

Epileptogénesis del lóbulo temporal

Dr. Héctor Miranda H¹, Dr. Jaime Godoy¹

Departamento de Neurología
Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) representa el tipo de crisis más frecuente dentro de las epilepsias de origen focal, afectando aproximadamente a 2.5 millones de personas en Estados Unidos de Norteamérica (1,2). Corresponde a un síndrome epiléptico dentro del cual se incluyen crisis originadas en estructuras mesio-basales (hipocampo, amígdala, corteza entorrinal) o en neocorteza temporal lateral, siendo las más frecuentes las originadas en las zonas temporales mediales (1). De todas estas estructuras probablemente la más importante fisiopatológicamente es el hipocampo.

Desde el punto de vista neuropatológico, la atrofia asociada con la pérdida de neuronas en el lóbulo temporal mesial es el hallazgo patológico más frecuente en estas epilepsias (3). Sommer definió la pérdida de neuronas hipocampales ya en 1890 y Babb y Brown la describen más detalladamente, con compromiso en todas las áreas del hipocampo y relativa preservación del área CA2 respecto a otras regiones afectadas.

La combinación de pérdida neuronal de al menos 30% en el hipocampo y gliosis se denomina esclerosis temporal mesial (esclerosis hipocampal o esclerosis del cuerno de Ammón) correspondiendo al correlato anatómico que subyace en la ELT de origen mesial (3).

Descifrar los procesos que determinan el desarrollo de ELT refractaria sigue siendo un desafío en la actualidad. Cualesquier explicación debe dar cuenta de la frecuente observación clínica en la que hay aparentemente un evento precipitante inicial, habitualmente en etapas tempranas de la vida, seguido de una brecha prolongada, de años, antes de la aparición de la refractariedad a medicamentos, si bien existe controversia aún respecto de este punto (4).

A continuación se describirá el conocimiento actual acerca de los fenómenos histopatológicos y fisiopatológicos en la epileptogénesis del lóbulo temporal.

Neuropatología

La esclerosis hipocampal es una condición neuropatológica característica en la ELTM, en la que existe presencia de atrofia, induración, pérdida neuronal y proliferación astrogliar en el hipocampo; su rol en la génesis de crisis eléctricas en la ELTM ha sido demostrado a través de distintas técnicas, como el registro electroencefalográfico intracraneano y también evidenciado por los resultados clínicos obtenidos (control de las crisis) con la resección quirúrgica del hipocampo esclerótico. La neuropatología del hipocampo esclerótico en la ELTM se ha estudiado principalmente a partir de piezas quirúrgicas obtenidas de pacientes con ELT refractarias (5).

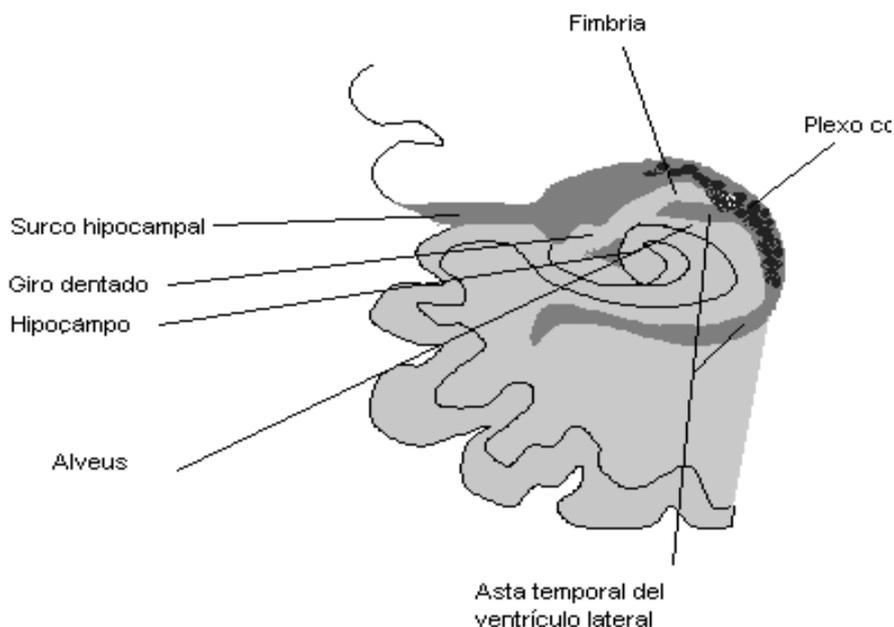
Los hallazgos patológicos de los hipocampos escleróticos pueden dividirse en procesos asociados al giro dentado y región del hilus, cuerno de Ammón, subículum y corteza entorrinal.

Giro dentado:

En el hipocampo normal el giro o circunvolución dentada esta formado por neuronas pequeñas llamadas células granulosas, las que se disponen en la capa del mismo nombre, sobre la cual se extiende la capa molecular, compuesta por las dendritas apicales de las células granulosas, interneuronas y terminales sinápticas de la vía perforante. Bajo la capa granulosa se extiende el hilus compuesto por varios tipos de interneuronas y células musgosas que reciben aferencias desde las neuronas de la capa granulosa.

En el hipocampo de la ELTM, existe pérdida y dispersión neuronal de células granulosas hasta en un 40 % de los casos con esclerosis hipocampal, mostrando pérdida neuronal de un 50% o más (6). Estas neuronas además muestran excitabilidad aumentada respecto a las de ubicación extrahipocampal, probablemente producto de estimulación aferente de la vía perforante (7-9). Se han evocado diferentes mecanismos

para explicar este fenómeno, entre ellos cambios en la morfología neuronal y actividad de neurotransmisores (glutamato, ácido γ -aminobutírico/GABA, neuropéptidos, sustancia P, somatostatina) (2). Respecto de este último mecanismo, es probable que la hiperexcitabilidad de las células de la granulosa se deba a un aumento en los mecanismos excitatorios más que una pérdida de los inhibitorios (en especial GABA), dentro de los cuales participan células musgosas y células piramidales CA3 que recibirían aferencias glutamatérgicas desde axones de células granulosas y enviarían estímulos a otras zonas del hipocampo y también a las células granulosas provocando circuitos reverberantes (2).



Región del Cuerno de Ammón (CA):

Está compuesto por una banda prominente de células piramidales y corresponde a una de las zonas del lóbulo temporal más vulnerables. En esta zona existe pérdida de neuronas en cantidad variable, siendo las células piramidales del stratum pyramidale las más afectadas. Particular atención se ha puesto en estudiar los patrones de pérdida neuronal y su reestructuración, donde ocurriría una intensa reorganización sináptica en la región CA1 (incluso en tejido no esclerótico) antes de la pérdida neuronal. En esta reorganización participan neuronas probablemente GABAérgicas, provocando

desinhibición de las neuronas restantes por inhibición de neuronas inhibitorias, y determinando la persistencia de la actividad epileptiforme (2).

Subículum:

Corresponde a la región del hipocampo por la cual se originan las principales vías eferentes de esta estructura, por lo que estaría involucrado en la dispersión de la actividad epileptiforme fuera del hipocampo; es una banda de corteza cerebral abollonada sobre el borde superior de la circunvolución parahipocampal (10).

En la esclerosis hipocampal esta región permanecería en su mayor parte indemne; sin embargo algunos hallazgos de estudios in vitro de actividad rítmica espontánea en esa zona llevan a atribuirle un rol en la génesis de la actividad epileptiforme interictal (9).

Corteza entorrinal:

Es la región de la cual se originan la mayor cantidad de aferencias hacia el hipocampo, mediante la vía perforante hacia el giro dentado y área CA1. Se ha descrito disminución de volumen de la corteza entorrinal en pacientes con ELT ipsilateral a las crisis epilépticas y registro de actividad epileptiforme originada en esa zona, con hallazgos en la neuropatología de pérdida neuronal y gliosis en grado variable entre pacientes con o sin esclerosis hipocampal (2).

Etiología de la esclerosis temporal mesial

Si bien se ha descrito en la literatura los hallazgos patológicos presentes en la esclerosis hipocampal, existe menos información acerca de las probables etiologías y mecanismos que generan estos cambios. La explicación más aceptada en la actualidad es que la ELTM refractaria es un proceso adquirido luego de un evento inicial precipitante, frecuentemente precoz en la vida, como por ejemplo crisis febriles, con un período prolongado sin eventos clínicos hasta su reaparición, ahora como epilepsia intratable (4). Debido a que la incidencia de crisis epilépticas es mayor en los primeros años de vida, se ha intentado atribuir a estas crisis tempranas ciertas alteraciones en el

desarrollo hipocampal y el origen de otras crisis. Existen estudios retrospectivos que muestran asociación entre esclerosis hipocampal con trauma encefálico, hipoxia o infecciones del sistema nervioso central, sin embargo una de las etiologías probable más estudiada son las ya mencionadas crisis convulsivas febriles. Cabe hacer notar que en general muchas de las crisis asociadas a eventos agudos, que se estiman simplemente reactivas (p.e. en un accidente cerebrovascular) constituyen un factor de riesgo definido para desarrollar más adelante una epilepsia propiamente tal.

La presencia simultánea de otros factores de riesgo como daño cerebral, historia familiar de epilepsia o crisis febriles complejas aumentan el riesgo de desarrollar epilepsia en los pacientes que los presentan. La explicación de por qué la ELT se desarrolla en algunos y no todos los pacientes no es clara y es tema de investigación (4). Los estudios disponibles no han determinado si hay condiciones preexistentes, tales como anomalías en el desarrollo del sistema nervioso central o factores genéticos sean responsables de la ulterior aparición crisis intratables o de hacer al cerebro más susceptible al desarrollo de un proceso epileptogénico después de un evento incidental, que de otra forma hubiese tenido mínimas consecuencias (“two-hit hypothesis”) (4).

“Two-hit hypothesis”:

Esta teoría plantea que dos eventos sucesivos deben actuar juntos para inducir daño cerebral, siendo cada uno por sí solo incapaz de provocarlo; así el primer evento puede preparar al encéfalo para un segundo daño.

Mathern describe que en los pacientes con ELT refractaria puede existir una etiología predisponente en la forma de un “daño precipitante inicial” para el desarrollo de esclerosis hipocampal, entre ellas crisis prolongadas y estado epiléptico, trauma encefálico, convulsiones febriles no prolongadas, lesiones del nacimiento y episodios de encefalitis e hipoxia. Si bien las crisis epilépticas pueden no inducir daño mayor en etapas iniciales de la vida, se plantea que el mismo estado epiléptico puede provocar daño que lleva a la formación de un foco epileptogénico o que estos pacientes tienen de antemano un sustrato estructural anormal predisponente (4).

También se describe presencia de esclerosis hipocampal en pacientes con antecedentes de infecciones del sistema nervioso central en la infancia (meningitis-encefalitis), siendo mayor mientras más precoz se presenta la afección del sistema nervioso central (11).

Estudios experimentales utilizando modelos animales de estado epiléptico inducido en ratas jóvenes y adultas han mostrado que los animales adultos pueden presentar daño hipocampal inducido por convulsiones, comparado con animales en su período postnatal, concluyéndose que a mayor edad del animal, mayor es la extensión del daño hipocampal. Incluso más, cuando no se desarrolla una lesión estructural evidente, aumenta la susceptibilidad de presentar crisis epilépticas (4).

La pregunta que sigue es por qué no todos los pacientes con infecciones del sistema nervioso central, trauma encefálico o convulsiones febriles complejas desarrollan esclerosis hipocampal. Es probable que existan eventos subclínicos (incluso prenatales) que determinen una mayor susceptibilidad encefálica al daño provocado por las patologías ya descritas, sin embargo esta teoría debe ser confirmada por la evidencia que se origine de estudios en el futuro.

Crisis epilépticas febriles (CEF) y ELT

Las CEF corresponden a convulsiones sintomáticas agudas, no producidas por infecciones u otras lesiones del sistema nervioso central, siendo el evento convulsivo más frecuente en seres humanos (12). Si bien el pronóstico es generalmente bueno, estos pacientes presentan mayor riesgo de presentar a lo largo de la vida crisis espontáneas no febriles, es decir una epilepsia (12).

En Norteamérica y Europa la prevalencia de crisis febriles es de un 2 a 5%, siendo mayor en Japón e islas del Pacífico, donde alcanza 7-14% (12). Las CEF son en general benignas, aunque un tercio de los niños tendrá eventos febriles recurrentes. Estos se resuelven antes de los 4 años y habitualmente no requieren fármacos anticonvulsivantes (12). Sin embargo las CEF están asociadas fuertemente a la aparición de crisis no provocadas o afebriles. Algunos estudios prospectivos de pacientes con CEF encuentran un 2 a 7% de crisis afebriles durante el seguimiento, habitualmente de

pocos años (12). A la inversa, investigaciones retrospectivas de pacientes con epilepsia establecida indican que un 10 a 15% ha presentado CEF; French et al. publican en el año 1993 una serie de pacientes con ELT refractaria, encontrando que la mayoría tienen antecedentes de patologías precipitantes, siendo las CEF la más frecuente (13). La magnitud de esta asociación varía según el tipo de epilepsia. Es así como se describen CEF en un 11% de las epilepsias generalizadas idiopáticas y en un 25% en ELT, pero la proporción se eleva hasta un 50 a 80% en la ELTM refractaria (12). Algunos factores de riesgo de desarrollar epilepsia en pacientes con CEF incluyen la presencia de episodios febriles recurrentes, breve duración de la fiebre antes de las CEF, CEF complejas, alteraciones neurológicas del desarrollo e historia familiar de epilepsia.

Cerca de un 30% de las CEF se describen como complejas (CFC), diagnóstico que se formula cuando presentan caracteres focales (ictales o post ictales), se repiten durante el cuadro febril o dentro de 24 horas, tienen larga duración (>10 minutos) o se presentan como un estado epiléptico (12). Las CFC incrementan significativamente el riesgo de desarrollar epilepsia, 4 a 12%, comparado con un 2% de CEF simples; se ha sugerido además que las características de las CFC pueden traducir alta susceptibilidad genética a presentar crisis. Se han estudiado formas familiares de CEF con transmisión autonómica dominante, y los resultados muestran principalmente heterogeneidad genética. Se han identificado locus en cromosomas 2,5,6,8 y 19 pero no se han identificado aún genes asociados a CEF (12). En el caso de CEF asociadas a epilepsias generalizadas idiopáticas se han identificado genes implicados en esta patología (SCN1B, SCN1A, GABRG2), los que corresponden a defectos en canales de sodio y en el receptor de GABA (12).

Factores genéticos en ELT y CEF

La ELT y ELTM son principalmente esporádicas. En cambio, existen familias que presentan numerosos miembros con CEF y en las que sólo algunos desarrollan ELTM, por lo que se discute si existe una relación causal entre CEF y ELTM. En el año 2003 Tarkka y cols. realizaron un estudio prospectivo de pacientes con CEF intentando establecer una relación causal entre CEF y ELTM, completando un seguimiento promedio de 12 años. Los resultados no mostraron esclerosis hipocampal entre las distintas formas de CEF, sugiriendo que la esclerosis hipocampal como consecuencia de

CEF prolongada es un fenómeno infrecuente (14). Sin embargo el estudio incluyó un número bajo de pacientes con CEF muy prolongadas y la evaluación del tamaño del hipocampo, que se hizo con volumetría por resonancia magnética, podría no detectar formas muy sutiles de esclerosis.

Algún factor genético predisponente podría existir sin embargo en estas formas de ELT. Así, por ejemplo, se describe en ellas polimorfismo en el gen de interleukina 1_β, citoquina proinflamatoria que modula neurotransmisores neurotóxicos, y que se asociaría a ELT y esclerosis hipocampal. Ciertos alelos son más frecuentes en ELT y esclerosis hipocampal, por ejemplo el alelo IL-1_β-511T es más común en pacientes con CEF y en especial en aquellos con CFC. Por otra parte se plantean alteraciones en la expresión de genes supresores de convulsiones, entre ellos el gen de la prodinorfina (PDYN) que codifica un péptido con acción anticonvulsivante, la dinorfina. Es así como pacientes homocigotos para el alelo de baja expresión de PDYN tiene mayor riesgo de CEF o de presentar un fenotipo más grave (12). Se han estudiado también polimorfismo en el gen de la proteína prion y en el receptor de GABA_B (12). Pese a esta información, las conclusiones respecto de este punto son controversiales; Baulac y cols. (12) concluyen en su revisión que en los casos de ELTM esporádicos no se ha demostrado susceptibilidad genética que predisponga a la secuencia propuesta de CEF-esclerosis hipocampal-ELTM.

Por otra parte existen varias formas familiares de ELT; la hipótesis de la existencia de anomalías hipocampales preexistentes que llevan a gatillar CEF y ELTM se sustentan en la descripción de 2 familias, en las cuales los miembros presentan CEF y leves alteraciones hipocampales; dos de ellos presentaron ELTM. Estos expresarían una malformación hipocampal sutil, genéticamente determinada, que llevaría a CEF y ELT (15). Se conocen también 2 familias en que las CEF se asociaron a ELT en ausencia de lesiones hipocampales evidentes en resonancia magnética (12). Estas formas familiares sugieren una probable base genética en la asociación entre ELT y CF independiente de la presencia de alteraciones hipocampales (12).

ELT y patología dual

Entre un 5-20% de los pacientes con ELT refractaria presenta patología dual, esto es, presencia de otra lesión estructural fuera del hipocampo (16). Salanova et al. describe una serie de 240 pacientes con ELT sometidos a cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, encontrando un 15,4% de patología dual. Entre los hallazgos destacan un 72,9% de displasia cortical o heterotopía del lóbulo temporal, 13,5% de otras lesiones congénitas como anginas cavernosas, malformaciones arteriovenosas o tumores neuroepiteliales disembrionarios y un 10,8% de lesiones isquémicas ocurridas precozmente en la infancia (16). Los autores sugieren un rol epileptogénico tanto de la displasia cortical como de otras lesiones congénitas, debido a que éstas ocurrirían precozmente en la vida del paciente, donde el hipocampo sería especialmente vulnerable. Por otra parte, la presencia de patología dual es importante en el momento de planificar la cirugía del lóbulo temporal y establecer un pronóstico, dado que en ésta y otras series se muestra un mejor control de crisis en aquellos pacientes en que se logra la resección tanto de estructuras temporales mesiales como de la lesión extrahipocámpal asociada (16). Ho et al. evaluaron en pacientes con ELT intratable la presencia de alteraciones hipocámpales en asociación con malformaciones del desarrollo del lóbulo temporal (específicamente displasia cortical focal) detectada mediante resonancia magnética y por la patología del tejido resecado en algunos de ellos. En esta serie se encontró que un 87% de pacientes con displasia cortical focal del lóbulo temporal presentan además atrofia de la amígdala o de la formación hipocámpal, siendo bilateral en el caso de la atrofia hipocámpal en un 57% versus un 18% del grupo control (pacientes con esclerosis hipocámpal pura) (17).

Cendes et al. presentan en una serie de pacientes con epilepsia lesional focal una frecuencia de atrofia hipocámpal que determinaba patología dual de un 15%. En estos casos la patología dual fue más frecuente en pacientes con alteraciones de la migración neuronal, quistes porencefálicos o gliosis reactiva (18). Raymond et al. publican una serie de 100 pacientes con epilepsia focal y esclerosis hipocámpal diagnosticada por resonancia magnética o examen histológico de piezas quirúrgicas; de estos, 15 pacientes presentaban alteraciones del desarrollo cortical (heterotopia periventricular, displasia cortical focal o formas frustradas de esclerosis tuberosa) diagnosticadas por resonancia magnética o examen histológico (19).

Por lo anterior la patología dual en ELT es una condición que debe ser considerada al momento de establecer un tratamiento o pronóstico de un paciente con epilepsia, especialmente en aquellos pacientes que se someterán a cirugía de la epilepsia.

Conclusión

La ELT es, por su frecuencia y consideraciones terapéuticas (entre ellas la refractariedad), una de los síndromes epilépticos focales más importantes en Neurología. La esclerosis hipocampal, cuyo sustrato neuropatológico es atrofia y gliosis, puede asociarse a ELT y cuando estas crisis se originan en la región temporal mesial se constituye una ELTM. Definir los mecanismos que generan la esclerosis hipocampal es un desafío actual en el ámbito de la neurociencia. Se plantea que la ELTM refractaria sería un proceso adquirido luego de un daño incidental, en el posible contexto de un sustrato estructural predisponente (daño precipitante inicial). Sin embargo es probable que entre los pacientes con ELTM exista una heterogeneidad respecto a la etiología de los cambios estructurales hipocampales, siendo en algunos este daño precipitante inicial el que explique el desarrollo de la enfermedad, si bien en otros es probable que participen otros complejos mecanismos fisiopatológicos que determinen alteraciones en la región hipocampal determinando susceptibilidad a daño por otros mecanismos o generando por sí mismos un sustrato epileptógeno.

Referencias

- 1 Kanner A, Campos M. Epilepsia del lóbulo temporal. En: Campos M, Kanner A. Epilepsias diagnóstico y tratamiento. Santiago, Mediterráneo. 2004: 252-268.
- 2 de Lanerolle NC, Lee TS. New facets of the neuropathology and molecular profile of human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2005; 7: 190-203.
- 3 Spencer SS. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically?. *Lancet Neurol*. 2002; 1: 375-382.
- 4 Velisec L, Moshé SL. Temporal lobe epileptogenesis and epilepsy in the developing brain: bridging the gap between the laboratory and the clinic. Progression but in what direction? *Epilepsia*. 2003; 44(S12): 51-59.
- 5 De Lanerolle NC, Kim JH, Williamson A, Spencer SS, Zaveri HP, Eid T, et al. A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories. *Epilepsia*. 2003; 44 : 677-687.
- 6 Thom M, Martinian L, Williams G, Stoeber K, Sisodiya SM. Cell proliferation and granule cell dispersion in human hippocampal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005; 64: 194-201.
- 7 Masukawa L, Higashima M, Kim J, Spencer DD. Epileptiform discharges evoked in hippocampal brain slices from epileptic patients. *Brain Res*. 1989; 493: 168-174.
- 8 Williamson A. Electrophysiology of epileptic human neocortical and hippocampal neurons maintained in vitro. *Clin Neurosci*. 1994; 2: 47-52.
- 9 Cohen I, Navarro V, Clemenceau S, Baulac M, Miles R. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science*. 2002; 298: 1418-1421

- 10 Romanes GJ. El sistema nervioso central. En: Romanes GJ. Cunningham Tratado de Anatomía. Madrid, Oxford University Press. 1987: 647-784.
- 11 Marks DA, Kim J, Spencer DD, Spencer SS. Characteristics of intractable seizures following meningitis and encephalitis. *Neurology*. 1992; 42: 1513-1518.
- 12 Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 421-430.
- 13 Lewis D. Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 2005; 46(S7): 39-44.
- 14 Tarkka R, Pääkkö E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow-up study. *Neurology*. 2003; 60: 215-218.
- 15 Fernández G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Dohring W, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology*. 1998; 50: 909-917.
- 16 Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*. 2004; 109: 126-131.
- 17 Ho S.S, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Morawetz R. Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: Dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology*. 1998; 50: 748-754.
- 18 Cendes F, Cook MJ, Watson C, Andermann F, Fish DR, Shorvon SD, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology*. 1995; 45: 2058-2064.

- 19 Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Cook MJ, Sisodiya SM, Shorvon SD. Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy. *Neurology*. 1994; 44: 1841-1845.