

## REVISIÓN

# Trastornos hormonales en pacientes con epilepsia

## Hormonal Disorders in Patients with Epilepsy

Haseitel M<sup>1</sup>, Silva E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico a cargo del Servicio de Endocrinología del Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga

<sup>2</sup>Médico a cargo del Servicio de Neurología del Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga. Posadas, Misiones

### RESUMEN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más comunes cuya etiología es multifactorial (congénita, traumatismos, infecciones en el sistema nervioso central, etc.). Existen varias interacciones multidireccionales entre ejes hormonales, crisis epilépticas y la utilización de medicación destinada para su control. Las alteraciones en los niveles endógenos o exógenos de hormonas pueden afectar la excitabilidad neuronal y la susceptibilidad a crisis o indirectamente a través de alteraciones en las concentraciones de drogas antiepilépticas e inversamente anomalías estructurales y fisiológicas del cerebro afectado por la epilepsia o su medicación pueden afectar los diferentes ejes hipotálamo-hipofisarios. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:108-112, 2015**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

**Palabras clave:** epilepsia, hormonas, neuroesteroides, estrés, drogas

### ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases with multifactorial etiology (congenital, trauma, central nervous system infection, etc.). There are several multidirectional interactions between hormonal axes, seizures and the use of medication to control this disease. For example, alterations in endogenous or exogenous hormonal levels can directly affect neuronal excitability as well as susceptibility to crises or indirectly through changes in the concentrations of antiepileptic drugs and, conversely, structural and physiological abnormalities of the brain affected by epilepsy or medication can affect the different hypothalamic-pituitary axes. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:108-112, 2015**

No financial conflicts of interest exist.

**Key words:** epilepsy, hormones, neurosteroids, stress, drugs

### INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad crónica caracterizada por crisis recurrentes, a causa de una descarga neuronal anormal. Aproximadamente 50 millones de personas sufren epilepsia a nivel mundial<sup>(1)</sup>. Su incidencia es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres y alrededor de un tercio de los pacientes son intratables<sup>(2)</sup>.

La epilepsia, las drogas antiepilépticas y el sistema endócrino presentan interacciones. Estas pueden resultar en modificaciones en el umbral epiléptico y/ o en comorbilidades como disfunción sexual y reproductiva, etc.

El objetivo del presente trabajo es revisar los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos involucrados en la interacción de esta enfermedad con los distintos ejes hormonales.

Recibido: 17-09-2014 Aceptado: 27-11-2014

**Correspondencia:** Jorge Newbery 2432 Posadas Misiones. C.P.3300. Tel.: (0376)154607676.  
E-mail: tbckoch@yahoo.com.ar

## EJE HIPOTÁLAMO HIPÓFISO GONADAL

### Disfunción reproductiva en mujeres con epilepsia

Varios estudios demostraron que los desórdenes menstruales como la amenorrea, polimenorrea u oligomenorrea son más comunes en mujeres con epilepsia y a su vez, más de un tercio de los ciclos son anovulatorios, comparado con el 8-10 % encontrados en la población<sup>(3)</sup>. La disfunción sexual también es más frecuente (20-30 %) e incluye la hiposexualidad, trastornos en la libido, anorgasmia, dispareunia y vaginismo.

Entre las enfermedades endocrinas reproductivas más comunes se describe:

- a) Síndrome de ovario Poliquístico (SOP): Se presenta en el 10-20 % de las mujeres epilépticas comparado con el 5-6 % de la población general. Es más frecuente en mujeres con epilepsia parcial que generalizada, particularmente las que se originan del lóbulo temporal izquierdo, como así también el patrón de presentación catamenial<sup>(4)</sup>.
- b) Amenorrea hipotalámica: Es la forma más extrema del hipogonadismo hipogonadotrófico. Se ha observado con mayor frecuencia en mujeres con antecedentes de epilepsia de lóbulo temporal derecho<sup>(3)</sup>.
- c) Menopausia prematura o falla ovárica precoz: En un estudio realizado con 50 mujeres epilépticas, el 14 % tenían perimenopausia o menopausia precoz comparada con el 3,7 % del grupo control. Una explicación que proponen sería el estímulo crónico por la frecuencia elevada de pulsos de LH el cual resultaría en un incremento de la estimulación ovárica, reclutamiento de oocitos dentro de folículos inmaduros, atresia folicular y finalmente, depleción prematura de los folículos<sup>(5)</sup>.

Otro estudio relacionó el tiempo de duración de las crisis con la cesación de la función reproductiva, lo que podría deberse como resultado de una disrupción directa de la función hipotálamo hipofisaria por los ataques epilépticos<sup>(6)</sup>.

Hiperprolactinemia funcional (niveles elevados de prolactina sin lesión pituitaria evidenciable)

### Fisiopatología

#### a. Acciones nerviosas sobre el eje gonadal

Las regiones de hipotálamo que están involucradas en la regulación, producción y secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

reciben extensas conexiones desde los hemisferios cerebrales<sup>(7)</sup>.

La lateralidad y focalidad de la epilepsia pueden ser importante determinantes de la función endocrina reproductiva. Por ejemplo, la epilepsia que se origina en la región ténporo límbica izquierda está asociada con una elevada frecuencia de pulso de secreción de GnRH y por lo tanto, incremento en la relación entre la hormona luteinizante (LH)/Folículo estimulante y niveles séricos elevados de testosterona, cambios neuroendocrinos que caracterizan al SOP. Por el contrario, focos epiléptiformes de la región ténporo límbica derecha se asocian con baja frecuencia de pulsos de GnRH y niveles bajos de LH y estradiol, características de la amenorrea hipotalámica<sup>(3)</sup>.

#### b. Acciones de los esteroides sexuales sobre el sistema nervioso central

Los estrógenos presentan propiedades proconvulsivante a través:

- a) Cambios neuronales estructurales: Aumento del número y densidad de las terminaciones sinápticas favoreciendo la transmisión glutamatérgica (efecto excitatorio).
- b) Efecto directo sobre la membrana neuronal, incrementando la actividad del receptor de glutamato (vía N-metil D aspartato). Esto resulta en una mayor tasa de disparos neuronales.
- c) Regulación de la plasticidad: Elevando el contenido de receptores NMDA en el espacio sináptico del extremo apical dendrítico de las neuronas del hipocampo.
- d) A través del receptor citológico intraneuronal (acción genómica) afectan la liberación y acción postsináptica de diferentes neurotransmisores y neuromoduladores. Por ejemplo; el estradiol puede disminuir la síntesis del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitor por reducción de la actividad del ácido glutámico descarboxilasa, e incrementar la neurotransmisión epileptógena muscarínica por incremento de la acetilcolina transferasa y de la acetilcolina<sup>(8)</sup>.

Estudios recientes demostraron efectos mixtos de los estrógenos, dependiendo si son administrados en dosis fisiológicas o suprafiológicas<sup>(2-9)</sup>. La acción anticonvulsivante se debería por la regulación del neuropéptido Y en el hipocampo. Este último es un poderoso péptido inhibitor de la excitabilidad neuronal a través de mecanismos que regulan la liberación de glutamato, calcio intracelular y los canales de voltaje dependiente de calcio<sup>(2)</sup>.

En cambio, la progesterona es anticonvulsivante a través de su receptor y/o por su metabolización a un neuroesteroide denominado alopregnanolona, generando:

- a) Efecto inhibitorio a través del receptor de la membrana neuronal, potenciando la conducción de cloruro mediado por GABA<sub>A</sub>.
- b) Potencia la acción de adenosina (sustancia endógena con efecto inhibitorio).
- c) Disminuye la conductancia por el receptor de acetilcolina nicotínico.
- d) Por mecanismos genómicos controla la síntesis y liberación de varios neurotransmisores y neuromoduladores de origen neuronal que expresan receptores de progesterona.
- e) Desciende el número de receptores estrogénicos, antagonizando su acción.
- f) Efecto neuroprotector en las neuronas del hipocampo: deprime la descarga neuronal y disminuye los disparos epileptiformes espontáneos o inducidos<sup>(8)</sup>.
- g) Efectos pleiotrópicos sobre la inflamación, supervivencia y crecimiento celular: Inhibiendo la fosfolipasa A2, que en altas concentraciones induce neurodegeneración a través de la liberación de glutamato<sup>(10)</sup>.

### c. Neuroesteroides

Las neuronas y las células de la glia están equipadas para la producción de “novo” de hormonas esteroideas, denominados “Neuroesteroides”. Esto es región específica (córtex e hipocampo) e independiente de la secreción periférica. También incluye a los metabolitos de hormonas esteroideas periféricas localmente convertidos en el sistema nervioso central<sup>(2)</sup>. Entre los más extensamente estudiados se encuentran: la alopregnanolona, alotetrahydrodeoxicorticosterona y androstanediol, que actúan a través del receptor GABA-A (pentámero que conforma un canal de cloruro) a través de unión a sitios específicos, en el dominio transmembrana de la subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , diferentes al sitio de unión de las benzodiazepinas, barbitúricos y del GABA. Su activación conduce a la afluencia de iones de cloruro y a una hiperpolarización de la membrana, reduciendo la excitabilidad neuronal.

Por el contrario, algunos esteroides neuroactivos sulfatados (sulfato de pregnenolona y el sulfato de dehidroepiandrosterona) tienen actividad neuronal excitatoria, como antagonista no competitivo del receptor GABA<sup>(8-10)</sup>.

En las mujeres, los niveles de alopregnanolona se correlacionan con los niveles de progesterona durante el ciclo menstrual y el embarazo.

Herzog y colaboradores definieron la “*epilepsia catamenial*” como la aparición de convulsiones que fluctúa con el ciclo menstrual y lo han subcategorizado en tres tipos: C1 (perimenstrual), C2 (periovulación) y C3 (fase lútea inadecuada). De etiología incierta, afecta entre el 10 al 70 % de las mujeres epilépticas, especialmente con foco epileptiforme en el lóbulo temporal<sup>(11)</sup>. Se atribuye a las propiedades neuroactivas de los esteroides hormonales y a las variaciones cíclicas en sus niveles séricos durante el ciclo menstrual. Otros potenciales mecanismos incluyen: fluctuaciones en los niveles de drogas antiepilépticas y cambios en el balance de agua-electrolitos resultando en alteraciones en el umbral y exacerbación de las crisis<sup>(12)</sup>.

El diagnóstico se basa de acuerdo al número de crisis epilépticas en cada fase del ciclo menstrual, el cual es contado por al menos dos ciclos. El incremento o el doble de la frecuencia de crisis durante una fase en particular del ciclo pueden ser utilizados como criterio diagnóstico<sup>(11)</sup>.

### Disfunción reproductiva en hombres con epilepsia

Afecta a un 60 % de los hombres epilépticos e incluye trastornos en la función sexual y fertilidad<sup>(13)</sup>. El 90 % presentan disminución en el recuento de espermatozoides y anormalidades en la morfología y/o movilidad de los mismos<sup>(3)</sup>. Esta reducción está asociada con la localización del foco epileptiforme, el inicio antes de los 20 años de edad y la ausencia de antecedentes familiares<sup>(14)</sup>.

Entre las enfermedades endocrinas reproductivas, el hipogonadismo ocurre en un tercio de los hombres con epilepsia tímica. Puede ser hipogonadotrófico, hipergonadotrófico o asociado a hiperprolactinemia funcional.

### Fisiopatología

- a) *Estrés psicosocial*: Involucra la activación del eje hipotálamo hipófiso adrenal (HPA), con incremento en la liberación de la proopiomelanocortina, precursor de ACTH y endorfina, ambos inhibidores de la secreción de gonadotropinas y por ende, de testosterona. La ACTH incrementa la secreción de cortisol y las endorfinas incrementan la producción de dehidroepiandroste-

rona, ambos con propiedades alostéricas GABA negativo, reduciendo el umbral a las crisis.

- b) *Drogas antiepilépticas inductoras enzimáticas*: Pueden inhibir la síntesis gonadal de testosterona o incrementar su unión por estímulo en la síntesis de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Además, pueden elevar los niveles séricos de estradiol, como consecuencia del aumento de la actividad aromatasa. Aunque constituye solo el 1 % del total de los esteroides sexuales, el estradiol ejerce el cincuenta por ciento del “feedback” negativo en el eje hipotálamo-pituitario y por lo tanto, contribuiría al hipogonadismo.
- c) *Sistema témporo-límbico*: El desarrollo de focos epileptiformes en estas estructuras puede interrumpir la normal regulación hipotalámica sobre la secreción pituitaria y también alterar la secreción basal de dopamina, resultando en hipogonadismo e hiperprolactinemia<sup>(3)</sup>.

Las acciones de la testosterona sobre el sistema nervioso central son mixtos, según si es aromatizado a estradiol por acción de la aromatasa (que se expresa en el hipocampo y el neocórtex) con efectos neuroexcitatorios o si es metabolizado por la reductasa a dihidrotestosterona y posteriormente a  $3\alpha$  androstanediol (propiedades antiepilépticas)<sup>(10-15)</sup>.

#### EJE TIROTROPO

Varios trabajos demostraron que pueden existir alteraciones en las pruebas de función tiroidea con la utilización de algunas drogas antiepilépticas (carbamazepina, ácido valproico y Oxacarbazepina)<sup>(16-18)</sup>. Su mecanismo es desconocido, pero se propone la inhibición de la somatostatina, un potente inhibidor de la secreción de TSH a través de la vía del GABA, disminución de la globulina transportadora de hormonas tiroideas y reducción y de la actividad de la 5' deionidasa.

Cualquier beneficio en el inicio del tratamiento con hormonas tiroideas debe ser tenido en cuenta, por la posible exacerbación de crisis epilépticas<sup>(14)</sup>.

#### EJE PROLACTÍNICO

El mecanismo propuesto es la propagación de la actividad eléctrica epileptógena (generalmente del lóbulo temporal) sobre el eje hipotálamo-hipófisis causando la liberación de dicha hormona. Algunos autores proponen utilizar el dosaje de esta hormona en el período postictal para diferenciar entre epilepsia y crisis psicógenas. Sin embargo,

su interpretación debe ser cautelosa, ya que no siempre se detecta elevación después las crisis y el momento de la extracción de sangre es crítico<sup>(14)</sup>.

#### EJE SOMATOTROPO

Ni la epilepsia ni su tratamiento afectan el crecimiento o la talla final<sup>(19)</sup>. Si existe un riesgo elevado a desarrollar fracturas por caídas propias de la enfermedad o por acción de drogas (inductoras enzimáticas y ácido valproico) debido a un incremento del metabolismo de la vitamina D por inducción hepática, alteración en la absorción de calcio, reducción de hormonas sexuales, etc.<sup>(12-20)</sup>.

#### EJE CORTICOTROPO

Además del “feedback” negativo del cortisol, el eje HPA es regulado por diferentes regiones del cerebro y neurotransmisores. A su vez, la corticotropina es capaz de incrementar la excitabilidad en múltiples subregiones del hipocampo.

Entre los factores precipitantes de las crisis epilépticas, el estrés es uno de los más frecuentes. La susceptibilidad a las crisis, depende si es agudo o crónico<sup>(21)</sup>.

El estrés agudo reduce las mismas, por el desbalance entre los anticonvulsivantes (neuroesteroides) y los proconvulsivantes (cortisol y corticotropina), incrementándose la concentración de los primeros, que actuarían sobre el receptor GABA-A, elevando el umbral epileptogénico. En cambio, el estrés crónico o repetitivo incrementa la vulnerabilidad, involucrando alteraciones funcionales en la transmisión sináptica, disminución en la concentración de neuroesteroides, supresión de la neurogénesis e injuria neuronal en el hipocampo por incremento de la señalización glutaminérgica<sup>(10)</sup>.

#### CONCLUSIÓN

Esta revisión abre un nuevo capítulo en la endocrinología, ya que existe poco conocimiento sobre el impacto que acarrea la epilepsia en los distintos ejes hormonales y viceversa; cómo influyen la administración de hormonas en la frecuencia de crisis.

Siendo la epilepsia una enfermedad frecuente, surge como un grupo de riesgo para diversos trastornos hormonales que tienen diferentes impactos no solamente desde lo socioeconómico, sino también en lo personal que muchas veces no son tenidos en cuenta al momento de la consulta especializada.

Se debería evitar no relacionar la epilepsia desde el punto de vista fisiopatológico con patologías que son de consultas prácticamente diarias en endocrinología (por ejemplo: el síndrome de ovario poliquístico, irregularidad menstrual o reducción de la libido, etc.); además se deberían incorporar preguntas relacionadas con la salud sexual-reproductiva en la evaluación inicial y periódicamente en las siguientes visitas médicas en este tipo de pacientes. La historia además debe incluir datos sobre la medicación antiepiléptica, ya que el ajuste de estos últimos pueden apaciguar los efectos adversos observados con su uso.

Por otro lado, debemos ser cautelosos a la hora de interpretar determinado niveles séricos hormonales, sin perder nunca de vista el contexto general del paciente.

Existen aún mecanismos u acciones hormonales no del todo dilucidadas aunque son ineludibles las múltiples interacciones de esta enfermedad con el sistema neuroendocrino.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Chin JH.** The global fund for epilepsy: A proposal. *Neurology.* 80(8):754-755, 2013
2. **Veliskova J, DeSantis K.** Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Hormones and Behavior.* 63:267-277, 2013
3. **Herzog A.** Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure.* 17:101-110, 2008
4. **Vladimir V, Zheleznova E.** Chronology and evolution of temporal lobe epilepsy and endocrine reproductive dysfunction in women: Relationships to side of focus and catameniality. *Epilepsy Behav.* 11:185-191, 2007
5. **Klein P, Derje A, Pezzullo JC.** Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia.* 42(12):1584-9, 2001
6. **Harden CL, Koopel BS, Hezog AG, Nikolov Bg, Hauser WA.** Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology.* 61:451-5, 2003
7. **Harden C, Pennel P.** Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol;* 12:72-83, 2013
8. **Herzog A.** Catamenial Epilepsy: Definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure.* 17:151-159, 2008
9. **Mohammad N, Aakifa A, Fahad A, Al-Abbasi, Aftab A.** Female ovarian steroids in epilepsy. A cause or remedy. *Pharmacological Reports,* 65:802-812, 2013
10. **Reddy R.** Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience.* 115(7)1-20, 2013
11. **Reddy S.** Neuroendocrine aspect of catamenial epilepsy. *Hormones and Behavior.* 63: 254-266, 2013.
12. **Pack AM.** Implications of hormonal and Neuroendocrine changes associated with seizures and antiepileptic drugs: A clinical perspective. *Epilepsia,* 51(3):150-153, 2010
13. **Hellmis E.** Sexual problems in males with epilepsy- An interdisciplinary challenge. *Seizure.* 17:136-140, 2008.
14. **Pennel P.** Hormonal Aspects of Epilepsy. *Neurol Clin* 27:941-965, 2009
15. **Pack AM.** Implications of hormonal and Neuroendocrine changes associated with seizures and antiepileptic drugs: A clinical perspective. *Epilepsia,* 51(3):150-153, 2010
16. **Ijojärvi JIT, Turkka J, Pakarinen J, Kotila M, Rättyä J. and Myllylä VV.** Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine or valproate for epilepsy. *Epilepsia.* 42:930-934, 2001
17. **Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E. and Chiarelli F.** Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol.* 160:81-86, 2009
18. **Kim S, Chung H, Kim S, Kim H, Lim B, Chae J, Kim K, Hwang Y, Hwang H.** Subclinical Hypothyroidism during Valproic Acid Therapy in Children and Adolescents with Epilepsy. *Neuropediatrics.* 43:135-139, 2012
19. **Mikkonen K, Knip M, Pakarinen A, Lanning P, Isojärvi J y Vainionpää A.** Growth and Lipid Metabolism in Girls and Young Women with Epilepsy during Pubertal Maturation: *Epilepsia.* 46(7):1114-1120, 2005
20. **Pack A.** Bone health in people with epilepsy; Is it impaired and wath are the risk factors?. *Seizure.* 17:181-186, 2008
21. **Maguire J, Salpekar J.** Stress, Seizures and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Target for the treatment of Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 26(3):1-14, 2013