



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y

Neurocirugía de Chile

Chile

Feria-Romero, Iris A.; Alonso-Vanegas, Mario; Rocha-Arrieta, Luisa; Villeda-Hernández, Juana;
Escalante-Santiago, David; Lorigados-Pedré, Lourdes; Morales-Chacón, Lilia; Grijalva-Otero, Israel;
Orozco-Suárez, Sandra

Mecanismos de neurodegeneración en la epilepsia del lóbulo temporal

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 51, núm. 2, abril, 2013, pp. 137-148

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527734007>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Mecanismos de neurodegeneración en la epilepsia del lóbulo temporal

Mechanisms of neurodegeneration in temporal lobe epilepsy

Iris A. Feria-Romero¹, Mario Alonso-Vanegas², Luisa Rocha-Arrieta³,
 Juana Villeda-Hernández², David Escalante-Santiago¹, Lourdes Lorigados-Pedré⁴,
 Lilia Morales-Chacón⁴, Israel Grijalva-Otero¹ y Sandra Orozco-Suárez¹

Epilepsy affects 1 and 2% of the worldwide population, while temporal lobe epilepsy (TLE) covers 40% of all epilepsy cases. Controversy in defining epilepsy as a neurodegenerative disease exists because, no there is enough evidence to show seizures and status epilepticus (SE) as cause for irreversible neuronal damage. Epileptogenic insult at the beginning of the disease produces an acute and delayed neuronal death, resulting in gliosis, but also triggers compensatory processes such as angiogenesis, cell proliferation and reorganization of extracellular matrix as receptors, channels and drug transporter proteins. In neurogenesis and axonal regrowth, the age of onset is crucial for the formation of abnormal neurons and aberrant circuits as a result of seizures; approximately 30% begin in the temporal lobe. These disturbances continue in parallel or sequentially during the course of epilepsy, which implies a great challenge in the search of new treatments.

Key words: Temporal lobe epilepsy; gliosis; inflammation; neurogenesis; neurodegeneration; axonal regrowth.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2013; 51 (2): 137-148

Introducción

La epilepsia es el segundo desorden neurológico en incidencia después del accidente cerebro-vascular (ACV)¹, afectando entre el 1 al 2% de la

población mundial^{1,2}. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epilepsia es una afección crónica y recurrente que se caracteriza por una hiperactividad sincrónica e intermitente de las células cerebrales que presentan descargas eléc-

Recibido: 11/03/2013

Aceptado: 7/06/2013

Este trabajo se realizó gracias al apoyo del Instituto de Ciencia y Tecnología del GDF (México), número PFUT-08-027 y el Fondo de Investigación en Salud, número FIS/IMSS/PROT/548 (México).

Las instituciones que aportaron el financiamiento no influyeron en el diseño del estudio; la recolección, el análisis o la interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito

¹ Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México, D.F. México.

² Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. México D.F. México.

³ Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Sur. México D.F. México.

⁴ Programa de cirugía de epilepsia, Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). Ciudad de La Habana, Cuba.

tricas anormales en el cerebro (crisis epilépticas), con manifestaciones clínicas variadas y causas muy diversas³. El término crisis se refiere a una alteración transitoria debido a descargas repetitivas, sincronizadas y anormales de poblaciones neuronales en el sistema nervioso central³.

Las crisis se pueden clasificar en generalizadas, focales o localizadas y desconocidas o espasmos epilépticos. De manera particular, las crisis focales pueden presentarse con o sin alteración de la conciencia; cuando hay alteración de la conciencia también se le conoce como crisis parcial compleja y se origina por una anormalidad intrínseca del lóbulo temporal dónde se involucran estructuras cerebrales del sistema límbico⁴⁻⁶.

La forma más común es la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), ya que abarca el 40% de todos los casos de epilepsia, puede ser progresiva y con frecuencia es refractaria a tratamiento farmacológico⁷. El “daño inicial desencadenante” que precede a la aparición de la ELT⁸; continúa con un intervalo libre de crisis conocido como periodo de latencia y a una alta incidencia de esclerosis mesial temporal (EMT). Los hallazgos más característicos en la neuroimagen por resonancia magnética (IRM) son hiperintensidades en secuencias T2 y FLAIR^{9,10}, atrofia del hipocampo y pérdida de la estructura interna, y en ocasiones se asocia con displasia cortical, denominándose patología dual o con quistes en la aracnoides¹¹⁻¹³.

Esta revisión pretende explicar los procesos compensatorios al daño neurológico durante las crisis epilépticas y si ellos permiten o no un beneficio al paciente.

Desarrollo

Bases moleculares de las alteraciones celulares en la ETL

1. Neurodegeneración

Sommer en 1880, fue el primero en describir la pérdida selectiva de neuronas en el segmento CA₁ del hipocampo en la ELT. La hipótesis de la pérdida neuronal por isquemia cerebral a consecuencia del espasmo vascular que se induce durante las crisis continuas^{11,14}, se apoyó en el patrón de daño que se

produce en el lóbulo del cerebelo y la pérdida neuronal de la neocorteza. A nivel celular, las células de Purkinje parecen ser las más vulnerables, sin embargo se ha demostrado que hay pérdida neuronal aún en presencia de oxígeno, niveles normales de glucosa y lactato, o condiciones normales de temperatura^{15,16}. Por tal razón resulta controversial la reducción en el aporte de oxígeno durante la fase ictal como causa directa de la muerte de células nerviosas en el hipocampo, aunque hay estudios que demuestran una atrofia en el lado del foco epiléptico en el 63% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial^{6,10}. Ante estas evidencias, nuestro grupo demostró una reducción en el número de células de la capa IV de la neocorteza, y en neuronas marcadas con Anexin V y TUNEL (marcadores de muerte neuronal temprana y tardía respectivamente) en otras capas de la corteza¹⁷. Esto permitió identificar otras zonas epileptógenas en estructuras no mesiales como la capa V que se conforma por interneuronas GABAérgicas que son especialmente sensibles al daño; a ellas llegan aferencias de tipo glutamatérgico que explican la ocurrencia de procesos de muerte por excitotoxicidad (Figura 1). Este hallazgo podría dilucidar la interrogante de porque se obtienen resultados poco satisfactorios cuando no se reseca la corteza adyacente al hipocampo.

Las mejores descripciones de neurodegeneración que ocurren durante el proceso epileptogénico son las de la región hilar del hipocampo, las células de la capa piramidal de CA₁ e interneuronas; aunque también hay daño en la amígdala, en la corteza entorinal, perirhinal y parahipocampal, así como en zonas extratemporales que incluyen al tálamo y el cerebelo. Por otro lado, se observa un menor daño en las células piramidales de CA₃ y CA₂, y en las células granulares del hipocampo¹⁸. Estas observaciones se han hecho en tejido obtenido de cirugías y autopsias, sin embargo los datos por resonancia magnética sugieren que la atrofia severa del hipocampo y corteza podrían estar presente sólo en una subpoblación y durante las primeras convulsiones¹⁹. Actualmente, es controversial la aportación de las convulsiones recurrentes en la neurodegeneración^{5,20}, por un lado, hay varios

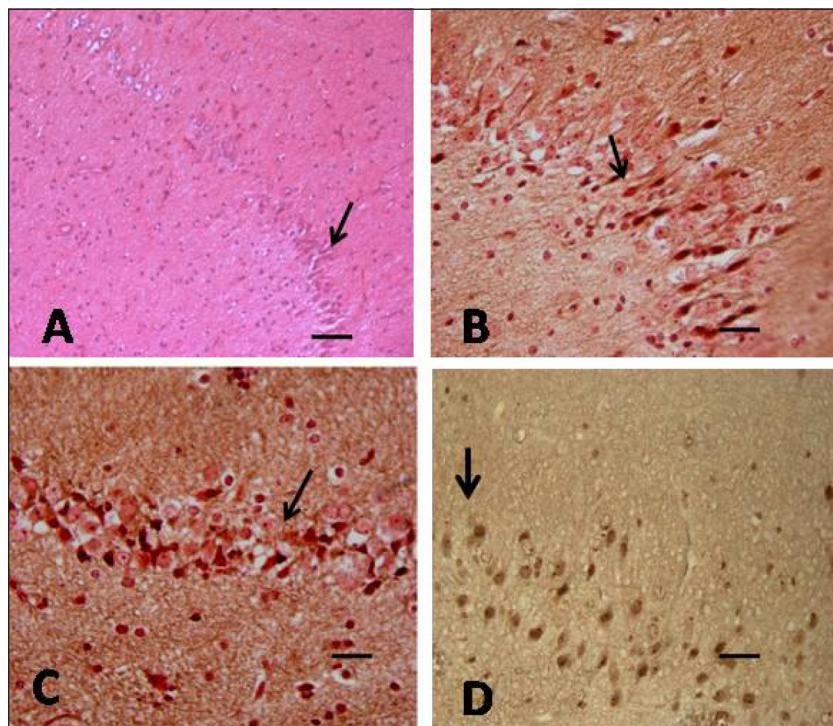


Figura 1. Cambios patológicos en el hipocampo de pacientes con ETL. Fotomicrografías de hipocampo de tejido de pacientes con ETL. **A)** Hematoxilina y eosina de la región CA₁ con neuronas hipoxico-iskeémicas; **B)** Neuronas en CA₁ en diferentes procesos de degeneración, degeneradas (café oscuro) y algunas conservadas (rosas); **C)** Se observa un gran número de neuronas granulares degeneradas (café) tefíidas con la técnica de amino-cúprico en giro dentado (flecha); **D)** Región CA₃, neuronas piramidales degeneradas (café, flecha) con la técnica de amino-cúprico, se observan algunas neuronas conservadas (café claro) (cortesía de la Dra. J. Villeda-Hernández). Barra de calibración en A: 100 μ m, B, C y D 10 μ m.

estudios de imagen en modelos experimentales y humanos que apoyan la idea que algunos tipos de convulsiones pueden causar neurodegeneración, pero por otro lado, se han publicado diversos trabajos con animales²¹⁻²³ e imágenes de pacientes con seguimiento a largo plazo^{20,21} que cuestionan este punto de vista.

2. Gliosis

Las células gliales desempeñan diversas funciones primordiales en el funcionamiento del cerebro. En el proceso epileptogénico, la mayor parte de la información procede de los astrocitos y la microglia. Los astrocitos modulan las vías de señalización de neurotransmisores del ácido γ -aminobutírico (GABA), adenosina y el glutamato. Por consiguiente, tienen el potencial para modular la transmisión sináptica, la excitabilidad neuronal, así como la

generación de descargas ictales²². Los astrocitos del tejido epiléptico presentan una reducción en la enzima glutamina sintetasa (GS), lo que permite suministrar la poza de GABA requerida a través de la síntesis continua de glutamina. En cortes de cerebro se demostró que la astrocitosis reactiva selectiva y la pérdida de la sustancia gris, conducen a la reducción de la inhibición sináptica y al aumento de la propagación de la excitación²³, lo que plantea la posibilidad de involucrar a los astrocitos en la génesis de la epilepsia.

La cicatriz glial está formada principalmente por los astrocitos y la microglia reactiva (Figura 2C y D), otros tipos de células como células endoteliales y fibroblastos, y factores de la matriz extracelular²⁴. La astrogliosis reactiva se caracteriza por cambios moleculares, celulares, morfológicos y funcionales que van desde 1) alteraciones reversi-

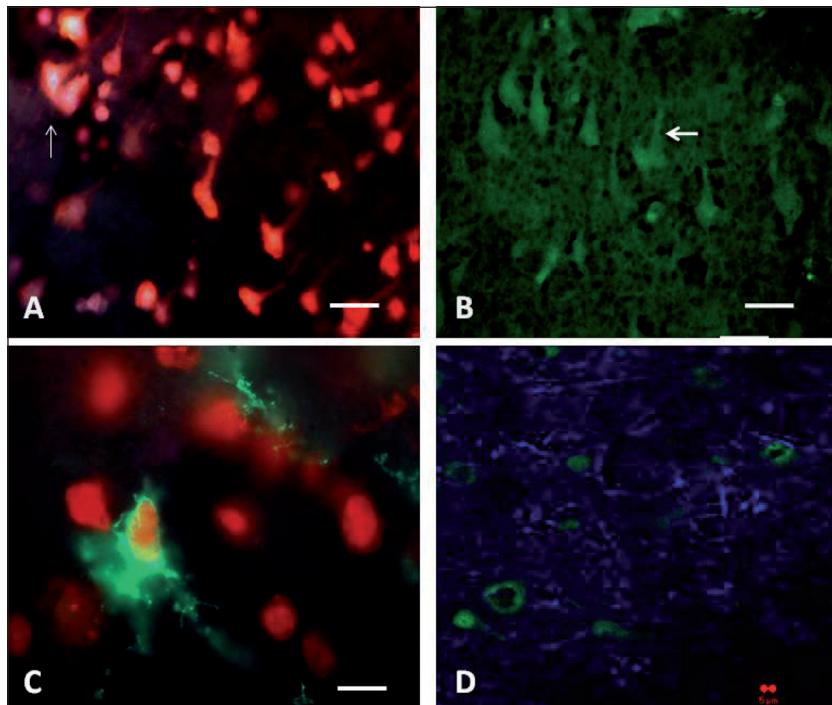


Figura 2. Cambios patológicos en la corteza temporal de pacientes con ETL. Fotomicrografías de la corteza temporal (T1) de pacientes con ELT, que muestran células en proceso de degeneración. **A)** Núcleos marcados con Hoechst 33342 (Molecular probes) que indica daño al DNA y Ioduro de propidio (rojo, Sigma Lab.) en la capa III de la corteza entorhinal; **B)** neuronas degeneradas positivas a fluoro jade (Millipore lab.) en el giro parahipocampal; **C)** microglía reactiva que indica también un proceso inflamatorio (verde, Alexa fluor 488, Molecular probes), contrateñida con ioduro de propidio (Sigma lab.) en la región hilar del giro dentado; **C)** gliosis reactiva marcada con un anticuerpo contra GFAP (azul, Alexa fluor 647, Molecular probes) y neuronas marcadas con un anticuerpo contra NeuN (verde, Alexa fluor 488, Molecular probes). Barra de calibración en A), B) y C) 20 μ m en D) 5 μ m.

bles en la expresión genética; 2) hipertrofia de las células con la preservación de los dominios de celulares, y la estructura del tejido y 3) proliferación reciente de astrocitos y otros tipos de células, con el reordenamiento de la estructura del tejido y la deposición de la densa matriz de colágeno extracelular²⁴.

En la fase temprana después de la lesión, las células gliales sintetizan y liberan mediadores de la inflamación²⁵, también están involucradas las células endoteliales y las neuronas. Durante el proceso, aparece la regulación positiva de las interleucinas, receptores tipo Toll (TLR) y sus ligandos endógenos, quimiocinas y moléculas de adhesión, el sistema de complemento y las moléculas antiinflamatorias que se producen en menor grado. Los astrocitos perivasculares y las células endoteliales de la barrera hemato-encefálica (BHE)

expresan marcadores de inflamación que sugieren su participación en el daño a la BHE²⁵, también se puede encontrar infiltración leucocitaria en algunas circunstancias. Algunos astrocitos pueden adquirir propiedades de células madre después de una lesión cortical cerebral y crear un escenario fascinante en la generación de nuevos circuitos neuronales²⁶.

La microglía comúnmente se activa como respuesta a un daño cerebral, la microgliosis puede manifestarse como una proliferación celular, migración o secreción de varios compuestos al espacio extracelular, estos procesos biológicos se acompañan de cambios morfológicos característicos (Figura 2C). Las células microgliales son extremadamente sensibles a las perturbaciones en la homeostasis del cerebro y responden rápidamente en la detección de patologías, como los daños a las

neuronas vecinas²⁶. El incremento en el número y migración de las células microgliales pueden detectarse de 12 a 21 hrs después del daño cerebral, después se alcanza un pico entre los 3 y 5 días pero puede permanecer elevado por varias semanas^{27,28}. La microglia activada empieza a secretar y liberar un gran número de compuestos con efectos deletéreos a las neuronas, como son las citocinas pro-inflamatorias (interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral), sus receptores y óxido nítrico. Sin embargo, también puede secretar factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina 3 y el factor de crecimiento, que tienen efecto neuroprotector y de promoción de la regeneración^{29,30}. Una función benéfica adicional es la eliminación de neuronas y células gliales muertas, aunque el efecto deletéreo o protector de esta función es controversial³¹.

3. Neurogénesis y recrecimiento axonal

Otras anormalidades importantes que se presentan en la patología de la ETL son los brotes de fibras musgosas en las células granulares del giro dentado (CGD), dendritas anormales con CGD y CGD dispersas o localizadas ectópicamente. La tinción de Timm, estudios ultraestructurales y de electrofisiología sugieren que estas anormalidades

se deben a que las CGD se asocian a una red de hiperconectividad con las fibras musgosas. Éstas inician un circuito de excitación aberrante y recurrente mediante la formación de sinapsis con las CGD (Figura 3)^{32,33}. La formación de tal circuito es una posible explicación para la hiperexcitabilidad en la epilepsia, aunque se sigue especulando acerca del papel causal del recrecimiento de fibras musgosas en la epileptogénesis. Con respecto a las dendritas anormales, se ha demostrado que las dendritas basales hilares se presentan normalmente y de forma transitoria durante el desarrollo de las CGD, pero persisten crónicamente después de un estatus epiléptico (EE). Estas células se integran de forma aberrante al circuito local, reciben una excitación excesiva, presentan una ruptura anormal y son reclutadas durante las convulsiones espontáneas. En un estudio con el modelo animal de EE inducido con pilocarpina en ratas de 2, 4 y 7 semanas de edad, se encontró que la etapa del desarrollo de las CGD al momento del EE, determina su contribución para la plasticidad. Además se observó que entre mayor sea el número de CGD en desarrollo (2 sem vs 7 semanas de edad) o aquellas que se generan después del EE, son las que contribuyen a la formación de los brotes de fibras musgosas, dendritas hilares basales o de migración ectópica. Por lo anterior, es importante la aplicación de tra-

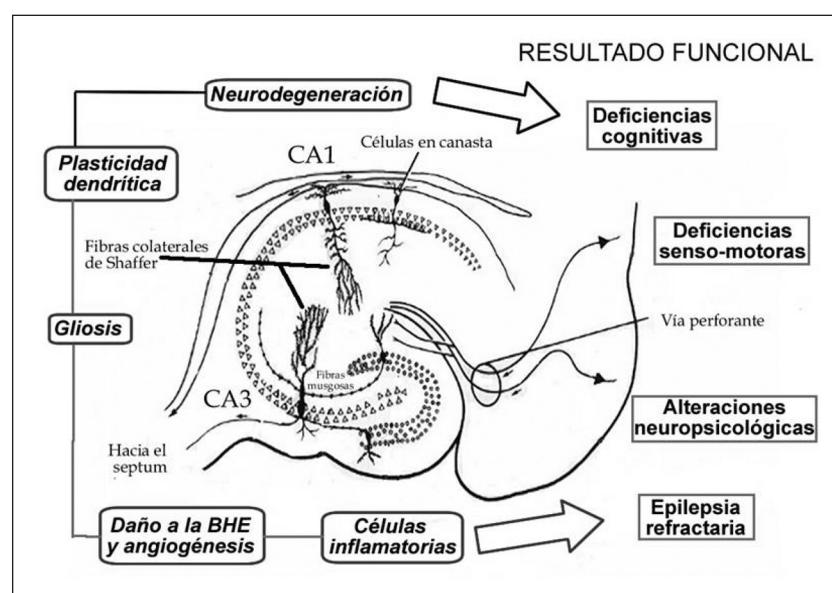


Figura 3. Diagrama esquemático de las conexiones intrahipocampales y alteraciones celulares que ocurren en la ETL. Modificado de Engel Jr, 1996⁴ y Pitkänen A y Lukasiuk K, 2009⁶.

tamientos que restauren el desarrollo normal de las CGD después del insulto epileptogénico con el fin de aminorar la disfunción en la red epileptogénica y su asociación con la morbilidad³⁴⁻³⁶.

La plasticidad axonal se manifiesta por el surgimiento de axones inhibitorios GABAérgicos y fibras musgosas de células granulares glutamatéricas, fenómeno que ha sido corroborado a través de modelos experimentales de EE, traumatismo craneo-encefálico (TCE) y ACV³⁷. Estos modelos generan lesiones cerebrales que desencadenan recrecimiento de las fibras musgosas⁵. Lo anterior también se ha descrito en el hipocampo y en la corteza entorhinal de pacientes con epilepsia de diversas etiologías^{12,38-40}; de igual forma se presenta en los axones de las células piramidales de CA₁ del hipocampo de la rata⁴¹. Estudios experimentales indican que este recrecimiento aparece antes de que se produzcan convulsiones espontáneas y se mantiene durante toda la vida del animal con epilepsia⁴².

El recrecimiento se considera una respuesta común de las zonas con neurodegeneración después de una lesión, al demostrar que este fenómeno se dirige dentro de la capa molecular en la esclerosis hipocampal como consecuencia de la pérdida neuronal. Por otro lado, hay una fuerte evidencia de que el recrecimiento de axones también forma sinapsis con las interneuronas inhibitorias como parte de un mecanismo de retroalimentación, en lugar de simplemente aumentar la excitación⁴³⁻⁴⁵.

4. Daño axonal

Hasta la fecha, no existen suficientes reportes de que la epilepsia produzca daño axonal como sucede en otras patologías tales como el ACV o TCE⁴⁵. El daño axonal tiene un significado sobre deficiencias cognitivas y motoras⁴⁶, situación que se presenta en los pacientes con epilepsia. Algunos estudios sugieren que el daño axonal puede afectar la propagación de la actividad eléctrica a través del cuerpo caloso en un cerebro traumatizado⁴⁷, aunque se desconoce si la lesión axonal es parte del proceso de la epileptogénesis y de las convulsiones (del fenotipo). Estudios realizados en nuestro laboratorio identificaron daño axonal en el foco epiléptico del tejido de pacientes con ELT, principalmente en axones mielinizados que se asocian también a la degeneración sináptica (Figura 4).

5. Anormalidades en las espinas dendríticas

La pérdida y cambios en la morfología de espinas dendríticas, así como reducción del árbol dendrítico se describe en modelos experimentales y en tejido de pacientes con ELT^{48,49}. Se sugiere que estas alteraciones pueden afectar la disponibilidad de los distintos tipos de receptores, así como su estequiometría y, por tanto, poner en peligro el flujo de información de las entradas aferentes. La pérdida de espinas ha sido reportada principalmente en las neuronas piramidales del hipocampo y células granulares del giro dentado en tejido de pacientes con ELT y puede ocurrir ya sea en forma aislada

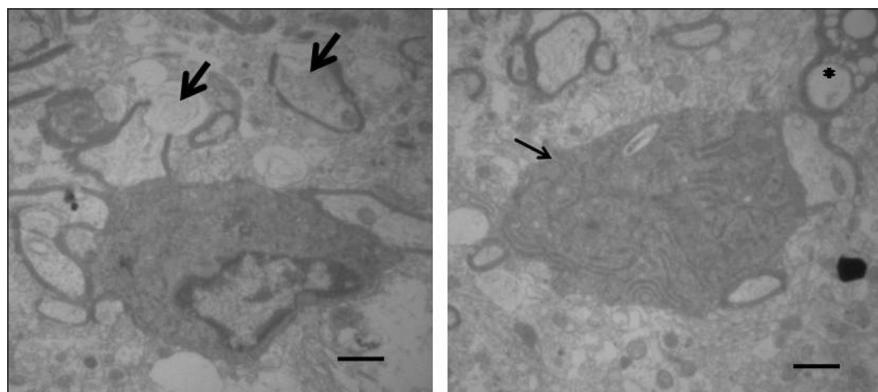


Figura 4. Alteraciones axonales y sinápticas en pacientes con ELT. Microfotografías de microscopía electrónica de la corteza temporal (T1) de tejido pacientes con ELT. A) Degeneración axonal (flecha) y B) Degeneración sináptica (flecha). Barra de calibración 1 μ m.

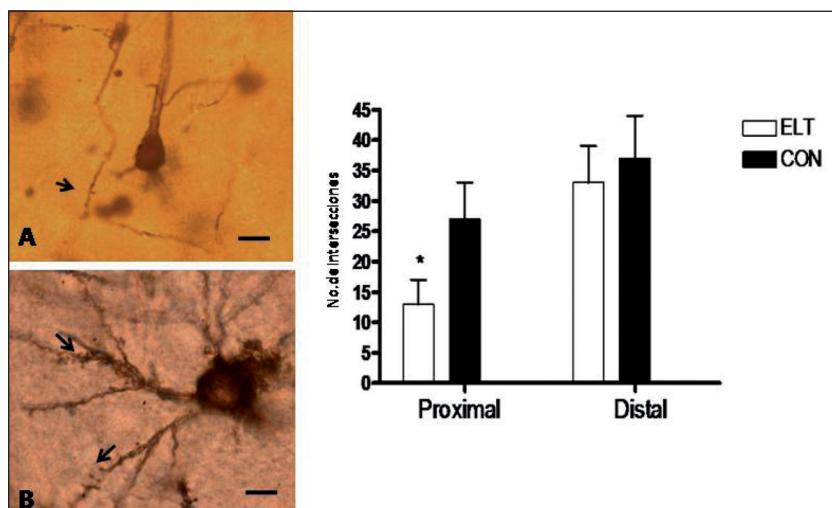


Figura 5. Comparación entre pacientes con ETL y controles en el número de intersecciones neuronales. Microfotografías y gráfica de neuronas piramidales en tejido de pacientes con ETL. A) Neurona piramidal de la capa III de la corteza T1, se observan pocas ramificaciones dendríticas, B) Espinas delgadas y largas de una neurona piramidal de la misma capa (flechas). Barra de calibración en A) 10 μ m y B) 20 μ m. C) Gráfica de frecuencia de cruces (círculos concéntricos de Weibel para cuantificar intersecciones) en células piramidales de la corteza temporal (T1) (promedio y error estándar, $p < 0,05$ con t de Student). ETL: Epilepsia del lóbulo temporal, CON: Control.

o en asociación con degeneración dendrítica⁵⁰⁻⁵⁴; también se han reportado en neuronas piramidales de la neocorteza en un sitio distante del foco⁵⁵. En nuestro laboratorio hemos observado que las células piramidales de la corteza temporal de tejido de pacientes con ELT, presentan una reducción en el número de espinas y de ramificaciones del árbol dendrítico comparado con controles de autopsia. Además se aprecia una modificación en la forma de la espina, esto es, hay más espinas delgadas (Figura 5). Otras anomalías dendríticas como la longitud dendrítica, forma y patrón de ramificación, así como un aumento de actividad en las espinas dendríticas se han descrito en neocorteza e hipocampo de pacientes epilépticos^{52,54,56-58}.

Una pérdida de espinas dendríticas particularmente en el hipocampo, explicaría el déficit de aprendizaje y memoria en pacientes con epilepsia. Los estudios de las propiedades fisiológicas de las neuronas en el tejido cerebral resecado de pacientes con epilepsia permite correlacionar entre la pérdida de espinas dendríticas y la respuesta al glutamato, y por consiguiente los efectos en la fisiología sináptica⁵⁹. Sin embargo, debido a las inherentes limita-

ciones de los estudios clínicos, no hay evidencias directas que vinculen los cambios en las espinas dendríticas con problemas cognitivos en pacientes con epilepsia.

6. Angiogénesis

Entre los procesos de neuroprotección para reducir los daños asociados con la epilepsia, se encuentra la reducción del proceso excitotóxico que se induce por la excesiva liberación de glutamato o por los procesos biológicos secundarios al daño de la barrera hematoencefálica (BHE). La apertura de la BHE puede disparar actividad epileptiforme, que a su vez forma un ciclo vicioso que favorece la ictiogenésis^{60,61}. Este daño permite la consecuente expresión de factores angiogénicos y la proliferación de células endoteliales que se presentan comúnmente en los insultos cerebrales^{62,63}.

Recientemente, Rigau y colaboradores mostraron evidencias que asociación a la angiogénesis y la susceptibilidad a las crisis convulsivas en un modelo de ELT⁶⁴. Los autores no estudiaron la proliferación de células endoteliales pero demostraron un incremento en la expresión de marcadores angio-

génicos en el hipocampo, que se relaciona con una mayor densidad de vasos. Lo anterior se observa en pacientes con ELT crónica con una alta frecuencia de convulsiones. Así, los datos disponibles sugieren que tanto las lesiones cerebrales epileptogénicas así como las convulsiones breves pueden provocar un aumento de la vascularización cerebral. Sin embargo, este fenómeno asociado con un patrón específico de remodelación neuronal que favorece la hiperexcitabilidad, ha sido poco explorado.

Por otro lado, estudios recientes con el modelo animal de EE se observaron diferentes patologías vasculares. Los resultados mostraron que 2 días posteriores al EE, se presentó una disminución en la longitud de los vasos sanguíneos del hipocampo, pero sin cambios en el volumen o flujo sanguíneo; a los 4 días post-EE se observó un incremento en la longitud de los vasos sanguíneos y el aumento correspondiente de las células endoteliales; a las 2 semanas post-EE la longitud de los vasos se recuperó o fue mayor, observándose el inicio de la angiogénesis principalmente en CA₃, del mismo modo hubo un incremento en el volumen sanguíneo, así como el diámetro de los vasos. La ampliación del diámetro de los vasos en la fisura del hipocampo se asoció con la agregación plaquetaria en los capilares distales, la BHE fue más permeable en los primeros 4 días después de la SE, además hubo un aumento en la extravasación de IgG a los 60 días pos ED^{65,66}.

Estos datos muestran que la magnitud de la proliferación de células endoteliales no está asociada con la severidad de las crisis, ni con la neurodegeneración o formación de redes neuronales anormales. Lo que anima a la identificación de dinas moleculares que inicien y mantengan aspectos específicos de la reorganización del tejido, incluida la conservación y la proliferación de células endo-

teliales para reducir el riesgo de epileptogénesis y mejorar la recuperación después de una lesión cerebral.

Conclusiones

En la epilepsia, como en otros padecimientos neurodegenerativos, resulta difícil la obtención de muestras para su estudio. Por ello, diversos grupos de investigación se han dedicado al desarrollo y validación de modelos animales que muestren alteraciones electroencefalográficas y manifestaciones clínicas muy parecidas a los diferentes tipos de epilepsia. El estudio del material biológico que se obtiene de estos modelos de alguna forma explican las alteraciones a nivel molecular y celular que se observan en el paciente durante la evolución de la epilepsia, y debe ser corroborado con el material biológico disponible de los pacientes. Sin embargo, en muchos casos los modelos experimentales definidos para algún padecimiento no explican el deterioro del paciente que se observa en la clínica, lo que se vuelve controversial y a veces resulta difícil tal corroboración. A pesar de ello resulta claro que las crisis epilépticas que no se controlan, causan un deterioro neurodegenerativo progresivo en el paciente debido a que se presenta pérdida neuronal, gliosis, neurogénesis, crecimiento axonal, angiogénesis, y posiblemente otros que aún desconocemos con la finalidad de mantener la homeostasis, lo cual no siempre es beneficioso. Por último, un mejor entendimiento de los mecanismos de neurodegeneración en la epilepsia permitirá hacer intervenciones oportunas con compuestos que ayuden a atenuar los efectos degenerativos sobre el tejido cerebral inducido por las crisis continuas y por consiguiente tener un efecto beneficioso sobre las consecuencias a largo plazo.

Resumen

La epilepsia es una enfermedad que afecta entre el 1 al 2% de la población mundial, siendo la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) la que abarca el 40% de todos los casos de epilepsia. La controversia en definir a la epilepsia como una enfermedad neurodegenerativa, se debe a que no hay pruebas suficientes que demuestren como las convulsiones y el estado de mal epiléptico (SE) provocan un daño neuronal irreversible. El insulto epileptógeno presente al inicio de la enfermedad genera la muerte neuronal aguda y tardía, para dar lugar a la gliosis; pero también se desencadenan procesos compensatorios como la angiogénesis, la proliferación celular y una reorganización tanto de la matriz extracelular como de los receptores, canales y proteínas transportadoras de fármacos. En el caso de la neurogénesis y recrecimiento axonal, la edad de inicio es determinante para la formación de neuronas anormales y circuitos aberrantes como consecuencia de las convulsiones, dónde aproximadamente un 30% comienzan en el lóbulo temporal. Estas alteraciones se continúan en paralelo o de forma secuencial durante la evolución de la epilepsia, lo que implica un gran desafío en la búsqueda de nuevos tratamientos.

Palabras clave: Epilepsia del lóbulo temporal, gliosis, inflamación, neurogénesis, neurodegeneración, recrecimiento axonal.

Referencias bibliográficas

1. Porter RJ. Classification of epileptic seizures and epileptic syndromes. En: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D, editores. A textbook of epilepsy. New York: Churchill Livingstone; 1993.
2. Brown TR, Holmes GL. Epilepsy. N Engl J Med 2001; 344: 1145-51.
3. Programa prioritario de Epilepsia. Lineamientos para el tratamiento de la epilepsia. SSA, Academia Mexicana de Neurología, OMS, CAMELICE; 2001.
4. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 1996; 26: 141-50.
5. Pitkänen A, Nissinen J, Nairismägi J, *et al.* Progression of neuronal damage after status epilepticus and during spontaneous seizures in a rat model of temporal lobe epilepsy. Prog Brain Res 2002; 135: 67-83.
6. Bartolomei F, Khalil M, Wendling F, *et al.* Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe epilepsy: an electrophysiologic and volumetric study. Epilepsia 2005; 46: 677-87.
7. McNamara JO. The neurobiological basis of epilepsy. Trends Neurosci 1992; 15: 357-9.
8. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. Prog Brain Res 2002; 135: 237-51.
9. Méndez-Cendón B, Méndez-Cendón JC. Glosario español-inglés de imágenes de resonancia magnética. Panace@ 2007; 8: 103-6.
10. Ogren JA, Bragin A, Wilson CL, *et al.* Three-dimensional hippocampal atrophy maps distinguish two common temporal lobe seizure-onset patterns. Epilepsia 2009; 50: 1361-70.
11. Sommer W. Erkrankung des Ammonshornes als aetiologisches Moment der Epilepsie. Arch Psychiatr Nervenkrankh 1880; 10: 631-75.
12. Mathern GW, Babb TL, Leite JP, Pretorius K, Yeoman KM, Kuhlman PA. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. Epilepsy Res 1996; 26: 151-61.
13. Monge-Galindo L, Pérez-Delgado R, López-Pisón J, *et al.* Esclerosis mesial temporal en pediatría: espectro clínico. Nuestra experiencia de 19 años. Rev Neurol 2010; 50: 341-8.
14. Spilmeyer W. Die Pathogenese des epileptischen Krampfes. Z Neurol Psychiatr 1927; 109: 501-20.
15. Nevander G, Ingvar M, Auer RN, Siesjö BK. Status epilepticus in well oxygenated rats causes neuronal

- necrosis. *Ann Neurol* 1985; 18: 281-90.
16. Auer RN, Ingvar M, Nevander G, Olsson Y, Siesjö BK. Early axonal lesion and preserved microvasculature in epilepsy-induced hypermetabolic necrosis of the substantia nigra. *Acta Neuropathol* 1986; 71: 207-15.
 17. Lorigados Pedre L, Orozco Suárez S, Morales Chacón L, *et al.* Neuronal death in the neocortex of drug resistant temporal lobe epilepsy patients. *Neurología* 2008; 23: 555-65.
 18. Gorter JA, Gonçalves Pereira PM, van Vliet EA, Aronica E, Lopes da Silva FH, Lucassen PJ. Neuronal cell death in a rat model for mesial temporal lobe epilepsy is induced by the initial status epilepticus and not by later repeated spontaneous seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 647-58.
 19. Liu RS, Lemieux L, Bell GS, *et al.* The structural consequences of newly diagnosed seizures. *Ann Neurol* 2002; 52: 573-80.
 20. Pitkänen A, Sutula T. Is epilepsy a progressive disease? Prospects for new therapeutic approaches in temporal lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 173-81.
 21. Liu RS, Lemieux L, Bell GS, Hammers A, Sisodiya SM, Bartlett PA, Shorvon SD, Sander JW, Duncan JS. Progressive neocortical damage in epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 53: 312-24.
 22. Brandt C, Potschka H, Löscher W, Ebert U. N-Methyl-D-aspartate receptor blockade after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 2003; 118: 727-40.
 23. Ortinski PI, Dong J, Mungenast A, *et al.* Selective induction of astrocytic gliosis generates deficits in neuronal inhibition. *Nat Neurosci* 2010; 13: 584-91.
 24. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 7-35.
 25. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun* 2010; 22: 797-803.
 26. Buffo A, Rite I, Tripathi P, *et al.* Origin and progeny of reactive gliosis: a source of multipotent cells in the injured brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 3581-6.
 27. Wetherington J, Serrano G, Dingledine R. Astrocytes in the epileptic brain. *Neuron* 2008; 58: 168-78.
 28. Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr* 2007; 7: 45-50.
 29. Hailer NP. Immunosuppression after traumatic or ischemic CNS damage: it is neuroprotective and illuminates the role of microglial cells. *Prog Neurobiol* 2008; 84: 211-33.
 30. Jørgensen MB, Finsen BR, Jensen MB, Castellano B, Diemer NH, Zimmer J. Microglial and astroglial reactions to ischemic and kainic acid-induced lesions of the adult rat hippocampus. *Exp Neurol* 1993; 120: 70-88.
 31. Hailer NP, Grampp A, Nitsch R. Proliferation of microglia and astrocytes in the dentate gyrus following entorhinal cortex lesion: a quantitative bromodeoxyuridine-labelling study. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 3359-64.
 32. Miwa T, Furukawa S, Nakajima K, Furukawa Y, Kohsaka S. Lipopolysaccharide enhances synthesis of brain-derived neurotrophic factor in cultured rat microglia. *J Neurosci Res* 1997; 50: 1023-9.
 33. Okazaki MM, Evenson DA, Nadler JV. Hippocampal mossy fiber sprouting and synapse formation after status epilepticus in rats: visualization after retrograde transport of biocytin. *J Comp Neurol* 1995; 352: 515-34.
 34. Wuarin J, Dudek FE. Electrographic seizures and new recurrent excitatory circuits in the dentate gyrus of hippocampal slices from kainate-treated epileptic rats. *J Neurosci* 1996; 16: 4438-48.
 35. Kron MM, Zhang H, Parent JM. The developmental stage of dentate granule cells dictates their contribution to seizure-induced plasticity. *J Neurosci* 2010; 30: 2051-9.
 36. Sanabria Y del C, Argañaraz GA, Lima E, *et al.* Neurogenesis induced by seizures in the dentate gyrus is not related to mossy fiber sprouting but is age dependent in developing rats. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 853-60.
 37. Bender RA, Dubé C, González-Vega R, Mina EW, Baram TZ. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model

- of prolonged febrile seizures. *Hippocampus* 2003; 13: 399-412.
38. Pitkänen A, Kharatishvili I, Karhunen H, *et al.* Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia* 2007; 48 Supp 2: 13-20.
39. Davenport CJ, Brown WJ, Babb TL. Sprouting of GABAergic and mossy fiber axons in dentate gyrus following intrahippocampal kainate in the rat. *Exp Neurol* 1990; 109: 180-90.
40. Cavazos JE, Jones SM, Cross DJ. Sprouting and synaptic reorganization in the subiculum and CA₁ region of the hippocampus in acute and chronic models of partial-onset epilepsy. *Neuroscience* 2004; 126: 677-88.
41. Nissinen J, Lukasiuk K, Pitkänen A. Is mossy fiber sprouting present at the time of the first spontaneous seizures in rat experimental temporal lobe epilepsy? *Hippocampus* 2001; 11: 299-310.
42. Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, *et al.* Childhood generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fiber synaptic reorganization. *Brain* 1996; 119: 965-87.
43. Mikkonen M, Soininen H, Kälviänen R, *et al.* Remodeling of neuronal circuitries in human temporal lobe epilepsy: increased expression of highly polysialylated neural cell adhesion molecule in the hippocampus and the entorhinal cortex. *Ann Neurol* 1998; 44: 923-34.
44. Ribak CE, Peterson GM. Intragranular mossy fibers in rats and gerbils form synapses with the somata and proximal dendrites of basket cells in the dentate gyrus. *Hippocampus* 1991; 1: 355-64.
45. Kneisler TB, Dingledine R. Spontaneous and synaptic input from granule cells and the perforant path to dentate basket cells in the rat hippocampus. *Hippocampus* 1995; 5: 151-64.
46. Pitkänen A, McIntosh TK. Animal models of post-traumatic epilepsy. *J Neurotrauma* 2006; 23: 241-61.
47. King Jr JT, Carlier PM, Marion DW. Early Glasgow Outcome Scale scores predict long-term functional outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2005; 22: 947-54.
48. Baker AJ, Phan N, Moulton RJ, *et al.* Attenuation of the electrophysiological function of the corpus callosum after fluid percussion injury in the rat. *J Neurotrauma* 2002; 19: 587-99.
49. O'Malley A, O'Connell C, Murphy KJ, Regan CM. Transient spine density increases in the mid-molecular layer of hippocampal dentate gyrus accompany consolidation of a spatial learning task in the rodent. *Neuroscience* 2000; 99: 229-32.
50. Popov VI, Bocharova LS, Bragin AG. Repeated changes of dendritic morphology in the hippocampus of ground squirrels in the course of hibernation. *Neuroscience* 1992; 48: 45-51.
51. Scheibel ME, Crandall PH, Scheibel AB. The hippocampal-dentate complex in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1974; 15: 55-80.
52. Belichenko PV, Dahlstrom A. Studies on the 3-dimensional architecture of dendritic spines and varicosities in human cortex by confocal laser scanning microscopy and Lucifer yellow microinjections. *J Neurosci Methods* 1995; 57: 55-61.
53. Blümcke I, Zuschratter W, Schewe JC, *et al.* Cellular pathology of hilar neurons in Ammon's horn sclerosis. *J Comp Neurol* 1999; 414: 437-53.
54. Isokawa M, Levesque MF. Increased NMDA responses and dendritic degeneration in human epileptic hippocampal neurons in slices. *Neurosci Lett* 1991; 132: 212-6.
55. von Campe G, Spencer DD, Lanerolle NC. Morphology of dentate granule cells in the human epileptogenic hippocampus. *Hippocampus* 1997; 7: 472-88.
56. Multani P, Myers RH, Blume HW, Schomer DL, Sotrel A. Neocortical dendritic pathology in human partial epilepsy: a quantitative Golgi study. *Epilepsy* 1994; 35: 728-36.
57. Belichenko PV, Sourander P, Malmgren K, *et al.* Dendritic morphology in epileptogenic cortex from TRPE patients, revealed by intracellular Lucifer yellow microinjection and confocal laser scanning microscopy. *Epilepsy Res* 1994; 18: 233-47.
58. Isokawa M. Preservation of dendrites with the presence of reorganized mossy fiber collaterals in hippocampal dentate granule cells in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1997; 744: 339-43.
59. Isokawa M, Levesque M, Fried I, Engel J Jr. Glu-

- tamate currents in morphologically identified human dentate granule cells in tempora lobe epilepsy. *J Neurophysiol* 1997; 77: 3355-69.
60. Seiffert E, Dreier JP, Ivens S, *et al.* Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 7829-36.
61. Marcon J, Gagliardi B, Balosso S, *et al.* Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130: 1942-56.
62. Hellsten J, West MJ, Arvidsson A, *et al.* Electroconvulsive seizures induce angiogenesis in adult rat hippocampus. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 871-8.
63. Vezzani A, Ravizza T. Age-dependent vascular changes induced by status epilepticus in rat forebrain: implications for epileptogenesis. *Neurobiol Dis* 2009; 34: 121-32.
64. Rigau V, Morin M, Rousset MC, *et al.* Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130: 1942-5.
65. Ndode-Ekane XE, Hayward N, Gröhn O, Pitkänen A. Vascular changes in epilepsy: functional consequences and association with network plasticity in pilocarpine-induced experimental epilepsy. *Neuroscience* 2010; 166: 312-2.
66. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2009; 14 Supp 1: 16-25.

Correspondencia:

Dra. Sandra Orozco Suárez
 E-mail: sorozco5@hotmail.com