

Estado inflamatorio sistémico y control de las crisis en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil: resultados preliminares

José Fernando García Hernández¹, Jesús Villalobos Vázquez¹, Iris Enriqueta Martínez Juárez², Aurelio Jara Prado³, Adriana Ochoa Morales³, Andrea Toledo¹, Agnès Odile Marie Fleury¹

¹Unidad Periférica para el Estudio de Neuroinflamación en Patologías Neurológicas Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía - Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, delegación Tlalpan, 14269 Ciudad de México

²Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

³Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Resumen

La epilepsia es un trastorno con alta prevalencia a nivel mundial, en particular en los países en vías de desarrollo. Se ha demostrado que la epilepsia se asocia a una reacción inflamatoria local, con activación astrocitaria y de la microglía, así como secreción de mediadores proinflamatorios. Además existen evidencias que sugieren que los estados proinflamatorios centrales aumenten la posibilidad de desarrollar crisis; igualmente se ha mostrado que la inflamación sistémica disminuye el umbral de las crisis epilépticas en varios modelos experimentales de inflamación periférica. Objetivo: establecer si un estado “pro-inflamatorio” sistémico puede contribuir a la falta de control de crisis epilépticas y a la no efectividad al tratamiento farmacológico en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (EMJ). Material y métodos: Se seleccionaron 30 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía desde el 2005. Se les aplicó un cuestionario *ad-hoc* para evaluar **1.** la frecuencia e intensidad de factores pro-inflamatorios en los dos meses previos a la entrevista, y **2.** la frecuencia de las crisis en este periodo así como sus características. Se evaluó las posibles asociaciones entre estos 2 parámetros. Resultados: los análisis estadísticos no permitieron encontrar asociaciones significativas entre la intensidad de los factores pro-inflamatorios periféricos y el descontrol de la epilepsia. Conclusiones: estos resultados parecen mostrar que el estado inflamatorio sistémico no está implicado en el control de las crisis en pacientes con EMJ. Estos resultados son preliminares y serán completados por la medición de proteínas pro- y antiinflamatorias en los sueros de los pacientes afectados.

Palabras clave: epilepsia, epilepsia mioclónica juvenil, inflamación, neuroinflamación.

Aceptado: 23 julio 2016

Systemic inflammatory status and control of seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy: Preliminary results

Abstract

Epilepsy is a disorder with high prevalence worldwide, particularly in developing countries. It has been shown that epilepsy is associated with a local inflammatory reaction, with astrocyte and microglia activation and secretion of proinflammatory mediators. In addition there is evidence to suggest that central proinflammatory states increase the possibility of developing crisis; also it was shown that systemic inflammation lowers seizure threshold in several experimental models of peripheral inflammation.

Objective: To determine if a systemic “pro-inflammatory” state may contribute to the lack of control of seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME).

Methods: 30 patients treated at INNN since 2005 were included. An ad-hoc questionnaire was applied to assess 1) the frequency and intensity of pro-inflammatory factors in the two months period previous to the interview, and 2) seizure frequency in this period and their characteristics. Possible associations between these two parameters were evaluated.

Results: The statistical analysis did not find significant associations between the intensity of peripheral pro-inflammatory factors and uncontrolled epilepsy.

Conclusions: These results seem to show that systemic inflammatory status is not involved in the control of seizures in patients with JME. These results are preliminary and will be completed by the measurement of pro- and anti-inflammatory proteins in the sera of affected patients.

Key words: epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, inflammation, neuroinflammation.

Introducción

De acuerdo con la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés), las crisis epilépticas se definen como la aparición de síntomas de disfunción cerebral que se producen por una descarga hipsincrónica de un grupo de neuronas corticales. Asimismo, la epilepsia se define como la aparición de dos o más crisis no provocadas con un periodo de tiempo mayor a 24 horas entre cada una de ellas^{1,2}.

La epilepsia tiene un alta prevalencia, con una estimación de 1% de la población mundial, lo que equivale a 50 millones de personas aproximadamente afectadas por esta enfermedad^{3,4}.

Las causas de epilepsia son variadas, pero la mayoría de los daños cerebrales (traumatismo, evento vascular, infección) pueden generarla. Se ha demostrado claramente que la epilepsia se asocia a una reacción inflamatoria local, con activación astrocitaria y de la microglía, así como secreción de mediadores proinflamatorios^{4,5,6}.

Por otro lado, evidencias clínicas y neuropatológicas

sugieren que la neuroinflamación puede participar en la generación de crisis epilépticas. En particular, se ha mostrado que las citocinas proinflamatorias liberadas por la glía tienen un papel importante en la hiperexcitabilidad neuronal implicada en la generación de crisis epilépticas y su recurrencia así como en el daño celular excitotóxico asociado⁷. También, el bloqueo farmacológico de vías proinflamatorias como IL-1R/TLR o COX-2 reduce las crisis epilépticas experimentales^{8,9,10,11}.

Asimismo, se ha mostrado que la inflamación sistémica disminuye el umbral de las crisis epilépticas en varios modelos experimentales de inflamación periférica. En particular, utilizando dos modelos de crisis epilépticas uno *in vivo* (pentilentetrazol) y otro *in vitro* (4-aminopiridina), el incremento en el estado inflamatorio periférico (modelo de colitis inflamatoria) se asocia con un aumento en la susceptibilidad a sufrir crisis epilépticas¹³. En efecto, la intensidad de las crisis correlacionó significativamente con la severidad de la inflamación periférica y fue revertida con la resolución natural de la inflamación. En el mismo trabajo se mostró también la presencia de una respuesta inflamatoria cerebral durante la inflamación periférica: fueron detectados niveles altos de TNF- α y activación microglial en el hipocampo. La neutralización de TNF- α por la administración central de un anticuerpo y la inhibición de la activación de la microglía por la administración central de minociclina evitaron el incremento de la susceptibilidad a sufrir crisis epilépticas en las ratas¹³.

Por otro lado, la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) representa del 4 al 10% de todas las epilepsias, manifestándose de manera característica durante la segunda década de la vida^{14,15}. Se clasifica de acuerdo con la ILAE, dentro del grupo de las epilepsias generalizadas idiopáticas. Existe una clara predisposición genética aunque el patrón de herencia es complejo. Los principales loci y genes implicados y evidenciados mediante análisis de ligamiento son GABRA1 (5q34-q35), EFHC1 (6p12) y SLC2A1 (1p35-p31)¹⁶.

Clínicamente los pacientes presentan crisis mioclónicas en el 100% de los casos, sin embargo pueden presentar además de ellas crisis tónico-clónico

generalizadas o crisis de ausencia. No existen déficits neurológico o intelectual asociados.

Para el diagnóstico de la EMJ, se requiere de la presencia de datos clínicos sugestivos (predisposición genética, edad de aparición, tipo de crisis, ausencia de deterioro intelectual), hallazgo de patrones electroencefalográficos típicos (presencia de descargas generalizadas de polipunta onda lenta y punta onda lenta sobre un ritmo de base normal), así como ausencia de lesión focal en estudios de neuroimagen (RM o TAC)^{14,17,18}. A pesar de ello, es relativamente frecuente que los hallazgos en el EEG sean atípicos o que el resultado sea normal, así como que los estudios de imagen evidencien hallazgos incidentales no relacionados con la enfermedad¹⁴.

Por lo general, es una enfermedad de curso benigno y la mayoría de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento farmacológico. De acuerdo a diversos estudios, el fármaco antiepiléptico valproato de magnesio permite la remisión de las crisis en aproximadamente el 80% de los pacientes¹⁴. No obstante si se retira el fármaco las tasas de recaídas llegan a ser de hasta el 91%¹⁹. Un estudio retrospectivo reciente en el cual se evaluó el control de crisis de 175 pacientes con EMJ tratados desde al menos 2 años evidenció que 109 de ellos (62%) estaba libre de crisis desde al menos un año mientras que 66 de ellos (38%) seguían presentando crisis¹⁹.

Las razones de esta heterogeneidad en el control de las crisis no son conocidas y podemos emitir la hipótesis que diferencias en el estado inflamatorio periférico podrían estar implicadas. Por el momento, esta posibilidad no ha sido evaluada de manera extensa aunque la participación de la inflamación en la aparición, perpetuación y control de las crisis epilépticas es un campo que merece la pena abordar.

Material y métodos

Treinta pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (Ciudad de México), cumpliendo con los siguientes criterios fueron incluidos:

- Pacientes adultos (≥ 18 años), de ambos géneros.
- Contar con el diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil realizado en conjunto por la consulta externa de epilepsia y el servicio de genética de esta institución.
- Diagnóstico realizado desde el año 2005.
- Aceptación para su participación en el protocolo de estudio mediante su firma en una carta de consentimiento informado.

Se excluyeron del estudio los pacientes pediátricos, los pacientes con enfermedad crónica infecciosa o inflamatoria, y los pacientes con niveles séricos de fármacos antiepilépticos infraterapéuticos. Se eliminaron del estudio los pacientes que no se presentaron a sus citas de seguimiento.

Una vez seleccionados, se les aplicó un cuestionario *ad hoc* para evaluar la presencia de factores proinflamatorios, así como el control de su enfermedad, basándose en el número de crisis en los últimos dos meses. Los factores proinflamatorios evaluados fueron presencia de enfermedades, de fiebre, o ocurrencia de un traumatismo, administración de fármacos o de vacunas. La normalidad de la biometría hemática y del perfil hormonal fue también evaluada.

Se dividió a los pacientes en dos grupos:

- Pacientes en control con tratamiento farmacológico: aquellos que se encontraron libre de crisis o que tuvieron solamente una crisis en los últimos dos meses.

- Pacientes no controlados con tratamiento farmacológico: aquellos que tuvieron 2 crisis o más en los últimos dos meses.

Después, se realizó un análisis estadístico de asociación (chi cuadrada), con el que se buscó relacionar la presencia o ausencia de factores proinflamatorios periféricos con el control de la epilepsia.

Resultados

Treinta pacientes fueron incluidos. Su edad promedio actual fue de 28 ± 7.9 años (rango 18-45 años). Del total de la muestra, 19 pacientes fueron del género femenino con una edad promedio de 28.5 ± 7.5 años, mientras que 11 fueron del género masculino (edad promedio de 27 ± 9.0 años). La mayoría (25 pacientes) fueron originarias de la Ciudad de México, mientras que una minoría (5 pacientes) provenía de otras zonas del país (Estado de México, Veracruz, Hidalgo y Morelos). Del total, 29 habitaban en zonas urbanas, mientras que sólo uno en zona rural. Nueve pacientes (30%) presentaban antecedentes de epilepsia en la familia. El EEG estaba normal en 21 de los pacientes (70%) mientras que la RM estaba normal en 20 de ellos (66.7%).

El rango de inicio de crisis fue entre 9 y 28 años, con un promedio de 15.8 ± 4.0 años. Diecinueve pacientes (63.3%) iniciaron su enfermedad con crisis tónico-clónico generalizadas, mientras que nueve pacientes (30%) iniciaron con crisis mioclónicas y dos (6.7%) con crisis de ausencias.

El esquema terapéutico más utilizado fue el valproato de magnesio como monoterapia en 13 pacientes (43.3%), seguido por levetiracetam en 4 (13.3%), topiramato en 2 (6.6%), carbamazepina en 1 (3.3%) y lamotrigina en 1 (3.3%). Un total de 9 pacientes (30%) tomaban dos fármacos.

Con base a las respuestas del cuestionario, dividimos los pacientes en 2 grupos: 15 de ellos (50%) se encontraban bajo control terapéutico (0-1 crisis en los últimos dos meses) y 15 (50%) en descontrol (2 o más crisis en los últimos dos meses).

En la tabla 1 presentamos las diferentes variables que evaluamos entre los 2 grupos de pacientes. Como se puede ver, no se observó ninguna diferencia significativa entre grupos.

Discusión

La epilepsia mioclónica juvenil es una enfermedad frecuente. Aunque esté bien controlada en la mayoría de los pacientes, existe una cierta heterogeneidad en la respuesta de los mismos al tratamiento. Las razones de esta variabilidad no son conocidas pero podrían participar diferencias en el estado inflamatorio particular de cada uno de los pacientes. En efecto, en otros tipos de epilepsia se ha mostrado que situaciones en las cuales se incrementaba la inflamación sistémica se asociaban a la aparición de crisis epilépticas o descontrol de una epilepsia. Un ejemplo claro de este fenómeno son las crisis febriles, fenómeno típico de la edad pediátrica (2 meses- 5 años) en donde la elevación de la temperatura corporal condiciona la aparición de crisis epilépticas sobre todo de tipo tónico-clónico generalizadas y en donde el control de la temperatura a valores normales es la principal indicación para disminuir la susceptibilidad de aparición de las crisis.

Conclusiones

En nuestro estudio evaluamos diferentes factores modificadores del estado inflamatorio sistémico y los comparamos entre un grupo de pacientes con enfermedad controlada y un grupo de pacientes con enfermedad descontrolada. No observamos alguna diferencia significativa entre los grupos de estudio haciendo pensar que posiblemente los factores inflamatorios no se encuentran implicados en el control de las crisis de los pacientes con EMJ. Este resultado es preliminar, retrospectivo y basado en evidencias clínicas y de interrogatorio, por

lo que se debe interpretar con cautela. Para tener criterios más objetivos, la evaluación de marcadores séricos de inflamación en los pacientes está en curso.

En este sentido, cabe mencionar que en un estudio reciente en el cual se incluyeron 60 pacientes con epilepsia (epilepsia generalizada idiopática o epilepsia focal de etiología desconocida), se encontró que la concentración sérica de la molécula de citoadhesión vascular-1 soluble, sVCAM-1, era significativamente más alta en pacientes con descontrol de la epilepsia comparado con los pacientes con epilepsia controlada²⁰. sVCAM-1 tiene un papel importante en la patofisiología de la respuesta inflamatoria, siendo implicada en particular en la adhesión de los leucocitos y en la transducción de señales. Así, contrariamente a nuestra observación preliminar, este resultado sugiere que factores inflamatorios podrían ser implicados en el descontrol de las crisis y debe motivar el seguimiento de investigación en esta área.

Aclarar el papel de los factores inflamatorios en el control de las crisis en los pacientes con EMJ es importante ya que quizá nos permitirá mejorar el tratamiento de los pacientes afectados por este tipo de epilepsia o incluso en otro tipo de epilepsias que son típicamente farmacorresistentes, ampliando la posibilidad de control terapéutico en este tipo de casos.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó con ayuda del fondo de CONACYT (convocatoria SALUD-2013-1; número de proyecto: 201448).

Referencias

1. Ngugi Anthony K, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Charles RN. Estimation of the Burden of Active and Lifetime Epilepsy: a meta-analytic Approach. *Epilepsia* 2010;51: 883–890.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, *et al*. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55: 475-482.

3. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram T. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2010;7: 31- 40.
4. Xu D, Miller S, Koh S. Immune mechanism in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 2013;7: 11-19.
5. Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, *et al.* Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007;69:1236–44.
6. Choi J, Sookyong K. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Medical Journal* 2008;49:1–18.
7. Orrin D, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: Excitability and inflammation. *Trends Neurosci* 2013;36:174–84.
8. De Simoni MG, Perego C, Ravizza T, Moneta D, Conti M, Marchesi F, *et al.* Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2000;12:2623–33.
9. Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A, *et al.* Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic over expression in Mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;10:11534–9.
10. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: Experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005;46:1724–43.
11. Falip M, Salas X, Cara C. Causes of CNS inflammation and potential targets for anticonvulsants. *CNS drugs*. 2013; 27: 611-23.
12. Xu D, Miller S, Koh S. Immune mechanism in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 11-9.
13. Kiarash R, Galic MA, Kuzmiski JB, Ho W, Sharkey KA, Pittman QJ. Microglial activation and TNF α production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17151–6.
14. León J, Mateos H, Martínez I. Anormalidades en RM, EEG y respuesta al tratamiento en epilepsia mioclónica juvenil. *Arch Neurocién (Mex)* 2010;15:12-6.
15. Crespel A, Gelisse P, Reed R. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28:81-6.
16. Koepp M, Thomas RH, Wandschneider B, Berkovic SF, Schmidt D. Concepts and controversies of juvenile myoclonic epilepsy: still an enigmatic epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2014;14:819-31.
17. Alfradique I, Vasconcelos M. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2007; 65:1266–71.
18. Genton P, Thomas P, Dorothee GA, Trenité K., Medina M., Salas Puig J. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28: S8–S14.
19. Höflera J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinkaa E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy - A long-term observational study. *Epilepsy Res* 2014;108:1817-24.
20. Luo J, Wang W, Xi Z, Dan C, Wang L, Xiao Z, *et al.* Concentration of soluble adhesion molecules in cerebrospinal fluid and serum of epilepsy patients. *J Mol Neurosci*. 2014;54:767-73.

**Artículo sin conflicto
de interés**

©Archivos de Neurociencias