



VIII Reunión Interdisciplinar sobre Poblaciones de Alto Riesgo de
Deficiencias

Displaxias Corticales y Epilepsia

Prof. Javier de Felipe
Instituto Ramón y Cajal, Madrid

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en el hombre, con una prevalencia mundial de 4 a 10 casos por cada 1000 habitantes (se estima que en España hay entre 200.000 y 400.000 pacientes epilépticos). Esta enfermedad se caracteriza por la hiperactividad sincrónica e intermitente de células cerebrales.

El cerebro está formado por millones y millones de células especiales llamadas neuronas que están especializadas en el procesamiento y transmisión de información a otras neuronas. Las neuronas están constituidas por un cuerpo celular del que surgen varias prolongaciones llamadas dendritas y una prolongación especial llamada axón. En términos generales, las dendritas reciben señales de entrada procedentes de otras neuronas. El cuerpo celular combina e integra estas señales y emite una señal de salida que se transporta a través del axón hasta los terminales axónicos que distribuyen la información a un nuevo conjunto de neuronas. El cerebro humano es la estructura más compleja que existe en el universo pero a pesar de su complejidad, y por tanto dificultad de estudio, existen métodos que nos permiten viajar desde el mundo macroscópico, para estudiar con gran detalle como se comunican entre sí las neuronas, que es la base del funcionamiento del cerebro. La superficie externa del cerebro está formada por la corteza cerebral que es el lugar donde se localiza las funciones cerebrales superiores (como la memoria, imaginación, pensamiento y capacidad creadora), por lo que es de suma importancia su estudio.

Existen diversos tipos de epilepsia, siendo la epilepsia focal del lóbulo temporal una de las más comunes y mejor conocidas. La etiología de esta enfermedad es muy variada, ya que se puede manifestar tras múltiples

patologías cerebrales (p.ej., tumores, alteraciones vasculares, anomalías del desarrollo cerebral, traumatismos craneales etc). Sin embargo, se desconoce por qué el tejido cortical normal se transforma en epiléptico en algunos pacientes y no en otros, y por qué algunos pacientes responden satisfactoriamente al tratamiento médico con fármacos antiepilépticos óptimo. De este modo el principal problema terapéutico es la resistencia al tratamiento con fármacos antiepilépticos.

Puesto que el ácido glutámico y el GABA son los principales neurotransmisores excitadores e inhibidores, respectivamente, de la corteza cerebral, las hipótesis que intentan explicar el origen de esta enfermedad se centran principalmente en posibles alteraciones de los sistemas GABAérgicos y glutamatérgicos. No obstante, uno de los principales problemas que impiden conocer cómo se produce la transformación del tejido normal en epiléptico, se debe a que prácticamente no existen estudios detallados sobre la microorganización de los circuitos neuronales del cerebro humano (prácticamente todo lo que sabemos sobre estos circuitos se basa en los datos obtenidos en animales de experimentación). Esto se debe a la dificultad de obtener muestras humanas en buenas condiciones (es decir, muestras que se procesan inmediatamente y que estén claramente identificadas anatómicamente y electrofisiológicamente) y a la dificultad en aplicar los métodos correlativos de microscopía óptica y electrónica (el microscopio electrónico permite estudiar el tejido nervioso a varios miles de aumentos) que garanticen que las regiones estudiadas en el microscopio electrónico sean realmente regiones con actividad epiléptica.

Afortunadamente, un porcentaje relativamente elevado de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que padecen ataques frecuentes e incontrolables médicamente pueden ser tratados quirúrgicamente mediante sofisticadas técnicas que permiten delimitar con bastante exactitud la zona lexiva-epilectógena. La línea de resección quirúrgica se basa estrictamente en una evaluación clínica muy detallada en la que intervienen diversos especialistas. Sin embargo, esta línea inevitablemente pasa por otras regiones corticales adyacentes que no muestran una actividad fisiológica anómala y que son "normales" (técnicamente es imposible reseccionar sólo las regiones epilectogénicas). el tejido resecado se puede procesar inmediatamente (a diferencia del material humano obtenido de autopsia), evitando los factores postmortem (p.ej., proteolisis) que afectan notablemente a la calidad del tejido para el estudio con el microscopio electrónico e inmunocitoquímico. Así, el tejido resecado es comparable al obtenido en animales de experimentación y, por tanto, representa una excelente oportunidad para estudiar tanto la organización cortical normal como los mecanismos básicos que conducen a un estado epiléptico.

Los cambios patológicos más comunes encontrados tras la intervención quirúrgica del lóbulo temporal se caracterizan por una pérdida neuronal y proliferación de células gliales (gliosis) en el hipocampo (esclerosis hipocámpica), y diversas alteraciones del desarrollo que afectan a la citoarquitectura de la neocorteza o hipocampo (micro-displasias o disgenesias corticales). Pero la mayor parte de la corteza temporal lateral

(es decir la parte externa) no se detecta ningún cambio histopatológico. Sin embargo, uno de los grandes misterios ya tradicionales de esta enfermedad (se practica la cirugía de la epilepsia desde hace más de 60 años) es que si no se reseca esta corteza, los pacientes suelen seguir teniendo ataques epilépticos. Además, muchos de estos pacientes no presentan ninguna alteración patológica, lo que es enormemente llamativo cuando uno observa a uno de estos pacientes que presentan varios ataques diarios, a pesar de tomar fármacos antiepilépticos. De este modo, pensamos que en la corteza cerebral podían existir cambios finos en los circuitos corticales que no se detectan con técnicas histopatológicas rutinarias. Así, el principal objetivo de nuestro grupo de investigación es el estudio neuroquímico y microanatómico de la corteza cerebral humana normal y de focos epilépticos corticales, para aportar datos sobre la organización normal de la corteza y para estudiar las posibles alteraciones que puedan ocurrir en los focos epilépticos.

Antes de explicar lo que hemos observado en estos pacientes, voy a hacer una breve introducción sobre ciertos aspectos de la organización de la corteza cerebral. La corteza cerebral contiene dos clases fundamentales de neuronas: células piramidales (que representa aproximadamente un 80% de la población neuronal) e interneuronas (representan un 20%). Las células piramidales son las principales (prácticamente las únicas) neuronas de proyección, son excitadoras y utilizan el ácido glutámico como neurotransmisor. Las interneuronas se caracterizan porque su axón permanece dentro de la corteza. Existe una gran variedad de tipos morfológicos de interneuronas y la mayoría utilizan el GABA como neurotransmisor y, por tanto, son inhibitorias. Entre estas interneuronas destacan las células en candelabro las cuales inervan exclusivamente el segmento inicial del axón de las células piramidales. Puesto que esta región postsináptica es de gran importancia estratégica en el control de la actividad fisiológica de la célula piramidal (ya que en estas regiones es donde se origina los impulsos nerviosos), las células en candelabro son consideradas como las células inhibitorias más potentes que se conocen en la corteza cerebral. Estas células se caracterizan porque las porciones terminales del axón forman cortas hileras de botones dispuestos verticalmente, los cuales recuerdan los clásicos candelabros (de ahí viene su nombre dado por Szentagothai que fue quien las descubrió en 1975 con el método de Golgi).

Hasta 1989 la única forma de visualizar las células en candelabro era el método de Golgi, y por tanto era prácticamente imposible de conocer características químicas o la distribución de estas células, dada la bien conocida inconsistencia del método de Golgi que es extraordinariamente difícil teñir estas células, sobre todo en material adulto. Entonces tuvimos la suerte de descubrir que estas células se teñían inmunocitoquímicamente con anticuerpos dirigidos contra la proteína fijadora de calcio parvalbúmina, lo que ha permitido la caracterización química de estas neuronas (mediante técnicas inmunocitoquímicas de colocalización) y estudiar su distribución cortical y conectividad sináptica con poblaciones de células piramidales identificadas químicamente.

La información procesada en la corteza cerebral normal o epiléptica sale de la misma a través de los axones de las células piramidales, para alcanzar otros centros corticales o subcorticales y, por tanto, las células piramidales afectan directamente la actividad de las motoneuronas que dan lugar a los ataques convulsivos. Puesto que la parvoalbúmina marca las células en candelabro, pensamos que podría ser en los pacientes epilépticos existiera una pérdida de estas neuronas y que esta pérdida fuera la responsable de la hiperactividad o falta de control inhibitor de las células piramidales en los pacientes epilépticos. El hallazgo más significativo fue que en la corteza cerebral aparentemente normal de pacientes epilépticos identificamos la existencia de microzonas (a menudo de muy poca extensión: aproximadamente de 0,3 a 1 mm) que muestran una disminución de células en candelabro. Posteriormente, realizamos un estudio con el microscopio electrónico del número de sinapsis excitadoras e inhibitoras dentro de estas microzonas y en las regiones corticales normales adyacentes, y encontramos un incremento muy notable (aproximadamente de un 30%) de sinapsis excitadoras y una disminución de sinapsis inhibitoras en las regiones alteradas. Además, descubrimos que en estas microzonas hay neuronas con aspecto normal pero que existía una clara pérdida de neuronas y que los espacios "vacíos" dejados por las neuronas que desaparecen no eran rellenados por células gliales, sino por axones y dendritas, lo que indica que en dichas microzonas ha habido un proceso de crecimiento y de neoformación de sinapsis. Estos cambios sinápticos sugieren la existencia de circuitos sinápticos hiperexcitadores en ciertas regiones muy pequeñas de la corteza cerebral de los pacientes epilépticos que podrían representar un sustrato anatómico que explique la actividad epileptiforme en la corteza de estos pacientes. Las diferencias entre las regiones normales y alteradas reflejan una variedad de cambios en los circuitos corticales en las que unas células mueren y otras sobreviven y desarrollan su arborización axonal y dendrítica. Este hecho, junto con la naturaleza focal de las alteraciones, podría explicar la dificultad encontrada en el tratamiento farmacológico de estos pacientes epilépticos. Finalmente, dado que las células en candelabro parecen ser particularmente vulnerables en los pacientes epilépticos y su pérdida ocurre independientemente de la patología encontrada, hemos sugerido que la muerte de estas células podría representar un mecanismo básico común que explique la hiperactividad de las células piramidales en dichos pacientes.

<T



[Web Genysi](#)



[Noticias](#)

[Búsqueda](#)



[Inicio de Página](#)

| [Recursos](#) | | [Actividades](#) | | [Prevención](#) | | [Formación](#) | | [Patologías](#) | | [Padre y Madre](#) | | [Centros](#) | | [Asociaciones](#) |

