



# Epilepsia tumoral

## Tumoral epilepsy

Luis Enrique Cano Aguilar,\* Alexandra Díaz Alba,<sup>†</sup>  
Bernardo Cacho Díaz,<sup>§</sup> Alberto Durán Peña<sup>||</sup>

### Resumen

La epilepsia tumoral es un desorden neurodegenerativo que forma parte del 6% de las epilepsias diagnosticadas en la actualidad. Cada vez cobra más importancia debido a la morbilidad de los pacientes con tumores cerebrales primarios, y se presenta más frecuentemente en pacientes con metástasis cerebrales. Este trastorno se describe como una localización supratentorial en la capa supragranular de la neocorteza peritumoral. Las moléculas proepileptógenas, involucradas en la fisiopatología, son el glutamato, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el potasio, el fibrinógeno y la albúmina. Las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) se explican por medio de dos teorías: la teoría epileptocéntrica y la teoría tumorocéntrica. La importancia de la epilepsia tumoral reside en que se considera como un signo de presentación en estirpes tumorales específicas (gangliogliomas y oligodendrogliomas), y en que es un marcador objetivo de progresión tumoral. El electroencefalograma y la resonancia magnética nuclear son las dos herramientas de diagnóstico esenciales. Su manejo se divide en tratamiento farmacológico y quirúrgico, considerando la estirpe tumoral, la expresión temporal de las crisis, la respuesta a tratamiento médico, y el estado de salud del paciente y su pronóstico a corto y largo plazo, lo que impacta directamente en la morbimortalidad de los pacientes con tumores en el sistema nervioso central.

**Palabras clave:** Epilepsia, convulsiones, enfermedades neurodegenerativas, neoplasia.

### Abstract

Tumoral epilepsy is a neurodegenerative disorder that represents 6% of all currently diagnosed epilepsies. This disorder is frequently described in a supratentorial location in the supragranular layer of the peritumoral neocortex. The proepileptogenic molecules involved in the pathophysiology are glutamate, gamma aminobutyric acid (GABA), potassium, fibrinogen and albumin, whose alterations in the central nervous system (CNS) are explained by two theories: epileptocentric and the tumorocentric theory. The importance of tumoral epilepsy relies in being considered a sign of presentation of specific tumoral lines (ganglioglioma, oligodendroglioma) and acting as an objective marker of tumoral progression. The electroencephalogram and the nuclear magnetic resonance are the two essential diagnostic tools. The management of tumoral epilepsy is based on pharmacological and surgical treatment, taking into consideration the tumor excision, the timing of the seizures, response to treatment, the patient's prognosis, directly impacting on the morbidity and mortality of patients with CNS tumors.

**Keywords:** Epilepsy, seizures, neurodegenerative diseases, neoplasms.

\* Residente de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México.

<sup>†</sup> Neuróloga. Profesora Clínica en el Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>§</sup> Neurólogo. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

<sup>||</sup> Neurólogo en el Hospital de la Pitié-Salpêtrière de la Universidad de Pierre et Marie Curie, París, Francia.

### Correspondencia:

Alexandra Díaz Alba

Correo electrónico: alexadiaz.md@gmail.com

Aceptado: 20-08-2019.

[www.medigraphic.com/actamedica](http://www.medigraphic.com/actamedica)



## INTRODUCCIÓN

La epilepsia tumoral es un trastorno neurodegenerativo de etiología multifactorial que forma parte del 6% de las epilepsias diagnosticadas en la actualidad.<sup>1</sup> La zona más epileptogénica se encuentra en la región temporal y en la ínsula;<sup>2</sup> topográficamente se describe como una lesión frecuentemente intraxial de localización supratentorial en la capa supragranular de la neocorteza peritumoral. En dicha localización existe una interacción íntima entre el tumor y el parénquima circundante.<sup>3</sup>

La aparición de crisis convulsivas por etiología tumoral ha sido relacionada con la benignidad de la neoplasia,

pero también con un factor de buen pronóstico cuando es el síntoma de presentación, como es el caso de los oligodendrogliomas. En cambio, de existir recurrencias o empeoramiento de las crisis preexistentes, representa un marcador objetivo de progresión tumoral.

Es de suma importancia su conocimiento debido a que es una patología controlable desde el punto de vista farmacológico. El tratamiento médico se basa en el esquema terapéutico de la lesión tumoral primaria y tratamiento antiepiléptico;<sup>4</sup> éste depende de las características clínicas de las crisis convulsivas, tipo y fase clínica del tumor de sistema nervioso central, el tratamiento antineoplásico concomitante, la respuesta sintomatológica y los efectos secundarios. Por su parte, el tratamiento quirúrgico es el tratamiento estándar para la epilepsia tumoral y se reserva para pacientes con gliomas en etapa temprana o epilepsias refractarias a tratamiento.<sup>1</sup>

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión de la literatura existente sobre el tema de la epilepsia tumoral, explicar su fisiopatología, correlacionar dicho signo con la tumoración subyacente y exponer las principales alternativas de tratamiento que impacta en la sobrevida global del tumor.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA TUMORAL

Las moléculas proepileptógenas involucradas en la fisiopatología de la epilepsia tumoral son el glutamato, el ácido gamma-aminobutírico, el potasio, el fibrinógeno y la albúmina.

El glutamato es un neurotransmisor que se encuentra elevado en el compartimento extracelular por disfunción de los receptores EAAT1 y EAAT2 de astrocitos y microglía. La función de estos receptores es introducir el glutamato a la célula. Cuando se daña el transportador de glutamato y cistina Xc, que se encarga de balancear el glutamato extracelular con producción de glutatión, el aumento resultante en la concentración de glutamato crea una sincronización patológica en las células piramidales, así como muerte neuronal excitotóxica, lo que forma un foco epileptógeno y promotores de la invasión y migración tumoral. Por su parte, se activan los receptores NMDA que producen muerte celular.<sup>3</sup>

El ácido aminobutírico es un neurotransmisor inhibitorio de excitabilidad neuronal en la corteza peritumoral para poder inhibir las células piramidales. La concentración elevada de glutamato disminuye la expresión de receptores GABA, y a su vez disminuye la vía inhibitoria del neurotransmisor, y permite el desarrollo de epileptogénesis.<sup>3</sup>

La elevación del potasio extracelular actúa como *buffer*, debido a la ausencia del canal Kir 4.1 de los astrocitos en tumores gliales. Esta liberación produce alcalinización de

la corteza tumoral y alteración de la función de uniones gap, permitiendo el desarrollo de zonas epileptógenas.<sup>3</sup>

El mecanismo epileptogénico tiene como base la presencia de la albúmina. En tumores del sistema nervioso central, esta proteína se une al factor de crecimiento endotelial vascular con la producción de edema y alteración de la permeabilidad de las uniones gap, dando lugar a hemorragia y necrosis; la albúmina se une también al fibrinógeno, y ambos, en conjunto, crean astrogliosis reactiva con dificultad para ser retirado del potasio extracelular y glutamato, lo que desarrolla hiperexcitabilidad neuronal.<sup>3</sup>

## TEORÍAS ETIOLÓGICAS DE LA EPILEPSIA TUMORAL

La teoría epileptocéntrica expone un desequilibrio entre la secreción aumentada de glutamato excitatorio y la disminución en la secreción de ácido gamma-aminobutírico (GABA). El glutamato es utilizado por los gliomas como neurotransmisor excitatorio en las células piramidales y el factor de crecimiento tumoral para la proliferación celular e invasión neurotóxica. Esto incrementa la concentración de glutamato extracelular, lo cual genera la actividad epileptogénica. La secreción aumentada de glutamato disminuye los receptores de GABA en la corteza peritumoral, por lo que la inhibición de GABA en las células piramidales se anula. Además del glutamato, el aumento de potasio extracelular crea alcalinización de la corteza tumoral con alteración de la función de uniones gap.<sup>3</sup>

La teoría tumorocéntrica concluye que la epilepsia tumoral es resultado del efecto de masa y edema del aumento en diferenciación, de aumento de la presión intracraneal e hipoperfusión, la neoangiogénesis, la inflamación y los cambios isquémicos focales en la neocorteza, los cuales ocupan y se infiltran con las células gliales en la parénquima circundante, así como la disrupción de la barrera hematoencefálica.<sup>5</sup>

## TUMORES QUE FRECUENTEMENTE CURSAN CON EPILEPSIA

### Gliomas

El glioma es el tumor primario más común del sistema nervioso central. Esta neoplasia presenta dos variantes clínicas: los gliomas de bajo grado, por el que del 60 al 100% de los pacientes presenta crisis convulsivas secundariamente generalizadas,<sup>2</sup> y el glioblastoma, por el que del 40 al 60%<sup>4</sup> de los pacientes presenta recurrencia o empeoramiento de la epilepsia previamente existente por tumoración de bajo grado con progresión. Las crisis convulsivas son de suma importancia, debido a que pueden ser el primer signo de una tumoración cerebral y su diagnóstico oportuno impacta en la sobrevida global.<sup>4</sup>

### Gliomas de bajo grado

Los gliomas de bajo grado forman parte del 15% de los gliomas. Hay tres tipos: el astrocitoma de topografía usualmente temporal, el oligodendroglioma de topografía frontal y el oligoastrocitoma (término en desuso según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en 2016). Característicamente, estos tumores presentan proliferación no anaplásica de astrocitos y oligodendrocitos sin mutación LOH19q.<sup>5</sup> Las crisis convulsivas como primer síntoma tumoral se presentan en un 70 a 90% de los pacientes, teniendo una edad media de 38 a 40 años. Hasta un 69.7% desarrolla crisis convulsivas secundariamente generalizadas con una respuesta favorable al tratamiento quirúrgico. La epileptogenicidad de estos tumores se debe a la desconexión local y distante de las redes corticosubcorticales.<sup>5</sup>

### Gliomas de alto grado

El glioma de alto grado, también llamado glioblastoma, se conforma por células anaplásicas, proliferación endotelial y necrosis, y constituye el 80% de todos los gliomas. Esta tumoración se puede presentar *de novo* o ser secundaria a la progresión tumoral de un glioma de bajo grado con mutación IDH1. La edad media de presentación de este glioma es a los 60 años. La epilepsia relacionada con este tumor se presenta hasta en un 62% y puede ser el síntoma de presentación en el 66% de los pacientes, y durante el transcurso de la enfermedad en el 33% de los casos. La crisis convulsiva más común, en el 40% de los pacientes, es la secundariamente generalizada. Topográficamente, se localiza en la región temporal con corteza atípica, displasia o esclerosis hipocampal. La epilepsia es resultado de neoangiogénesis, que se torna permeable a moléculas proepileptogénicas como glutamato, fibrinógeno y albúmina.

### Tumores neurogliales

Estos tumores presentan crisis convulsivas como síntoma de presentación en el 100% de los pacientes. Característicamente, las crisis presentadas son resistentes al tratamiento médico en un 90 a 100% y, frecuentemente, se relacionan con la desorganización cortical de neurotransmisores y neuropéptidos, como el fosfatidilinositol-3 cinasa.<sup>5</sup> Los tumores neurogliales se caracterizan por presentar crisis convulsivas con alteración de la conciencia en un 70% de los pacientes.

Existen dos variantes: el neuroepitelioma disembrionárico y los gangliogliomas. En el neuroepitelioma disembrionárico se observan cambios blásticos de neuronas y cambios degenerativos de astrocitos, en los que hasta el 100% de los pacientes presenta epilepsia a edad temprana,

siendo el 50% focal con alteración de la conciencia con o sin generalización secundaria. Topográficamente, la zona epileptógena se encuentra en la región temporal en un 80% y frontal en un 14%. El tratamiento quirúrgico de la neoplasia controla hasta el 83% de la epilepsia.

Por su parte, los gangliogliomas son neoplasias con cambios en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos peritumorales; por éstos, el 90% de los pacientes presenta crisis convulsivas como primer síntoma, de los cuales el 80% es focal con alteración de la conciencia. Este tumor afecta a jóvenes de 17 a 21 años y es la causa más común de epilepsia refractaria a cirugía.<sup>5</sup>

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con estudios de imagen. La resonancia magnética nuclear es la herramienta más útil para el diagnóstico y seguimiento de los tumores asociados con epilepsia. También, el electroencefalograma ayuda a la localización de la zona epileptógena.<sup>1</sup>

### TRATAMIENTO

#### Tratamiento médico

El tratamiento médico se basa en el esquema terapéutico de la lesión tumoral primaria del sistema nervioso central y tratamiento antiepiléptico,<sup>4</sup> sin embargo, hasta un tercio de los pacientes presentan convulsiones resistentes al tratamiento, condición que se relaciona con la topografía temporal, insular o con la clínica de crisis convulsivas focales simples.<sup>4</sup> La administración del medicamento se indica posteriormente a un episodio de crisis convulsiva tumoral.<sup>4</sup>

La elección del tratamiento médico antiepiléptico depende de las características clínicas de las crisis convulsivas, del tipo y fase clínica del tumor del sistema nervioso central, el tratamiento antineoplásico concomitante, la respuesta sintomatológica y los efectos secundarios.<sup>6</sup>

El fármaco de primera línea en adultos es el levetiracetam, ya sea como monoterapia o agregado, debido al efecto clínico del 75 al 100% y baja interacción medicamentosa con esteroides y quimioterapia. Además, existen estudios que sugieren que el valproato sódico, un inhibidor de la enzima acetilasa de histona, activa genes supresores de tumores que inducen apoptosis, autofagia, arresto en el crecimiento, diferenciación celular e inhibición de angiogénesis del tumor. Este efecto produce un menor crecimiento tumoral y un aumento en la sensibilidad a radioterapia y quimioterapia.<sup>7,8</sup> En caso de utilizar quimioterapia con temozolamida, el valproato aumenta el efecto redox y la sobrevida.<sup>2,9</sup> Este fármaco está considerado de primera línea para el glioblastoma. Los efectos secundarios relacio-

nados con estos dos fármacos son radionecrosis, mareo y encefalopatía.<sup>6</sup>

Existen fármacos de segunda línea como los inductores enzimáticos, entre ellos, la carbamazepina, fenitoína y el fenobarbital; éstos estimulan la enzima metabolizadora de los medicamentos. Además, estos agentes aumentan el aclaramiento de los esteroides o el tratamiento antineoplásico, y pueden provocar toxicidad. En caso de utilizar quimioterapia con irinotecan, etopósido, erlotinib e imatinib, es necesario el aumento de dosis para control.<sup>6</sup> El efecto secundario más común de estos fármacos es la aparición de exantema, síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.<sup>8</sup>

La farmacoresistencia se diagnostica cuando hay falla en el control de las crisis convulsivas después de dos o más antiepilépticos a una dosis apropiada y a regímenes tolerados de medicamento. Existen dos mecanismos para su desarrollo: alteración de los *targets* que afecta el medicamento o la sobreexpresión de proteínas resistentes a multidroga de transportadores de unión a ATP, las cuales inhiben el acceso al parénquima cerebral y disminuyen el transporte intracelular. Ejemplos de estos transportadores son la glicoproteína P, MRP1 y MRP2.

El tratamiento de primera línea para la epilepsia tumoral es el leveritacetam o el ácido valproico. En caso de resistencia, se indica la combinación de éstos con aumento escalonado de dosis de lamotrigina, debido a la inhibición enzimática de la UDP glucuronosiltransferasa producida por el valproato. Como segunda línea de tratamiento se utiliza lamotrigina, lacosamida o zonisamida.<sup>4</sup>

En un estudio prospectivo de Cacho-Díaz y colaboradores,<sup>8</sup> se analizó la sobrevida global y la elección de FAE en 823 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (IN-CAN) en un periodo de 6 años. De éstos, 226 (54%) tuvieron crisis focales, 172 (41%) crisis generalizadas y 21 (5%) crisis no clasificables. En total 249 (59%) pacientes requirieron de un fármaco antiepiléptico y 134 (9%) requirieron dos o más.

El tratamiento profiláctico de las crisis convulsivas no se encuentra indicado, a causa de la falta de pruebas clínicas concluyentes de su eficacia, además de la falta de beneficio sustancial y el alto índice de efectos adversos que los fármacos antiepilépticos producen. Sin embargo, se utiliza profilaxis con antiepilépticos durante el periodo preoperatorio de la resección de la zona epileptógena y se retira una semana posterior a la cirugía.

### Tratamiento quirúrgico

El video electroencefalograma es la herramienta más importante para la evaluación prequirúrgica que localiza la zona epileptógena y el área de resección posible, definiendo la zona a retirar y la corteza circundante que se mantiene sin alteraciones. Este estudio es necesario para resecar el

tejido tumoral sin causar déficit postoperatorio relacionado con la habilidad motora, la sensibilidad y el lenguaje. De igual manera, es criterio para definir si el mapeo y la electrocorticografía son necesarios de modo intraoperatorio.<sup>5</sup>

El procedimiento se realiza con resonancia magnética nuclear funcional, imagen tensora de difusión, técnica de mapeo intraoperatorio y cirugía con mantenimiento de conciencia del paciente. De esta forma se asegura una resección funcional, resecando lo anormal marcado por FLAIR de la resonancia.<sup>5</sup>

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento estándar para la epilepsia tumoral y se reserva para pacientes con glioma en etapa temprana o epilepsias refractarias a tratamiento.<sup>1</sup> Se dice que del 15 al 35% de los pacientes continúan con crisis convulsivas aun con tratamiento antiepiléptico adecuado.<sup>7</sup> Por una parte, los factores de un buen pronóstico postoperatorio en gliomas son la presencia de crisis convulsivas generalizadas y el adecuado control con fármacos antiepilépticos,<sup>5</sup> además de procedimiento en el primer año del diagnóstico y resección completa de tumor; éste es el predictor más importante para resolución de crisis convulsivas.

Por otra parte, el factor de un mal pronóstico postoperatorio más importante es la topografía parietal. En gliomas, la resección completa se relaciona con 80% de la resolución de crisis convulsivas en comparación con el 53% de una resección incompleta. En caso de glioblastoma, la curación de las crisis convulsivas se presenta en el 70% al retirar completamente la masa tumoral. En comparación con los tumores glioneurales, la resección total presenta una resolución del 80% a 6 meses, teniendo como factores de buen pronóstico postoperatorio: edad menor a 50 años,<sup>2</sup> conservación funcional de células nerviosas largas, ausencia de descargas postoperatorias y topografía temporal de la tumoración. En el caso de tumores en estadios avanzados, el abordaje terapéutico consta de realización de biopsia y lesionectomía parcial.

Existe la posibilidad de desarrollo de crisis convulsivas postoperatorias en las primeras 24 a 48 horas. Estas crisis son de características clínicas diferentes a las presentadas antes de la resección tumoral y se vinculan a la tumoración en la topografía supratentorial. Su presentación postoperatoria tiene un 25% de mal pronóstico, y se relaciona hasta un 15% con la permanencia del cuadro clínico de manera crónica. Otra complicación postoperatoria es el desarrollo de *status epilepticus* en el 12% de los pacientes, lo cual puede indicar hemorragia en fase postoperatoria inmediata o recurrencia de tumor a mediano y largo plazo.

### CONCLUSIÓN

La epilepsia tumoral es un trastorno neurodegenerativo de presentación variable en las tumoraciones primarias del SNC. La correlación clínica entre la temporalidad de la crisis, la

neoplasia subyacente, la respuesta al tratamiento o la resistencia al mismo impacta directamente en la sobrevida global del tumor. Este artículo es pionero en la revisión del tema de la epilepsia tumoral en la literatura médica mexicana; se espera que en un futuro próximo se realicen investigaciones prospectivas y retrospectivas acerca del valproato de sodio y los esquemas de tratamiento dirigidos a las mutaciones y alteraciones encontrados en la población mexicana.

## REFERENCIAS

1. Lhatoo SD, Moghimi N, Schuele S. Tumor-related epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2013; 54: 1-4.
2. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*. 2013; 54: 12-17.
3. Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia*. 2013; 54: 30-34.
4. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014; 19: 751-759.
5. Rudà R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol*. 2012; 4: 55-64.
6. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54: 97-104.
7. Koekkoek JA, Kerkhof M, Dirven L, Heimans JJ, Reijneveld JC, Taphoorn MJ. Seizure outcome after radiotherapy and chemotherapy in low-grade glioma patients: a systematic review. *Neuro Oncol*. 2015; 17: 924-934.
8. Cacho-Díaz B, San-Juan D, Salmeron K, Boyzo C, Lorenzana-Mendoza N. Choice of antiepileptic drugs affects the outcome in cancer patients with seizures. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20 (12): 1571-1576.
9. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, Zwinkles H, Walchenbach R, Taphoorn MJ, Vecht CJ. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand*. 2016; 133 (1): 4-16.

www.medigraphic.org.mx