

Actualización sobre la etiología de la epilepsia

Update on the etiology of epilepsy

Aisel Santos Santos^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-3815-2136>

Lilia María Morales Chacón² <http://orcid.org/0000-0003-0205-0733>

Manuel Ulises Dearriba Romanidy¹ <https://orcid.org/0000-0001-7812-647X>

¹Instituto de Neurología y Neurocirugía “Dr. Rafael Estrada González”. La Habana, Cuba.

²Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: aisel.santos@inn.sld.cu

RESUMEN

Objetivo: Describir las causas de la epilepsia, a partir de los nuevos conceptos que se exponen en la clasificación de la Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia (2017).

Adquisición de la evidencia: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed/Medline. Se utilizaron los siguientes criterios de búsqueda: artículos en idioma inglés y español, publicados en los últimos 10 años, sobre epilepsia y sus causas. Se incluyeron artículos de consenso, revisión y publicaciones oficiales de las comisiones para la clasificación de la epilepsia de la Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia. De un total de 2140 artículos, se revisaron 158.

Resultados: Las causas genéticas están estrechamente relacionadas con la epilepsia. Las causas estructurales congénitas o adquiridas producen síndromes epilépticos focales o hemisféricos, muchos de los cuales conllevan a una epilepsia farmacorresistente, factibles de tratar con cirugía. Existen otras causas, como las metabólicas, autoinmunes e infecciosas, que también están relacionadas con esta enfermedad.

Conclusiones: Las causas de epilepsia son varias, entre ellas, las genéticas, las estructurales, las mediadas por mecanismos inmunes, las metabólicas y errores congénitos de metabolismo, y las infecciosas. Con el conocimiento de las mismas, podemos atender más eficazmente a los pacientes;

identificar, de ser posible, la causa que produce su enfermedad; reconocer aquellas que son potencialmente curables; individualizar la terapéutica, y seleccionar precozmente los candidatos a la cirugía de epilepsia.

Palabras clave: etiología; epilepsia; epilepsia refractaria; epilepsias mioclónicas; malformaciones del desarrollo cortical.

ABSTRACT

Objective: Describe the causes of epilepsy, based on the new concepts of the International League Against Epilepsy classification (2017).

Acquisition of evidence: A bibliographic search was performed in PubMed/Medline databases. The search criteria used were articles on epilepsy and its causes in English and Spanish, published in the last 10 years. Articles of consensus, review and official publications of the commissions for epilepsy classification of the International League against Epilepsy were included. We reviewed 158 articles out of 2140 in total.

Results: Genetic causes are closely related to epilepsy. Congenital or acquired structural causes produce focal or hemispheric epileptic syndromes, many of which lead to drug-resistant epilepsy, feasible to treat with surgery. Metabolic, autoimmune and infectious causes also contribute to this disease.

Conclusions: There are several causes of epilepsy, including genetic, structural, mediated by immune mechanisms, metabolic and congenital metabolism errors, and infectious. Knowing the causes of epilepsy would allow us to assist patients more effectively by identifying, if possible, the causes; by recognizing those that are potentially curable; individualizing therapy, and early selecting candidates for epilepsy surgery.

Keywords: etiology; epilepsy; refractory epilepsy; myoclonic epilepsy; malformations of cortical development.

Recibido: 27/03/2019

Aprobado: 12/08/2019

Introducción

Las clasificaciones más recientes de la epilepsia, de los síndromes epilépticos y las crisis epilépticas y sus causas son los temas más frecuentes entre los profesionales dedicados a la atención de pacientes con epilepsia. Estos se basan en el consenso de grupos de expertos y se enriquecen fundamentalmente con el desarrollo de las neuroimágenes, las tecnologías genómicas y los avances de la biología molecular, entre otros campos de la ciencia, con la pretensión de evaluar mejor a los pacientes e individualizar su tratamiento.

La primera clasificación “moderna” de la epilepsia fue publicada en 1960. Luego, se propuso la clasificación de las crisis epilépticas en 1981, y la de la epilepsia y síndromes epilépticos en 1985, esta última modificada en 1989. En la clasificación de 1989 se propuso utilizar los términos de epilepsia idiopática, sintomática y criptogénica, para reunir a las epilepsias según fuera conocida la causa (sintomática) o no (idiopática y criptogénica). Estos términos engloban múltiples conceptos en una única palabra, lo que puede considerarse contradictorio y confuso.⁽¹⁾

La nueva clasificación de la epilepsia del año 2017 incluye entre las causas de epilepsia, las genéticas, estructurales, metabólicas, inmunes, infecciosas y desconocida. Algunas pueden incluirse en dos acápites, como es el caso de la epilepsia en la esclerosis tuberosa (causa estructural y genética).

La importancia de este trabajo es mostrar a los estudiantes de las neurociencias y a otros profesionales de la salud, una actualización de las etiologías de la epilepsia, que les sea de utilidad para orientar el diagnóstico e individualizar el tratamiento cuando se enfrenten a un paciente con esta enfermedad.

El objetivo de esta revisión es valorar las causas de la epilepsia, a partir de los nuevos conceptos que se exponen en la clasificación de la Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia (2017).

Estrategia de búsqueda y criterio de selección

Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed/Medline. Se emplearon los términos: *etiology, epilepsy, refractory epilepsy, cortical malformation, genetic, structural*, y el operador lógico AND. Se utilizaron los siguientes criterios de búsqueda: artículos en idioma inglés y español, publicados en los últimos 10 años, sobre epilepsia y sus causas. Se incluyeron artículos de consenso, revisión y publicaciones oficiales de las comisiones para las clasificaciones, de la ILAE. La mayoría de las imágenes que se incluyen son originales y fueron obtenidas como parte del estudio de los pacientes

consultados en el Instituto de Neurología y Neurocirugía “Dr. Rafael Estrada González” (INN), La Habana, Cuba.

Epilepsias de causa genética

Por la gran contribución que ha tenido el desarrollo de las técnicas genéticas en la identificación de las causas de la epilepsia, surgió esta clasificación. Se incluyen aquellos casos con mutaciones conocidas, y que se pueden expresar con rasgos diversos: mutaciones de *novo*, penetrancia completa o incompleta; pueden presentarse como una herencia compleja donde varios genes contribuyen a la expresión de la enfermedad. En otros pacientes no se han podido identificar él o los genes causantes, pero la historia familiar o estudio entre gemelos apoya fuertemente esta causa. Así, las epilepsias pueden ser consideradas de causa genética si existe suficiente información que lo apoye (Cuadro 1).^(2,3)

Cuadro 1 - Causas genéticas conocidas de epilepsia^(3,4,5)

Genes involucrados en canalopatías y otros trastornos	Epilepsias, síndromes o enfermedades que producen los genes
Canalopatías: SCN1A, SCN1B, SCN2A (Canales de sodio dependientes de voltaje), GBRG1, GBRG2 (Subunidades de los Receptores GABA _A), CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2 (Subunidades de los receptores nicotínicos de la acetilcolina).	Síndrome de Dravet, epilepsia generalizada con crisis febriles <i>plus</i> , epilepsia mioclónica precoz, epilepsia frontal nocturna autosómico dominante
Canalopatías: KCNQ2, KCNQ3 (subunidades Q2 y 3 de los canales de potasio).	Convulsiones neonatales familiares benignas
GEN Protocadherina 19 (PCDH19)	Epilepsia y retraso mental limitado a niñas
Mioclonin1/EFHC1 (canales de ligandos no iónicos), Mioclonin/ICK, Alonsin/IPO8	Epilepsia mioclónica juvenil
Canalopatías: SCN1A, KCNA1, PLCB1	Epilepsia con foco migratorio de la infancia
Canalopatías: KCNA2, KCNA1 (canales de potasio)	Epilepsia y ataxia episódica
Espectro del SLC2A1 (transportador de glucosa tipo 1)	Encefalopatía por déficit del transportador de glucosa, epilepsia con ausencias de inicio precoz, Síndrome de Doose
Genes de las ceroidlipofuscinosis neuronal (CLN3, CLN5, CLN6, CLN, CSTB (gen de la cistatina B), CTSD, EPM2A (gen de la enfermedad de Lafora), MFSD8, NHLRC8, PPT1, TTP1 (tripeptidil peptidasa 1), NEU1 (neuraminidasa), DRPLA (gen de la atrofia dentatorrubropalidoliusiana).	Epilepsias mioclónicas progresivas
ALDH7A1, CDKL5, ARX (X-linked Aristaless related homeobox gene), ATP6AP2, PCDH19, STXBP1 (9q34.1 hipomielinización y atrofia generalizada, síndrome de Othahara), SCL9A6.	Encefalopatías epilépticas de comienzo precoz: epilepsia mioclónica precoz, síndrome de Othahara, síndrome de West
CACNA1A (canales de calcio).	Epilepsia generalizada en la infancia
POLG (síndrome de Alpers), SURF1, ADSL, mutaciones del DNA mitocondrial	Enfermedades neurometabólicas y mitocondriales asociadas a epilepsia
Otros: trisomía 21, cromosoma 20 anillo, LGI 1 (gen del glioma inactivado rico en leucina tipo 1), cromosoma 15	Síndrome de Down, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Angelman

Neoplasias con contribución genética sospechada o demostrada.	Tumor disembrioplástico neuroepitelial (DNET), hamartoma hipotalámico, glioma, ganglioglioma, meningioma
Genes involucrados en defectos de la migración	Tipo de malformación
TSC1- TSC2 (complejo de la esclerosis tuberosa, gen de la Tuberina y Hamartina)	Proliferación/ diferenciación anormal (Esclerosis tuberosa, displasias corticales focales)
ARX, DCX (gen de la doble cortina ligada al X), TUBA 1A (gen que codifica para la tubulina 1 A), LIS 1 (gen de la lisencefalia 1), TUBB 2B (gen de la beta-tubulina), RELN (gen que codifica una proteína de la matriz extracelular que interviene en la interacción celular y la posición de las neuronas), VLD LR, TUBG 1, KF 2A	Migración anormal, lisencefalia, heterotopias subcorticales en banda
FLNA 1 (Mutación de la filamina 1), ARFGEF 2 (mutación en la ADP-ribosilación de la guanina factor 2).	Migración anormal, heterotopia periventricular
FCMD (Gen fukutina), FKRP, POM T1, POM T2 (O-mannosil transferasa 1 y 2), POM GnT1, LARGE, TME M5, GPR56 (locus 16q- polimicrogiria frontoparietal bilateral), SNAP 29, ISPD, LAMB1, GTB C2	<i>Cobblestone</i> , Síndrome Walker Warburg, Síndrome músculo- ojo-cerebro
SRPX2, TRB2, PAX6 (polimicrogiria perisilviana bilateral) , GPR56, DYNC1H1, TUBB2B	Organización cortical y giración anormal

Epilepsias de causa estructural

Lesiones epileptógenas: focales y hemisféricas

Las lesiones epileptógenas pueden ser clasificadas en base a la extensión de la lesión (hemisféricas y focales) (Cuadro 2) y a la etiopatología. La localización y extensión de la lesión tienen un gran impacto en las estrategias para la cirugía de epilepsia. En general, la epilepsia por lesiones hemisféricas es frecuentemente farmacorresistente, necesitan de hemisferectomías o sus variantes en casos selectos.^(6,7,8,9)

Cuadro 2 - Epilepsias de causa estructural

<p>A. Lesiones hemisféricas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemimegalencefalia. • Malformaciones hemisféricas o multilobares (displasia, polimicrogiria). • Síndrome de Sturge-Weber. • Encefalitis de Rasmussen. • Encefalomalacia por infartos remotos, hemorragias, traumas o infecciones.
<p>B. Lesiones focales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malformaciones del desarrollo cortical (MDC), trastornos en la proliferación, migración u organización cortical • Tumores asociados con epilepsia de larga data: ganglioglioma, tumor disembrioplástico neuroepitelial (DNET), glioma angiocéntrico/tumor neuroepitelial angiocéntrico (ANET), xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma de bajo grado, otros

(oligodendroglioma, oligoastrocitoma), lesiones similares a tumores (quistes dermoides y epidermoides)

- Encefalomalacia, porencefalia o gliosis focales; por hipoxia, infartos o hemorragias, traumas, infecciones
- Esclerosis mesial temporal: aislada o como patología dual con MDC o tumores
- Malformaciones vasculares: cavernomas, malformaciones arteriovenosas, meningioangiomas
- Encefalitis: infecciosas (herpes simple), causas autoinmunes (encefalitis de Rasmussen, encefalitis límbica paraneoplásicas, encefalitis de Hashimoto, etc.)
- Síndromes neurocutáneos (esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, *incontinencia pigmenti*, hipomelanosis de Ito, neurofibromatosis)
- Otros: calcificaciones, infecciones (neurocisticercosis), enfermedad celíaca

Malformaciones del desarrollo cortical

La corteza cerebral es una estructura modular. Los módulos de neuronas son inducidos, proliferan; subsecuentemente se diferencian, migran y se organizan funcionalmente en la corteza cerebral. Este proceso es regulado por mecanismos genéticos intrínsecos e información extrínseca transmitida a la corteza por vías tálamo-corticales y otras.⁽¹⁰⁾

- Proliferación de células madres de capa subependimaria de los ventrículos laterales en la matriz germinal. Se producen neuronas y células gliales.
- Migración multidireccional (más frecuente radial): de la quinta a sexta semana hasta las 24 semanas. Comienza la migración de las primeras neuronas jóvenes desde la matriz germinal para formar la corteza cerebral.
- Organización cortical. Ocurre aproximadamente a las 16 semanas de gestación. Se organiza en seis capas: 1) molecular, 2) granular externa, 3) piramidal externa, 4) granular interna, 5) piramidal interna, 6) multiforme.

Las malformaciones del desarrollo cortical se expresan por la combinación de causas genéticas y ambientales, como el uso de fármacos y drogas (drogas antitiroideas, antiepilépticas, antimetabólicos, tabaco, cocaína, heroína), factores y condiciones maternas (diabetes, coagulopatía, hipertermia, corioamnionitis), causas infecciosas (toxoplasma, rubéola, herpes virus, VIH, Zika), agentes físicos y químicos (metales pesados, solventes, radiaciones) que actúan en alguna fase del desarrollo cortical (Cuadro 3).

Cuadro 3 - Clasificación de las malformaciones del desarrollo cortical (Barkovich2012)⁽¹⁰⁾

Grupo I. Proliferación neuronal y glial anormal o apoptosis

- A. Microcefalia
- B. Megalencefalias
- C. Disgenesia cortical con proliferación celular anormal sin neoplasia
 - 1. Disgenesia cortical difusa: hemimegalencefalia (HMGE)
 - 2. Disgenesia cortical y subcortical, focal y multifocal
 - 3. HMGE aislada o asociada a síndrome neurocutáneos
 - 4. Displasias corticales focales IIa (células dismórficas) y IIb (dismórficas y balonadas)
 - 5. Esclerosis tuberosa con túberes corticales y mutación TSC1 yTSC2 y con HMGE
- D. Disgenesia cortical con proliferación celular anormal y neoplasia
 - 1. Tumor disembrionopático neuroepitelial (DNET) (con células primitivas)
 - 2. Ganglioglioma y gangliocitoma (con células maduras)

Grupo II. Migración neuronal anormal

- 1. Heterotopias
- 2. Lisencefalia
- 3. Heterotopia subcortical y displasia sublobar
- 4. Malformaciones *Clobbestone*

Grupo III. Organización cortical anormal (defectos postmigracionales)

- A. Polimicrogiria y esquizecefalia
 - 1. Polimicrogurias con esquizecefalia o calcificaciones
 - 2. Polimicrogurias sin esquizecefalia ni calcificaciones
 - 3. Polimicrogurias como parte de síndromes congénitos
 - 4. Polimicrogiria asociada a errores innatos del metabolismo
- B. Displasia cortical focal (sin células dismórficas) tipo I a, b, c y tipo III
- C. Microcefalia postmigracional

Hemimegalencefalia

Es el hipercrecimiento hamartomatoso de todo o parte de un hemisferio, aislado o sindrómico. Se asocia a polimicrogiria, heterotopia y paquigiria. Es causa de epilepsia refractaria. En la resonancia magnética de un paciente, atendido en el INN, se observó: aumento de tamaño del hemisferio, con corteza gruesa. En la sustancia blanca se apreció alteración de la señal por hipomielinización (Fig. 1).



Fig. 1 - HMGE en paciente con síndrome neurocutáneo (síndrome del nevo sebáceo lineal).

Heterotopias (defectos de la migración celular)

De acuerdo a su localización se clasifican en:

- Heterotopias nodulares periventriculares: Acúmulo de neuronas ectópicas localizadas en áreas periventriculares (subependimarias). Son neuronas maduras y células gliales sin organización laminar bien definida.
- Heterotopias nodulares subcorticales: Nódulos ectópicos de sustancia gris, que varían en número y tamaño, más frecuentes en región peritrigonal posterior (zona de frontera vascular) y se pueden extender hacia la sustancia blanca y comprometer la neocorteza adyacente.
- Heterotopia laminar subcortical (doble corteza): Banda ectópica de sustancia gris continua o semicontinua por debajo del manto cortical.

En la [figura 2](#) se muestran algunas de estas heterotopias en pacientes atendidos en consultas del INN.

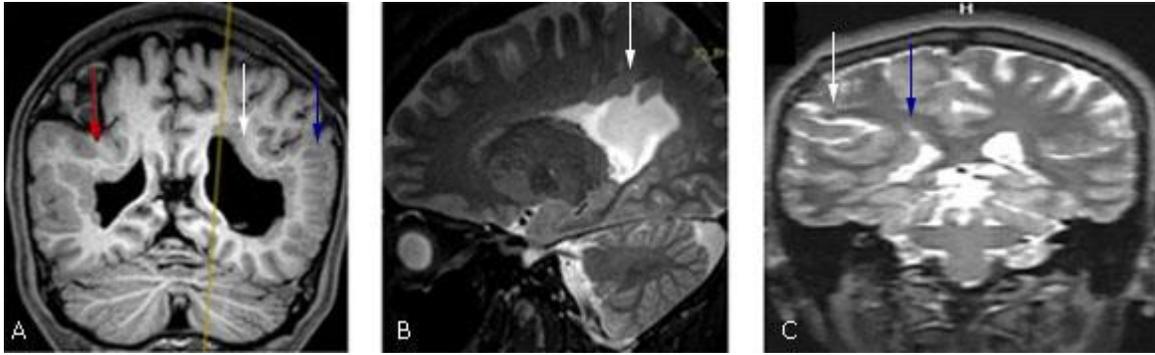


Fig. 2 - Heterotopias en pacientes atendidos en el INN. A) Heterotopias periventriculares (flecha blanca) subcorticales (flecha roja), probable polimicrogiria izquierda (flecha azul). B) Heterotopias periventriculares (flecha blanca). C) Heterotopias periventriculares (flecha azul) y subcorticales derechas (flecha blanca).

Displasia cortical focal

La displasia cortical focal (DCF) es una malformación del desarrollo cortical asociada con la epilepsia en niños y adultos. Ha sido reportada en casi 25 % de los pacientes operados y en hasta 50 % en casos atendidos en centros especializados en cirugía de epilepsia pediátricos.⁽¹¹⁾ Las DCF fueron descritas detalladamente por *Taylor* y otros (1971). En el año 2011 se publicó el consenso de la ILAE redactado por Blümcke y otros,⁽¹²⁾ clasificación vigente en los estudios histopatológicos de cirugía de epilepsia (Cuadro 4).

Cuadro 4 - Clasificación de la ILAE de las displasias corticales focales⁽¹²⁾

DCF tipo I (aislada)	DCF tipo Ia. laminación cortical anormal radial	DCF tipo I. laminación cortical anormal tangencial	DCF tipo Ic. laminación cortical anormal radial y tangencial	
DCF tipo II (aislada)	DCF tipo IIa. Neuronas dismórficas		DCF tipo IIb. Neuronas dismórficas y balonadas	
DCF tipo III (asociadas con lesión principal)	DCF tipo IIIa. Anormalidades en la laminación cortical del lóbulo temporal asociado esclerosis hipocampal	DCF tipo IIIb. Anormalidades en la laminación cortical adyacente a tumores gliales o glioneuronales	DCF tipo IIIc. Anormalidades en la laminación cortical adyacente a malformaciones vasculares	DCF tipo IIId. Anormalidades en la laminación cortical adyacente a otra lesión adquirida en primeros años de vida. Ej. trauma, infarto cerebral, encefalitis, etc.

En las IRM no es posible diferenciar entre los subtipos de DCF tipo I, en las cuales frecuentemente la imagen es negativa o puede aparecer un borramiento o pérdida de la relación sustancia gris/sustancia blanca; en ocasiones, es sugestivo un surco más profundo. En la DCF IIa se pueden apreciar áreas de engrosamiento cortical o borramiento/pérdida de la relación sustancia gris/sustancia blanca, sutil

hiperintensidad en T2 en sustancia blanca subcortical. En DCF Iib se puede observar hiperintensidad en T2 y FLAIR subcortical, señal transmanto desde la corteza a la superficie ventricular, borramiento o pérdida de la relación sustancia gris/sustancia blanca, engrosamiento cortical. En las DCF tipo III se puede apreciar combinación de hallazgos de DCF en IRM asociada a la lesión correspondiente, casi siempre en la misma región o lóbulo.⁽⁷⁾

EN la **figura 3**, se muestran imágenes de pacientes atendidos en el INN, tomadas de nuestra serie quirúrgica de cirugía de epilepsia.

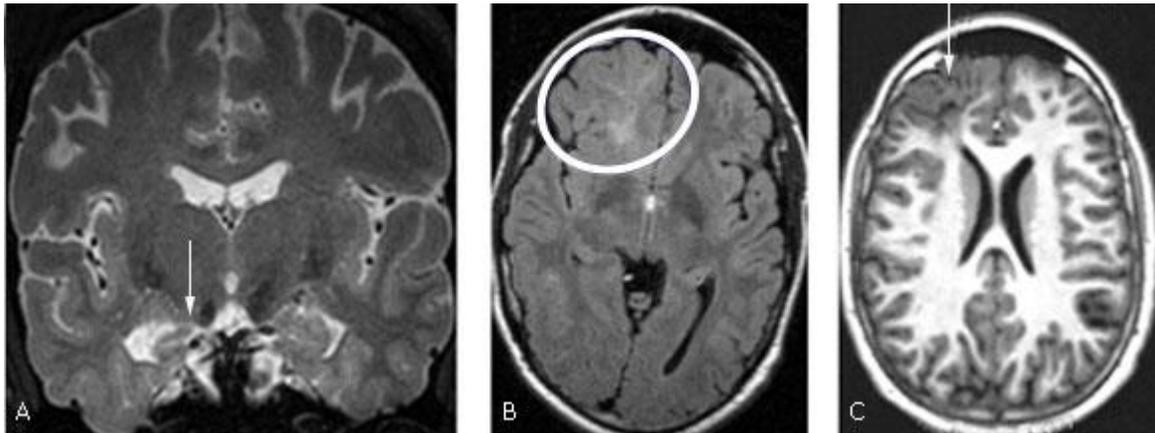


Fig. 3 - Displasias corticales focales. A) DCF tipo IIIa: DCF y esclerosis hipocampal. B y C) DCF Iib, a la izquierda secuencia FLAIR, a la derecha T1, véase el engrosamiento cortical frontal derecho y la señal cortical transmanto hacia la superficie ventricular.

Polimicrogiria

La polimicrogiria (PMG) es el defecto postmigracional o de la organización cortical. Es una malformación del desarrollo cortical descrita por primera vez por Bielschowsky en 1915. Está caracterizada por un número excesivo de giros corticales, anormalmente pequeños y parcialmente fusionados, con una apariencia de superficie cortical irregular.^(13,14)

La PMG es una de las malformaciones más comunes del desarrollo cortical (3,6 % - 5 %). El trastorno es altamente heterogéneo en su patogénesis, distribución topográfica, patología, hallazgos clínicos e imagenológicos. Se asocia con epilepsia entre 33 % - 87 % de los casos; 65 % de ellos es farmacorresistente.⁽¹⁵⁾

Según la topografía, puede ser perisilviana, generalizada, frontal, combinación de PMG/heterotopia nodular y puede cubrir áreas elocuentes. En la IRM puede apreciarse corteza con superficie irregular, con múltiples y pequeños giros.^(13,14,16,17)

Tumores de bajo grado de malignidad asociados a epilepsia

Los tumores glioneurales constituyen el 20 % de las epilepsias farmacorresistentes, entre ellos los más frecuentes son:

- Ganglioglioma, 85 % de ellos se consideran grado I de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), predomina en giro parahipocámpico y temporo-occipital lateral. En la IRM hay combinación de quistes intracorticales con área de hiperintensidad en FLAIR y T2, contraste de forma nodular (30 %) o anillo y un tercio de los casos presenta calcificaciones. No hay edema perilesional.
- Tumor neuroepitelial disembrionárico (DNET, por sus siglas en inglés). Tiene localización temporal en 66 % y frontal en 20 %. Grado I de la clasificación de la OMS. En la IRM: Quistes multilobulados, hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, de ellos 25 % puede captar contraste en anillo o nodular, calcificaciones en 10%. Porción sólida cercana a la porción multiquística. En algunas series estas lesiones se clasifican como trastornos del desarrollo cortical y pueden asociarse con áreas focales de displasia cortical.^(18,19)

En la [figura 4](#) se aprecia una muestra de estas lesiones, tomadas de la serie quirúrgica del grupo nacional de cirugía de epilepsia.

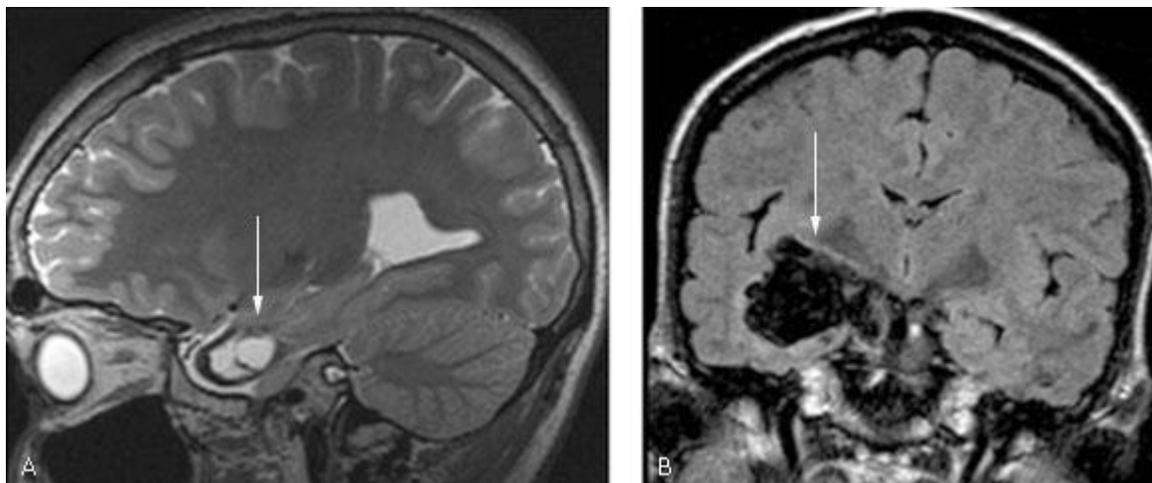


Fig. 4 - Displasias corticales focales asociadas a tumores o lesiones similares a tumores. A) Ganglioglioma. B) Quiste epidermoide. Engel Ia al año de la cirugía.

Malformaciones vasculares

Los cavernomas, las malformaciones arteriovenosas (MAV) y los angiomas venosos originan la epilepsia focal. Las primeras son la causa más frecuente de la malformación vascular en epilepsia y están asociadas con un excelente pronóstico, luego de la cirugía de epilepsia en niños y adultos con lesiones únicas. En la IRM, la apariencia de los cavernomas es patognomónica, tiene un centro hiperintenso y un anillo hipointenso en T2, contiene vasos sanguíneos inmaduros y productos del metabolismo sanguíneo en diferentes estadios.⁽²⁰⁾

En la [figura 5](#) se muestran imágenes de una paciente con epilepsia farmacorresistente secundaria a cavernoma temporal izquierdo atendida en el INN. Tomado de la serie quirúrgica del grupo nacional de cirugía de epilepsia.

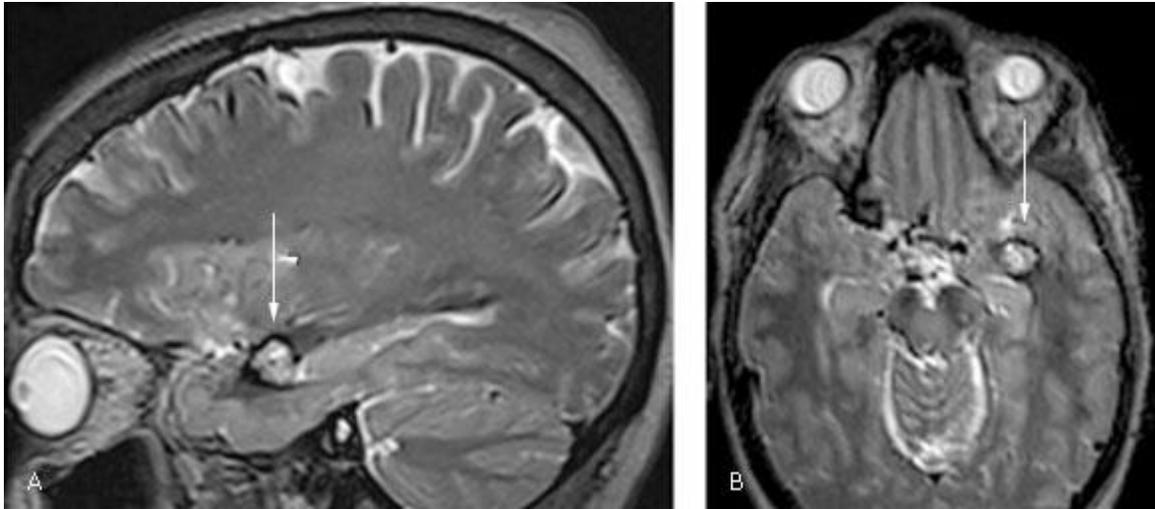


Fig. 5 - Cavernoma temporal izquierdo (ver flecha). Engel IA al año de la cirugía. A) Corte sagital y B) Corte axial del mismo paciente.

Síndromes neurocutáneos

Los síndromes neurocutáneos frecuentemente están asociados a epilepsia resistente a fármacos y a lesiones estructurales cerebrales focales o hemisféricas. Es muy importante el examen detallado de la piel y faneras a todo paciente que asista a consultas de epilepsia. Las enfermedades más asociadas a epilepsia en este grupo son el complejo de esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge Weber, neurofibromatosis tipo I, hipomelanososis de Ito, nevo sebáceo lineal, *incontinencia pigmenti*.⁽²¹⁾

Epilepsia del lóbulo temporal por esclerosis hipocampal

La epilepsia del lóbulo temporal por esclerosis hipocampal es definida como la pérdida de neuronas y gliosis del hipocampo, parahipocampo, y estructuras temporales mesio-basales adyacentes. Es el sustrato epileptógeno más frecuente en la cirugía de epilepsia de adultos. Se caracteriza por una historia natural con un evento precipitante inicial en 3/4 de los pacientes, dígase hipoxia al nacer, convulsiones febriles, meningoencefalitis, entre otras; luego puede tener o no un periodo libre de crisis, hasta que comienzan las crisis epilépticas con tendencia a la refractariedad, hallazgos electroencefalográficos y de imágenes característicos, trastornos neuropsicológicos y neuropsiquiátricos asociados, y una respuesta al tratamiento quirúrgico de aproximadamente 73,3 % de los pacientes libres de crisis, con reporte en la literatura de menos de un 5 % de complicaciones graves por esta cirugía.^(22,23,24,25,26,27,28)

Hamartoma hipotalámico (HH)

Los hamartomas representan una colección de células neuronales y gliales en localización anormal. El HH es una malformación no neoplásica del desarrollo que afecta una pequeña área hipotalámica localizada entre el infundíbulo y los cuerpos mamilares. Su prevalencia estimada es de 1-2/100 000 habitantes. Puede estar asociado con manifestaciones neurológicas y endocrinas que van desde crisis gelásticas sin trastornos cognitivos, hasta el desarrollo completo del síndrome con crisis gelásticas, pubertad precoz y evolución a una encefalopatía epiléptica, muy similar al Lennox-Gastaut, con trastornos cognitivos y comportamentales severos. El HH tiene epileptogenicidad intrínseca y, además, produce epileptogenicidad secundaria, debido a sus conexiones anatómicas y funcionales con el lóbulo frontal, circuito límbico y el tálamo.⁽²⁹⁾

Es necesario, ante un paciente farmacorresistente que se presente a un programa de cirugía de epilepsia, pensar en este diagnóstico e identificarlo, ya que su desconexión o ablación quirúrgica, o, más recientemente, la radiocirugía por *Gamma-knife* pueden ser muy eficaces en el tratamiento de esta enfermedad.

En la [figura 6](#) se muestra hamartoma hipotalámico grado 2, en una paciente de 38 años atendida en el INN.

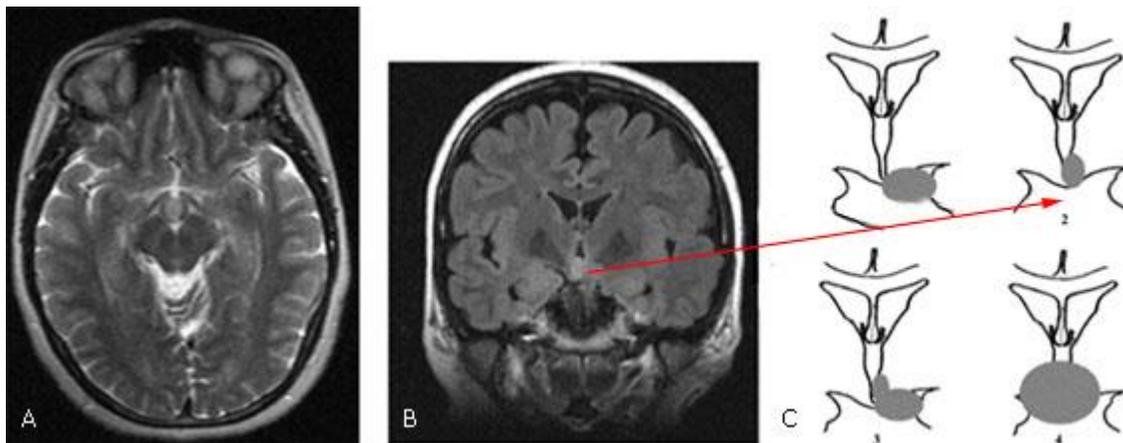


Fig. 6 - Hamartoma hipotalámico (ver flecha). A) RMN corte axial, B) Corte sagital y C) Representación de la clasificación de Delalande y Fohlen 2013, tipo 2.

Epilepsias mediadas por mecanismos inmunes

Encefalitis de Rasmussen

Es la encefalitis focal crónica inflamatoria, más frecuente en la infancia, caracterizada por epilepsia farmacorresistente, crisis parciales continuas, deterioro neurológico y cognitivo progresivos, atrofia hemisférica unilateral. En su etiología se invocan virus, autoanticuerpos, mecanismos citotóxicos mediados por linfocitos T. El tratamiento inmunomodulador tiene efecto transitorio en el control de las crisis y del deterioro motor. La hemiferectomía funcional y sus variantes es el método más eficaz cuando la epilepsia es farmacorresistente.^(30,31)

Otras epilepsias autoinmunes

Hace aproximadamente cincuenta años atrás se reportaron los primeros casos de encefalitis, epilepsia, episodios similares a ictus, asociados a tiroiditis de Hashimoto. En este mismo tiempo se describió la encefalitis límbica caracterizada por la triada de crisis epilépticas del lóbulo temporal, afectación en las funciones cognitivas sobre todo memoria, trastornos en la esfera psiquiátrica y del comportamiento. Constituyen causas de demencia rápidamente progresiva, de etiología pareneoplásica y no pareneoplásica. Cada día se describen nuevos anticuerpos que actúan sobre antígenos de la superficie neuronal. En la IRM se observa hiperintensidad en T2 y FLAIR en estructuras límbicas, aunque pueden afectarse otras estructuras fuera del lóbulo temporal como tálamos, ínsula, sustancia blanca supratentorial.

En la literatura se describen las encefalitis límbicas por autoanticuerpos como Hu, Ma2/Ta, CV2/CRMP-5A, Amphiphysin, VGCC tipo P/Q (canales de calcio dependientes de voltaje), GAD65. Anticuerpos contra receptores glutamatérgicos NMDA y AMPA, LGII (factor de glioma inactivado rico en leucina), Caspr2, Adenilato quinasa 5.

Muchos de estos anticuerpos han sido detectados en los síndromes paraneoplásicos con un alto porcentaje: Amphiphysin, CV2/CRMP-5, Ri (pulmón, melanoma, próstata, mama), Hu, Amphiphysin (pulmón, timoma), Hu, CV2 (mama).^(31,32,33)

Epilepsias de causa metabólica y errores congénitos del metabolismo

La epilepsia es una forma de expresión frecuente en los errores congénitos del metabolismo (ECM), particularmente, en el periodo neonatal y primera infancia. Puede ocurrir tardíamente en el curso de una enfermedad, aparecer de forma ocasional en una patología de curso intermitente o puede ser la primera manifestación que se presente.

Se sospecha la causa metabólica de la epilepsia en: niños que al nacer tienen una apariencia normal, succionan normal y subsecuentemente se van deteriorando; niños con historia familiar en tres generaciones anteriores de consanguineidad, de crisis epilépticas, enfermedades metabólicas, muertes neonatales o infantiles de causa desconocida. De igual forma, si se notan movimientos anormales como temblor o mioclonías, fontanela anterior grande, olor inusual en piel o el orine, hepatomegalia o fallo hepático, cardiomiopatía, se les deben realizar estudios metabólicos básicos como gasometría, glucosa, electrolitos, calcio, magnesio, lactato, amonio, aminoácidos en plasma, ácidos orgánicos en orina, cuerpos cetónicos, punción lumbar y, en dependencia de los resultados, se les indicarán exámenes más específicos.^(34,35)

Epilepsias de causas infecciosas

La causa infecciosa siempre debe ser considerada en pacientes con convulsiones y epilepsia. Pueden manifestarse como crisis sintomáticas agudas en la primera semana de evolución de la enfermedad o sintomáticas remotas como causas de epilepsias focales.^(6,7)

Dentro de las infecciones parasitarias, las más frecuentes son la neurocisticercosis y la malaria cerebral, aunque otras como toxoplasmosis, schistosomiosis, toxocariasis (*Larva migrans*), y más raramente, angiostrongyloidiasis, tripanosomiasis, amebiasis, pueden provocarlas.^(6,7)

Gran número de bacterias están relacionadas con meningitis o encefalitis, abscesos cerebrales o empiemas, dentro de las que se destacan *Neumococos*, *Meningococos*, *Haemophilus*, *Escherichia coli*, bacterias anaerobias o gramnegativas. Otras producen lesiones granulomatosas intraparenquimatosas donde se destacan la tuberculosis y la neurosífilis.^(6,7)

Dentro de las causas virales las más frecuentes son el *Virus de la Inmunodeficiencia humana*, que provoca daño directo sobre las neuronas, infección por gérmenes oportunistas, formación de lesiones ocupativas de espacio y efectos de los medicamentos antirretrovirales. Otra causa importante son las encefalitis virales donde se destacan el virus *Herpes simple tipo 1* y *Varicela zoster*, otros incluyen

los enterovirus, virus del *Nilo occidental*, virus de la *Encefalitis Equina venezolana* y *Encefalitis japonesa*.^(6,7)

También están las infecciones micóticas como la criptococosis, aspergilosis, coccidioidomicosis.

A través del método clínico, correcta anamnesis, examen físico detallado, estudios específicos (líquido cefalorraquídeo, suero y otros fluidos) y técnicas de neuroimágenes, podemos realizar el diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento oportuno.

Conclusiones

Se valoraron las causas de la epilepsia según los nuevos conceptos de la clasificación de la ILAE 2017, un gran número de genes o sus combinaciones se han reportado como agentes causales, las lesiones estructurales focales o hemisféricas y otras como las metabólicas, las autoinmunes, las infecciosas se definen como causas importantes de esta patología. Esta información es muy útil a la hora de enfrentarnos a un paciente con esta enfermedad para identificar, de ser posible, la causa que la produce, reconocer aquellas que son potencialmente curables, individualizar la terapéutica y seleccionar precozmente los candidatos a la cirugía de epilepsia.

Referencias bibliográficas

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
2. Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016;1(1-2):37-44.
3. Wirrell E. Infantile, Childhood, and Adolescent Epilepsies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(1):60-93.
4. Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Lopes-Cendes I, Noebels JL, et al. Genetic testing in the epilepsies--report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010;51(4):655-70.
5. Corbett MA, Bellows ST, Li M, Carroll R, Micallef S, Carvill GL, et al. Dominant KCNA2 mutation causes episodic ataxia and pharmaco responsive epilepsy. *Neurology*. 2016;87(19):1975-84.

6. Moosa ANV, Wyllie E. Focal epileptogenic lesions. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:493-510. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00053-1
7. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *HandbClin Neurol.* 2016;136:985-1014.
8. Ahmed R, Rubinger L, Go C, Drake JM, Rutka J, Carter Snead O, et al. Utility of additional dedicated high-resolution 3T MRI in children with medically refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;143:113-9.
9. Skidmore CT. Adult Focal Epilepsies. *Continuum (MinneapMinn).* 2016;22(1):94-115.
10. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain.* 2012 [citado: 05/07/2019]; 135(Pt 5):1348-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427329>
11. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D, Winkler P, et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia.* 2009;50(1):125-37.
12. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011;52(1):158-74.
13. Guerrini R. Polymicrogyria and epilepsy. *Epilepsy.* 2010;51(s1):10-2.
14. Leventer RJ, Jansen A, Pilz DT, Stoodley N, Marini C, Dubeau F, et al. Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. *Brain.* 2010 [citado: 05/07/2019];133(Pt 5):1415-27.
15. Jalloh I, Cho N, Nga VDW, Whitney R, Jain P, Al-Mehmadi S, et al. The role of surgery in refractory epilepsy secondary to polymicrogyria in the pediatric population. *Epilepsy.* 2018;59(10):1982-96.
16. Shain C, Ramgopal S, Fallil Z, Parulkar I, Alongi R, Knowlton R, et al. Polymicrogyria-associated epilepsy: a multicenter phenotypic study from the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia.* 2013;54(8):1368-75.
17. Baumgartner JE, Blount JP, Blauwblomme T, Chandra PS. Technical descriptions of four hemispherectomy approaches: From the Pediatric Epilepsy Surgery Meeting at Gothenburg 2014. *Epilepsia.* 2017;58(Suppl 1):46-55.

18. Devaux B, Chassoux F, Landré E, Turak B, Laurent A, Zanello M, et al. Surgery for dysembryoplastic neuroepithelial tumors and gangliogliomas in eloquent areas. Functional results and seizure control. *Neurochirurgie*. 2017;63(3):227-34.
19. Urbach H. Epilepsy Associated Tumors and Tumor-Like Lesions. En: Urbach H, editor. *MRI in Epilepsy*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [citado: 11/07/2019]. p. 109-23. Disponible en: https://doi.org/10.1007/174_2011_525
20. Jehi L, Palmini A. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles. *Acta neuropathol*. 2014;128:55-65.
21. Rosser T. Neurocutaneous Disorders. *Continuum (MinneapMinn)*. 2018;24(1):96-129.
22. Jehi L, Jetté N. Not all that glitters is gold: A guide to surgical trials in epilepsy. *Epilepsia Open*. 2016;1(1-2):22-36.
23. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014;37:59-70.
24. Usui N. Current topics in epilepsy surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(5):228-35.
25. Caciagli L, Bernasconi A, Wiebe S, Koepp MJ, Bernasconi N, Bernhardt BC. A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: Time is brain? *Neurology*. 2017;89(5):506-16.
26. Kanchanatawan B, Limothai C, Srikiyvilakul T, Maes M. Clinical predictors of 2-year outcome of resective epilepsy surgery in adults with refractory epilepsy: a cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004852-e004852.
27. Prayson BE, Floden DP, Ferguson L, Kim KH, Jehi L, Busch RM. Effects of surgical side and site on psychological symptoms following epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Behav*. 2017;68:108-14.
28. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014;40(5):520-43.
29. Li CD, Luo SQ, Tang J, Jia G, Ma ZY, Zhang YQ. Classification of hypothalamic hamartoma and prognostic factors for surgical outcome. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(1):18-26.
30. Rizek P, Cheung C, McLachlan RS, Hayman-Abello B, Lee DH, Hammond RR, et al. Childhood-onset non progressive chronic encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2014;31:85-90.
31. Gaspard N. Autoimmune Epilepsy. *Continuum (MinneapMinn)*. 2016;22(1):227-45.
32. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci*. 2014;21(5):722-30.

33. Tobin WO, Pittock SJ. Autoimmune Neurology of the Central Nervous System. Continuum (MinneapMinn). 2017;23(3):627-53.
34. Sharma S, Prasad A. Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy: Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches. Int J Mol Sci. 2017 Jul;18(7):1384.
35. Kwon JM. Testing for Inborn Errors of Metabolism. Continuum (MinneapMinn). 2018;24(1):37-56.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Aisel Santos Santos. Conceptualización y diseño de la revisión bibliográfica. Redacción del documento. Obtención de las imágenes.

Lilia Morales Chacón. Revisión bibliográfica. Redacción y correcciones al documento.

Manuel Ulises Dearriba Romanidy. Revisión bibliográfica. Redacción y correcciones al documento.