3 del receptor de glutamato, los investigadores obtuvieron sueros de cuatro pacientes con encefalitis de Rasmussen y lo compararon con suero obtenido de individuos normales (controles), epilépticos y otros con padecimientos como el lupus eritematoso. Encontraron que los enfermos que tienen encefalitis de Rasmussen en período activo, presentan un alto nivel sérico de anticuerpos contra la subunidad GLUR3 del receptor de glutamato. Dos individuos presentaban también anticuerpos contra la subunidad GLUR2 del receptor.

Para corroborar el significado de estos resultados se transfectaron\* células de riñón de embrión humano con un plásmido que tenía el DNA complementario de la unidad GLUR3 del receptor de

\* Transfectar: procedimiento que permite incorporar segmentos de DNA en una célula a fin de que ésta exprese un material genético que normalmente no contiene.





glutamato; en estas células probaron si el suero de los pacientes hacía reacción contra el receptor. Observaron que en el caso de los pacientes que presentaban altos niveles séricos de anticuerpo anti GLUR3, éste reconocía a la proteína en su forma tridimensional expresada en la membrana de las células renales.

En conjunto estos datos dejan pocas dudas acerca del origen autoinmune de la enfermedad de Rasmussen. Para corroborar cabalmente esta hipótesis, se decidió, en una paciente que presentaba una etapa aguda de la enfermedad, hacer un recambio completo del plasma; esto con el fin de disminuir los niveles séricos de anticuerpos. Se encontró que asociado a la disminución de los niveles de anticuerpos debidos al recambio plasmático, se producía una clara mejoría en el estado cognoscitivo del paciente, disminución de la frecuencia de crisis convulsiva y mejoría en la hemiparesia y en el lenguaje. Conforme pasaban las semanas, después del recambio plasmático y una vez que se volvían a elevar los niveles sanguíneos de anticuerpo anti GLUR3 la paciente empeoraba otra vez.

Si bien esta hipótesis explica el origen de esta forma de encefalitis, no se sabe qué es lo que determina que se produzcan autoanticuerpos contra una proteína cerebral como el receptor de glutamato. Además, los anticuerpos normalmente no pueden pasar la barrera hematoencefálica y por tanto no tendrían acceso al receptor. Sin embargo, los autores de este trabajo destacan el hecho de que el inicio de esta encefalitis comúnmente se asocia con alguna lesión o trauma craneoencefálico. Aparentemente lo que sucede es que hay algunas bacterias que tienen proteínas en su superficie que se asemejan a las subunidades del receptor de glutamato; ello determina que una infección produzca anticuerpos que no sólo reconocen las proteínas de la bacteria, sino que también pueden reaccionar con el receptor; sin embargo, esto normalmente no ocurre, excepto cuando hay un trauma o alguna condición que altere la barrera hematoencefálica. Se produce entonces el encuentro antígeno-anticuerpo, disparando una cadena de eventos que llevan al desarrollo del síndrome encefalítico. En el caso de la paciente que fue tratada con recambio recurrente del plasma, se logró documentar que su padecimiento se inició después de un trauma craneoencefálico, lo cual permite suponer que ya tenía los anticuerpos circulantes y el traumatismo desencadenó todo el proceso.

En conjunto estas observaciones y conjeturas ofrecen una explicación satisfactoria del origen de la enfermedad de Rasmussen, la cual, junto con otros padecimientos del sistema nervioso como la miastenia gravis y el síndrome de Lambert-Eaton\*, tienen su origen en fenómenos autoinmunes.

Rogers, S.W., "Auto antibodies to glutamate receptor GLUR3 in rasmussen encephalitis", *Science*, Vol. 265, 1944, pp. 618-651.

---

\* Síndrome de Lambert-Eaton es un síndrome miasténico asociado con destrucción de las estructuras presinápticas debido aparentemente a la producción de anticuerpos contra la sinaptotagmina.