

CLASIFICACIÓN DE LA EPILEPSIA Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS: UNA TAREA PENDIENTE PARA LA MEDICINA VETERINARIA

Classification of Epilepsy and Epileptic Syndromes: a Pending Task for Veterinary Medicine

Pellegrino, F. C.^{1*}

¹Facultad de Ciencias Veterinarias, Area Anatomía. Universidad de Buenos Aires. Av. Chorroarín 280 (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

***Autor para correspondencia:** Fernando Pellegrino. Email: fernando.pellegrino2@gmail.com

Historial del artículo:

Recibido: 14 mayo 2015

Aceptado: 12 noviembre 2015

RESUMEN

En la actualidad no existe una terminología universalmente aceptada en epileptología veterinaria, motivo por el cual se suelen aplicar los conceptos emitidos por la Liga Internacional contra la Epilepsia. Clasificar los síndromes epilépticos es imprescindible para unificar criterios, agrupar los trastornos convulsivos, generar estadísticas, marcar tendencias generales y particulares, y comparar estudios epidemiológicos. En Medicina Humana, las clasificaciones vigentes se encuentran en una fase de reconsideración de los conceptos clásicos, y todavía no están instalados en la comunidad científica.

La gran dificultad de la Medicina Veterinaria radica en el diagnóstico. Los trastornos epilépticos de los perros y gatos son similares a los de los humanos, y es posible que se puedan aplicar los mismos criterios de clasificación. Para lograrlo se debe elaborar una detallada descripción de las crisis epilépticas, realizada por neurólogos expertos, y un entrenamiento adicional de los veterinarios no especialistas que facilite un diagnóstico exacto. También es imprescindible la disponibilidad de herramientas diagnósticas adecuadas, como el electroencefalograma o las imágenes sofisticadas, que permitan la diferenciación entre crisis epilépticas y no epilépticas y el reconocimiento de patologías estructurales. No es una tarea sencilla, y elaborar una clasificación adecuada puede resultar un trabajo arduo que implica necesariamente un trabajo multicéntrico y consensuado. Pero es imprescindible trabajar en ello para poder unificar criterios y poder comparar experiencias.

Palabras clave: Epilepsia; Síndromes Epilépticos; Clasificación; Medicina Veterinaria.

ABSTRACT

At present there is no universally accepted terminology veterinary epileptology, why usually apply the concepts issued by the International League Against Epilepsy. Classify epileptic syndromes is essential to unify criteria, grouped seizure disorders, generate statistics, mark general and particular trends and compare epidemiological studies. In Human Medicine, current classifications are in phase of reconsideration of the classical concepts, and still are not installed in the scientific community.

The great difficulty of Veterinary Medicine lies in the diagnosis. Epileptic disorders in dogs and cats are similar to those of humans, and it may be possible to apply the same classification criteria. To achieve this, should develop a detailed description of the epileptic seizures carried out by expert neurologists, and additional training of non-specialists veterinary to provide an accurate diagnosis. It is also imperative to have adequate diagnosis tools, as electroencephalogram or sophisticated images, that allow differentiation between epileptic and non-epileptic seizures and recognition of structural pathologies. It is not a simple task, and develop an appropriate classification can be a hard work, which necessarily implies a multicenter and consensual work. But is essential to unify criteria and to compare experiences.

Keywords: Epilepsy; Epileptic Syndromes; Classification; Veterinary Medicine.

1. INTRODUCCIÓN

La clasificación es un aspecto importante en la mayoría de las ciencias, y esto ha llevado al desarrollo de principios taxonómicos similares en diversos campos (Sokal 1974). Clasificar enfermedades consiste en definir un sistema de categorías a las que asignar las entidades mórbidas de acuerdo con criterios establecidos (Gersenovic 1995). El establecimiento de una clasificación de las enfermedades de uso universal es un paso esencial para promover el intercambio de ideas y el avance científico en cualquier campo de la medicina. Una buena clasificación debería ser fiable, reproducible, mutuamente excluyente, capaz de incluir todas las entidades, lógica y clínicamente útil (Martin y Marsh 1997).

La clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos es imprescindible porque establece un marco teórico en el que están incluidas todas las patologías que provocan crisis cerebrales y permite unificar criterios, agrupar los trastornos convulsivos, generar estadísticas, marcar tendencias generales y particulares, y comparar estudios epidemiológicos (Pellegrino *et al.* 2011b). Es la base para poder llevar a cabo los imprescindibles estudios aleatorizados

que permiten avanzar tanto en los conocimientos como en las medidas que se pueden emplear para buscar soluciones a este tipo de trastornos (Casas-Fernández 2012).

En la actualidad no existe una terminología universalmente aceptada en epileptología veterinaria (Pakozdy *et al.* 2014), motivo por el cual se suelen aplicar los conceptos emitidos por la Liga Internacional contra la Epilepsia (de su sigla en inglés, ILAE) (Podell 2013; Pakozdy *et al.* 2014). La terminología es dinámica y está en permanente proceso de reformulación, por lo que es regularmente actualizada.

El individuo que padece epilepsia puede ser clasificado en base a dos criterios: a) La clasificación de las crisis epilépticas, basada en considerar cada crisis individual como el acontecimiento primordial; b) La clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos, en la que se tiene en cuenta la crisis dentro de un contexto más global, que incluye la etiología (Avanzini 2003; Berg y Blackstone 2003, 2006; Commission on Classification and Terminology, ILAE 1989).

Sin embargo, la tarea de ordenar los trastornos epilépticos no es sencilla. En Medicina Humana, las clasificaciones que ordenan tanto las crisis epilépticas como los síndromes epilép-

ticos son sometidas a una permanente revisión y en la actualidad se encuentran en una fase de reconsideración de los conceptos clásicos, intensamente arraigados en la práctica epileptológica diaria, dando entrada a otros conceptos nuevos que intentan sustituirlos, sin que se haya logrado una aceptación unánime de estos últimos y se considere la conveniencia de no eliminar radicalmente lo antiguo (Casas-Fernández 2012; Gómez-Alonso y Bellas-Lamas 2011; Guerrini 2010).

2. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y EPILEPSIAS: BREVE RESEÑA HISTÓRICA

A partir del inicio de la segunda mitad del siglo 20 Gastaut (1964, 1970) elaboró las primeras clasificaciones con un enfoque predominantemente clínico, estableciendo una diferenciación neta entre las epilepsias parciales (luego llamadas focales) y las generalizadas, sentando las bases de las clasificaciones posteriores.

En 1981, en la reunión de la ILAE celebrada en Kioto (Commission on Classification and Terminology, ILAE 1981) surgió la primera clasificación de las crisis epilépticas originada a partir de un consenso internacional, basada en la conjunción de criterios clínicos, electroencefalográficos y del sustrato anatómico.

En 1989, en la reunión de Nueva Delhi, la ILAE elaboró una nueva clasificación (Commission on Classification and Terminology, ILAE 1989) de las epilepsias y los síndromes epilépticos, distinguiendo 3 categorías etiológicas (idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas).

En 1998 se publica la propuesta de una nueva clasificación de las crisis (Lüders *et al.* 1998), basada exclusivamente en sus características semiológicas, independientemente de los hallazgos electroencefalográficos y de la patología subyacente, que permite describir su evolución clínica. Este fue el intento más firme de rectificar conceptualmente la clasificación

vigente y, si bien no logró influir en la práctica clínica diaria epileptológica, dejó algunos conceptos útiles, especialmente la definición localizadora de las diferentes auras (Casas-Fernández 2012).

Las clasificaciones iniciales de la ILAE fueron sometidas a una crítica constructiva casi desde su aparición, y varios epileptólogos solicitaron su reevaluación (Engel 1998, 2001, 2006a, 2006b; Everit y Sander 1999, Fischer 2005; Loddenkemper *et al.* 2005). De esta forma, durante el XXVIII Congreso Internacional de la ILAE de 2009 en Budapest se consideró la existencia de 2 grandes grupos de síndromes epilépticos, los de origen genético (poligénico) y los que tienen un pobre componente genético. En el primero de ellos se introdujo un apartado que comprende las canalopatías, una etiología de inusitada importancia dentro de los actuales conceptos etiopatogénicos de la enfermedad epiléptica (Congreso Internacional de la ILAE de 2009). Todas estas publicaciones y reflexiones condicionaron que la ILAE buscara una reordenación conceptual. De este modo surgió el trabajo liderado por Berg (2010), en representación de la Comisión de Clasificación y Terminología, artículo que suscitó múltiples comentarios, alguna polémica y críticas diversas (Ferrie 2010; Gómez-Alonso y Bellas-Lamas 2011; Guerrini 2010).

La propuesta de Berg generó diferentes vertientes de opinión dando lugar a que, casi de inmediato, se elaborara otra clasificación alternativa que reintrodujo conceptos y términos que se habían intentado eliminar (Shorvon 2011). Todas estas posturas resultaron en definitiva en un aumento de la confusión, e invitaron a seguir empleando la clasificación tradicional de 1989, complementada con las modificaciones conceptuales sugeridas por Engel en los años 2001 y 2006 (Casas-Fernández 2012). Ante tan amplia crítica, la propia presidenta de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE (Berg y Cross 2010; Berg 2011; Berg y Scheffer 2011) explicó que el trabajo

elaborado en el año 2010 no es un producto terminado, aunque insistió en la importancia de abandonar las estructuras de la clasificación de 1989 que se han estado empleando hasta ahora para sustituirlas por este nuevo enfoque multi-dimensional.

Esta breve reseña histórica demuestra las dificultades que plantea una clasificación consensuada de los trastornos epilépticos, dificultades que, paradójicamente, se incrementan a medida que avanzan los conocimientos.

A continuación se analizarán las últimas clasificaciones de Epilepsias y Síndromes Epilépticos elaboradas por la ILAE, y la forma en que la Medicina Veterinaria puede adaptarse a ellas en base al estado actual del conocimiento.

3. CLASIFICACIÓN DE EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS (ILAE, 1989)

En 1989 la ILAE elaboró una clasificación (Commission on Classification and Terminology, ILAE 1989), dirigida específicamente a las Epilepsias y Síndromes Epilépticos, estableciendo su etiología en tres categorías distintivas: idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas. Las *epilepsias idiopáticas* hacen referencia a un origen genético o posiblemente genético, aunque el desarrollo de la genética y su aplicación en la epilepsia se encontraban en aquellos años en sus inicios; por este motivo estas epilepsias constituyen un grupo con una definición muy imprecisa. Las *epilepsias sintomáticas* reflejan la existencia de una epilepsia secundaria a una causa demostrable. Este grupo fue incrementándose en volumen con el transcurso del tiempo en forma directamente proporcional al espectacular desarrollo de las diferentes metodologías de diagnóstico complementario y, muy especialmente de las neuroimágenes. Finalmente, las *epilepsias criptogénicas*, denominación que etimológicamente procede del griego y que significa oculto, engloban aquellas epilepsias de las

que se sospecha fuertemente su origen sintomático, pero no es posible identificar la causa.

Para cada uno de los grupos etiológicos se aplicó además el principio de las clasificaciones anteriores (Gastaut 1964, 1970; Commission on Classification and Terminology, ILAE 1981) en las que se reconocía una relación a la localización, considerando la existencia de epilepsias focales y generalizadas. Estas herramientas han sustentado hasta la actualidad el diagnóstico, tratamiento y control evolutivo de las epilepsias. Sin embargo, la comunidad epileptológica internacional realizó de forma permanente una crítica constructiva de estas clasificaciones buscando una actualización más acorde con los nuevos conocimientos etiopatogénicos (Casas-Fernández 2012).

4. CLASIFICACIÓN DE EPILEPSIAS (ILAE, 2010)

Con el paso de los años se reconoció la necesidad de actualizar la clasificación de 1989 y de corregir algunos defectos con la incorporación de nuevas enfermedades y síndromes, reconocidos después de su elaboración. Esta responsabilidad fue delegada en la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, la que después de numerosas reuniones y de la publicación de documentos preliminares a lo largo de las dos últimas décadas, presentó en el año 2010 sus nuevas propuestas de clasificación, tanto de las crisis epilépticas como de las epilepsias (Berg *et al.* 2010). En base a los avances en biología molecular, la ILAE actualizó su terminología en relación a la etiología de las epilepsias, agrupándolas en 3 categorías: (1) *genética*, indicando que el signo clínico primario son las convulsiones, ocasionadas directamente por un defecto genético. El reconocimiento de su base genética debe provenir de estudios genéticos moleculares o de estudios familiares apropiadamente diseñados; (2) *estructural/metabólica*, indicando que otra condición distinta, como por ejemplo

una infección o un traumatismo, puede incrementar el riesgo de desarrollar epilepsia. Se incluyen dentro de este grupo las epilepsias debidas a enfermedades genéticas en las que hay un trastorno estructural interpuesto entre el defecto genético y la epilepsia; y (3) *de causa desconocida*, indicando que el mecanismo subyacente es aún ignorado y podría resultar de un trastorno genético o de otro trastorno no descrito todavía (Berg *et al.* 2010).

Además de las consideraciones etiológicas, la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE creó un nuevo criterio taxonómico para organizar las epilepsias, según su grado de especificidad. De acuerdo a este criterio, el grupo más específico lo constituyen los *Síndromes Electroclínicos*, que son trastornos específicos, identificables en base a la edad de inicio, las alteraciones electroencefalográficas (EEG), el tipo de crisis y otras características que permiten un diagnóstico específico. La mayoría de estos síndromes tiene un componente genético determinante. Las *Constelaciones Distintivas* son trastornos que reúnen características clínicas suficientes como para permitir un diagnóstico relativamente específico. Suelen asociarse a lesiones específicas que los hacen fácilmente reconocibles. Un ejemplo paradigmático de este grupo sería la epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo de los humanos. Las *Epilepsias de Causa Estructural-Metabólica* son secundarias a una lesión estructural o metabólica pero carecen de un patrón electroclínico característico. Finalmente, el grupo de las *Epilepsias de Causa Desconocida*, antiguamente denominadas criptogénicas, sería el de menor especificidad sindrómica, y la comisión estima que en él estarían incluidas una tercera parte o más de todas las epilepsias de los humanos (Berg *et al.* 2010).

Esta clasificación, como se ha visto, fue y sigue siendo motivo de grandes controversias en Medicina Humana, y aun no está impuesta en forma definitiva (Ferrie 2010; Gómez-Alonso y Bellas-Lamas 2011; Guerrini 2010).

5. ¿ES POSIBLE ELABORAR UNA CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS EN MEDICINA VETERINARIA?

Para lograr una aproximación a las clasificaciones vigentes en Medicina Humana es imprescindible definir lo más ajustadamente posible el diagnóstico de los trastornos epilépticos de los perros y de los gatos en 3 niveles sucesivos: a) el diagnóstico de las crisis; b) el diagnóstico diferencial; c) el diagnóstico etiológico (Pellegrino 2014c).

En el primer nivel es preciso establecer un correcto diagnóstico neuroanatómico, reconociendo que el signo clínico que presenta el paciente es, realmente, una crisis epiléptica. Incluye la diferenciación entre las crisis epilépticas y las no epilépticas, que en ocasiones pueden ser muy similares y confundir el diagnóstico. En el segundo nivel se debe elaborar un listado de los posibles trastornos que pueden causar el problema, realizado en base a un exhaustivo examen físico y neurológico. Finalmente, en el tercer nivel se intenta establecer la etiología del trastorno convulsivo, que solamente es posible en base a la disponibilidad de métodos complementarios adecuados, que incluyen la electroencefalografía (EEG), las imágenes sofisticadas (Resonancia Magnética o Tomografía Computada) y las pruebas genéticas (Pakozdy *et al.* 2014; Potschka *et al.* 2013).

5.1. Diagnóstico neuroanatómico: reconocimiento de las crisis epilépticas

La EI en los perros ha sido considerada tradicionalmente como una entidad homogénea, que afecta a razas puras o a mestizos de razas puras mediante un patrón de herencia poligénica, y que resulta en convulsiones TCG. Sin embargo, la EI clásica probablemente incluya una variedad de síndromes y enfermedades que pueden variar entre diferentes razas de perros e inclusive entre líneas distintas de una misma raza

(Berendt y Gram 1999; Ekenstedt *et al.* 2012; Patterson *et al.* 2003, 2005; Pellegrino 2015).

De acuerdo a las descripciones tradicionales la EI es, en el 80-90% de los casos, generalizada (Bollinger-Schmitz y Kline 2000) y simétrica desde el comienzo (Center 1986; Schwartz-Porsche 1994; Jaggy y Bernardini 1998). En un estudio, el 77% de los perros presentó convulsiones TCG como única manifestación clínica de su trastorno epiléptico (Pellegrino *et al.* 2011a). Se ha comunicado que las convulsiones TCG con pérdida de la conciencia son recurrentes en los perros y caracterizan a la EI en esta especie (Knowles 1998; Bollinger-Schmitz y Kline, 2000). No hay mayor discusión en cuanto a que los signos clínicos más frecuentes en los perros epilépticos son las convulsiones TCG (Heynold *et al.* 1997; Jaggy y Bernardini 1998; Berendt y Gram 1999; Thomas 2000). Es probable que este hecho se deba a que es el tipo de crisis cerebral más fácilmente identificable, tanto por los propietarios como por los veterinarios (Bagley 2005).

No obstante, algunos perros con EI pueden presentar otro tipo de patrón de crisis. De acuerdo a nuestra experiencia el 7% de los perros epilépticos presentan crisis sicomotoras como única manifestación clínica de su trastorno epiléptico, y otro 7% presenta solamente crisis parciales simples (Pellegrino *et al.* 2011a). Existe cierta controversia en la comunidad científica respecto a la presencia de crisis parciales y su asociación con un trastorno adquirido (epilepsia sintomática). Algunos autores sostienen que las crisis parciales son fuertes indicadores de un trastorno cerebral estructural subyacente (Berendt y Gram 1999; Knowles 1998), mientras otros creemos que pueden tener una base heredable y que pueden ser consideradas como uno de los signos clínicos de la EI (Podell 1996; Pellegrino 1999, 2003, 2011a; Thomas 2000).

En un trabajo se comunicó que más del 25% de los perros con EI presentaban con-

vulsiones generalizadas o parciales sin pérdida de la conciencia (Jaggy y Bernardini 1998). En el mismo y en otros trabajos (Pellegrino y Etchepareborda 1996, 1998; Pellegrino 1999, 2003, 2011a) se comunicaron anomalías focales en el EEG asociadas a la presencia de crisis parciales simples y complejas en perros con EI. Otro estudio (Berendt y Gram 1999) comunicó que el 65% de los perros epilépticos comenzaban la convulsión con signos focales, mientras que el 32% lo hacía en forma primariamente generalizada. Se han descrito además crisis parciales simples con signos autonómicos como vómitos, diarreas o dolor abdominal aparente (Thomas 2000), salivación, piloerección, taquipnea y taquicardia (Pellegrino 1999), y crisis parciales complejas (sicomotoras) que incluyen comportamientos extraños como agresión o miedo (Dodman *et al.* 1996; Pellegrino y Etchepareborda 1996, 1998; Pellegrino 1998, 1999, 2003, 2011a; Thomas 2000). En nuestra experiencia hemos observado perros con crisis parciales simples y complejas con generalización secundaria; también hemos observado una pequeña cantidad de animales con trastornos de comportamiento asociados al período periconvulsivo pre o posictal, signos autonómicos como vómitos, y 4 animales con episodios de automutilación, siendo en uno de ellos la única manifestación clínica del trastorno epiléptico (Pellegrino *et al.* 2011a). Por estos motivos, coincidimos con otros autores (Jaggy y Bernardini 1998) en cuanto a que debe considerarse que la fisiopatología de la EI no es uniforme y que puede haber diferentes expresiones fenotípicas. Aunque las convulsiones TCG son, sin duda, el principal signo clínico en los perros con EI, la presencia de crisis parciales no debe excluir el diagnóstico de este trastorno. Sin embargo, es particularmente difícil saber qué tan frecuentemente ocurren en perros las crisis parciales, porque el signo inicial puede pasar fácilmente desapercibido (Ekenstedt *et al.* 2012).

En los gatos, las crisis parciales son las manifestaciones clínicas características de epilepsia y, particularmente, las crisis parciales complejas (con signos discognitivos), que pueden ser fácilmente confundidas con trastornos del comportamiento (Pellegrino 2002; Quesnel *et al.* 1997).

Además de la dificultad que puede representar el reconocimiento de las crisis epilépticas parciales como uno de los signos clínicos de EI, se debe considerar que existen patologías no convulsivas, ni siquiera de origen cerebral, que simulan crisis epilépticas y que pueden confundir el diagnóstico neuroanatómico. Tal es el caso de la mioclonía familiar refleja del Labrador Retriever, el síndrome de hipertonicidad del Scottish Terrier, el síndrome de hipertonicidad del Cavalier King Charles Spaniel, el síndrome de calambres epileptoides canino, o el síndrome idiopático de balanceo de cabeza (mioclonía repetitiva postural), por citar algunos ejemplos (Pellegrino 2014b). En estos casos el EEG sería de suma utilidad para facilitar el procedimiento diagnóstico (Packer *et al.* 2015; Potschka *et al.* 2013; Pakozdy *et al.* 2014).

La caracterización de las crisis es de máxima importancia para realizar una buena clasificación. Sin embargo, la información provista por los propietarios, frecuentemente cargada de inconsistencias, imposibilita una clasificación universal adecuada de las crisis epilépticas en categorías apropiadas (Ekenstedt *et al.* 2012; Pellegrino 2015). Sumado a esto, la falta de entrenamiento en el reconocimiento de las crisis por parte de los veterinarios no especializados es otro factor que impide un correcto diagnóstico de epilepsia. En un estudio reciente se investigó el nivel de acuerdo, estimado por el índice kappa, entre veterinarios especialistas y no especialistas en la descripción y clasificación de eventos paroxísticos mostrados en videos, sin conocer el resultado de ningún estudio diagnóstico. El nivel de acuerdo para el reconocimiento de

crisis epilépticas fue bajo (kappa: 0,44), con valores más altos para las convulsiones TCG (kappa: 0,60), y más bajos para las crisis focales (kappa: 0,30) (Packer *et al.* 2015).

5.2. Diagnóstico diferencial

Una vez identificadas las crisis epilépticas como el signo clínico principal, el siguiente paso es la elaboración un listado de posibles trastornos que pueden causarlas. En la actualidad el diagnóstico de la EI clásica sólo puede establecerse en base a la exclusión de todos los posibles factores etiológicos, mediante la aplicación del mnemónico VITAMIN D (vascular-infeccioso-traumatismo-autoinmune-metabólico-heredado-neoplasia-drogas) como se ha descrito en varios trabajos (Berendt y Gram 1995; Jurina *et al.* 2013; Pakozdy *et al.* 2014; Podell *et al.* 1995; Thomas 2010; Pellegrino *et al.* 2011; Pellegrino 2014c), y a la utilización de los métodos de diagnóstico complementario disponibles para cada situación.

La electroencefalografía (EEG) es el registro de la actividad eléctrica generada por las neuronas cerebrales. La actividad eléctrica se define en base a las bandas de frecuencia, que incluye todo el espectro de ritmos originados en el cerebro. Determinados patrones de ondas, incluyendo puntas y ondas agudas, son indicativos de epilepsia. El EEG es vital para el diagnóstico y la clasificación de las EI en humanos, y además permite la categorización de los síndromes convulsivos. Está bien documentado que el EEG obtenido en perros normales y epilépticos es similar al de los humanos (Berendt *et al.* 1999; Jeserevics *et al.* 2007; Pellegrino y Sica 2004). Sin embargo, no se utiliza de manera rutinaria. La electroencefalografía está restringida a las universidades y a algunas clínicas especializadas que poseen el equipamiento y la experiencia como para llevarla a cabo. Un EEG adecuado requiere que el paciente esté quieto por un tiempo de al menos 30 minutos e, idealmente, dormido en una porción del registro, lo

que es difícil de conseguir en perros. La sedación o la anestesia, que se utiliza como método de restricción en esta especie, en muchos casos afectan sustancialmente el EEG. Por desgracia no existe en la actualidad una metodología uniforme y estandarizada para adquirir el trazado EEG (Pellegrino 2014d), aunque existen propuestas al respecto (Pellegrino y Sica 2004). La ausencia de patrones dificulta la clasificación de los síndromes epilépticos caninos en forma tan precisa como en los humanos. Adicionalmente, otro factor que limita la utilidad del EEG es su rendimiento diagnóstico. Se ha comunicado que el hallazgo de descargas paroxísticas interictales se verifica entre el 20 y el 86% de los perros con EI (Holliday *et al.* 1970; Jaggy y Bernardini 1998; Berendt *et al.* 1999; Jeserevics *et al.* 2007; Pellegrino y Vidal Figueredo 2003). La gran variabilidad de estas comunicaciones probablemente obedezca a la ausencia de un protocolo de trabajo estandarizado. En nuestra experiencia, un único estudio EEG es capaz de detectar alteraciones paroxísticas interictales en el 33 % de los perros con EI (Pellegrino y Vidal Figueredo 2003).

Recientemente (2010) se ha descrito la realización de un video EEG a largo plazo para un solo perro (Poma *et al.* 2010). Se utilizó sedación para colocar los electrodos y, una vez despierto, se obtuvieron 5 horas de video EEG. Esta técnica permitió un diagnóstico firme de crisis de ausencias con características mioclónicas, y permitió establecer una comparación directa con las ausencias mioclónicas de los humanos. El uso de esta metodología en los perros podría optimizar la capacidad de clasificar fenotípicamente a los perros afectados (Ekenstedt *et al.* 2012; Pellegrino 2015).

Con respecto a la utilización de equipos diagnósticos sofisticados, es crítica la disponibilidad y las características técnicas de los equipos. Por citar un ejemplo, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (República Argentina) con una población estimada de 500.000 perros y 270.000 gatos (año 2007) contamos con un solo

equipo disponible para realizar Imágenes por Resonancia Magnética (IRM), con una intensidad de campo de 0,23 tesla. Por otra parte, si bien la utilización de IRM es fundamental para optimizar el procedimiento diagnóstico, no permite alcanzar este objetivo en la totalidad de los casos. En un trabajo que estimó la sensibilidad, la especificidad y la coincidencia entre expertos para el diagnóstico por IRM (Wolff *et al.* 2012), sobre un total de 231 informes de animales con lesiones confirmadas por histopatología, 39 de ellos (17%) fueron erróneamente clasificados, de los cuales 13 (6%) fueron informados como normales. De acuerdo a este trabajo, la IRM demostró una sensibilidad del 94,4% y una especificidad del 95,5% para diferenciar EI de enfermedades estructurales. La coincidencia entre expertos fue calificada de buena a muy buena para la detección de lesiones. La intensidad de campo del equipo utilizado en este trabajo fue de 1 tesla.

5.3. Diagnóstico etiológico

La sumatoria de todos los factores enumerados impide, en muchas ocasiones, alcanzar un diagnóstico etiológico. Es necesario enfatizar que la carencia de entrenamiento y de un equipamiento de diagnóstico adecuado probablemente resulte en un sobrediagnóstico de Epilepsias de Causa Desconocida (ECD) (Packer *et al.* 2015; Potschka *et al.* 2013), como ha sido demostrado en trabajos previos (Berendt y Gram 1999). Por este motivo, es crucial que los estudios clínicos sean realizados por especialistas, y que los métodos de diagnóstico complementario como el EEG e IRM sean utilizados para determinar estrictos criterios de inclusión y de exclusión (Packer *et al.* 2015; Potschka *et al.* 2013; Whale *et al.* 2014). En un estudio en perros convulsivos se diagnosticó EI en el 75% de los casos, sintomática en el 17%, y reactiva, con crisis no epilépticas, en el 7% (Arrol *et al.* 2012). En el mismo estudio, 2 de 136 perros fueron clasifi-

cados como probables epilépticos sintomáticos en base a los hallazgos clínicos interictales, a pesar que los estudios complementarios resultaron normales. Otro trabajo realizado en gatos en los que se empleó IRM y/o exámenes post mortem como estrictos criterios de inclusión, determinó la presencia de ECD en el 22% de los individuos examinados (Wahle *et al.* 2014), contra porcentajes mucho más altos (25 al 66%) comunicados en otros trabajos donde la utilización de imágenes sofisticadas fue más limitada (Barnes *et al.* 2004; Pakozdy *et al.* 2010; Rusbridge 2005; Schriebl *et al.* 2008; Schwartz-Porsche y Kaiser 1989).

Todos estos estudios confirman que la práctica común de los veterinarios no especializados para sospechar EI está sesgada por la existencia de subgrupos relevantes de animales que pueden presentar lesiones cerebrales, o que presentan crisis no epilépticas que aumentan considerablemente el diagnóstico erróneo de la ECD.

En relación al conocimiento actual de los aspectos genéticos de la EI clásica en los perros y gatos, desgraciadamente dista mucho del alcanzado en Medicina Humana. Algunas particularidades propias de la Medicina Veterinaria, que van desde la accesibilidad al animal, la subjetividad de los signos clínicos referidos por el propietario o el costo económico y/o la disponibilidad de algunas pruebas diagnósticas específicas están en la base de la limitación del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de ésta y otras patologías (Ekenstedt *et al.* 2012). Estos son potenciales factores de confusión que deben considerarse.

Los problemas comienzan en el primer nivel de diagnóstico, con el reconocimiento del signo clínico. Diferencias sutiles en la presentación de las crisis pueden representar en realidad diferentes causalidades genéticas subyacentes, y si son inadvertidamente mal agrupadas podrían evitar la identificación de los genes asociados. Por supuesto que se puede mejorar la precisión de la descripción de los

fenotipos convulsivos caninos para clasificarlos en síndromes epilépticos más ajustados. El desarrollo de definiciones de casos estandarizados se vería significativamente favorecido si a los individuos epilépticos se les realizara en forma rutinaria un EEG. También debe hacerse un seguimiento exhaustivo a los animales no afectados, e idealmente también se les debería realizar un EEG para incluirlos en estudios genéticos como controles para la EI (Ekenstedt *et al.* 2012; Pellegrino 2015).

Las posibles bases genéticas o hereditarias familiares se han investigado en muchas razas con una alta prevalencia de EI, como el Beagle (Bielfelt *et al.* 1971), Pastor Alemán (Falco *et al.* 1974), Pastor Belga (Famula *et al.* 1997; Famula y Oberbauer 2000; Oberbauer *et al.* 2003, 2010; Berendt *et al.* 2009), Boyero de Berna (Kathmann *et al.* 1999), Border Collie (Hulsmeyer *et al.* 2010), Dálmata (Licht *et al.* 2002), Springer Spaniel inglés (Patterson *et al.* 2005), Golden Retriever (Srenk *et al.* 1994), Irish Wolfhound (Casal *et al.* 2006), Keeshond (Wallace 1975; Hall y Wallace 1996), Labrador (Jaggy *et al.* 1998; Berendt *et al.* 2002), Caniche estándar (Licht *et al.* 2002, 2007) y Vizsla (Patterson *et al.* 2003). Los estudios se han hecho en base a la descripción del fenotipo clínico y el examen del pedigrí. Estas publicaciones han sugerido posibles modos de herencia de la EI, pero las bases moleculares permanecen desconocidas en la actualidad (Ekenstedt *et al.* 2012).

A pesar de estas asociaciones es probable que en la mayoría de las EI de los pacientes veterinarios, al igual que ocurre en los humanos, se encuentren involucrados mecanismos poligénicos o multifactoriales muy difíciles de identificar. Las complicaciones surgen por el hecho que algunas mutaciones individuales tienen la potencialidad de producir múltiples tipos de convulsiones, fenómeno conocido como *expresividad variable* y, por otra parte, 2 mutaciones genéticas totalmente separadas pueden tener la habilidad de producir el mismo

fenotipo, lo que se conoce como *heterogeneidad de locus* (Ekenstedt *et al.* 2012).

No obstante, los avances en técnicas moleculares y en la secuenciación del genoma canino han permitido el esclarecimiento de algunas relaciones genéticas en patologías específicas.

El Lagotto Romagnolo es el primer modelo de EG canina publicado. En esta raza se describió una Epilepsia Benigna Juvenil Familiar recesiva –EJF– (Jokinen *et al.* 2007; Seppala *et al.* 2011), que comienza entre las 5 y las 9 semanas de vida y remite típicamente a los 4 meses de edad. La causa genética de este síndrome ha sido identificada como una mutación de sentido erróneo en *LG12*, un ortólogo del gen humano *LG11*, responsable de la Epilepsia Autosómica Dominante Lateral del Lóbulo Temporal (de su sigla en inglés, ADL-TE) (Seppala *et al.* 2011). Las proteínas *LG11* y *LG12* interactúan con una subfamilia de la familia de proteínas de membrana ADAM (metaloproteinasas y desintegrinas) (Fukata *et al.* 2006; Sagane *et al.* 2008), fortaleciendo y estabilizando las sinapsis que contienen este tipo de receptores en la fase de construcción de la red neuronal primaria del desarrollo cerebral posnatal (Fukata *et al.* 2006, 2010; Zhou *et al.* 2009).

En perros epilépticos de raza Pastor Belga se realizó un estudio multicéntrico (Finlandia, Dinamarca y USA) que incluyó, además del estudio genético, la caracterización clínica y electroencefalográfica. Se detectó una fuerte asociación en CFA37, definiendo una región que contiene nuevos genes candidatos para la EI (Seppala *et al.* 2012). La región asociada a CFA37 contiene 12 genes, de los cuales solo 2, *ADAM23* Y *KLF7*, tienen funciones en los sistemas neuronales. El análisis de secuencia de *KLFT* no reveló ninguna variante en la codificación. En cambio, el estudio de los exones de *ADAM23* reveló un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) no sinónimo (es decir, una variación en la secuencia de ADN que afecta una sola base y que modifica la cadena de aa que

produce) en el exón 12, que predice una mutación de sentido erróneo G1203A, causando un cambio de aminoácidos R387H. Se calculó que la homocigosis para el alelo A incrementa 7,4 veces el riesgo de presentar EI (Seppala *et al.* 2012). Los resultados de este estudio sugieren que la variación observada no es causativa, sino un polimorfismo que probablemente se encuentre muy cercano a la mutación predisponente real (Seppala *et al.* 2012).

Otras mutaciones genéticas descritas hasta el momento para las epilepsias de los perros incluyen las responsables de las Epilepsias Mioclónicas Progresivas (EMPs), un grupo de epilepsias de tipo estructural/metabólico. Las investigaciones en varias razas de perros con EMPs hereditarias han tenido un gran éxito, y han podido establecer el origen de las mutaciones en los genes ortólogos que producen trastornos similares en los humanos (Ekenstedt *et al.* 2012). En el año 2005 fue publicada la mutación causante de la EMP autosómica recesiva conocida como enfermedad de Lafora (EMP2) en Dachshund miniatura pelo de alambre (Lohi *et al.* 2005). Otro grupo de EMPs hereditarias son producidas por Lipofuscinosis Ceroides Neuronales (LCNs), un conjunto de enfermedades de almacenamiento lisosomal. Las LCNs se observan en pacientes humanos, así como también en muchas razas de perros, y sus mutaciones han sido descritas para 8 LCNs caninas (Abitbol *et al.* 2010; Awano *et al.* 2006a,b; Farias *et al.* 2011; Katz *et al.* 2005, 2011; Melville *et al.* 2005; Sanders *et al.* 2010). Seis de esos genes (*PPT1*, *TPP1* o *CLN2*, *CLN5*, *CLN6*, *CLN8*, y *CTSD*) también se describieron en humanos, mientras que los otros 2 (*ARSG* y *ATP13A2*) han sido establecidos como excelentes candidatos para LCNs humanas sin resolver (Ekenstedt *et al.* 2012).

En los gatos la EG no ha sido reconocida todavía (Wahle *et al.* 2014). Solamente existe un trabajo que sugiere una presunta base genética en individuos de una colonia de cría experimental (Kuwabara *et al.* 2010).

Todos estos hallazgos marcan el camino para futuras investigaciones, y abren un promisorio panorama hacia un conocimiento más profundo de la epilepsia, especialmente en los perros, pero su aplicación clínica todavía es sumamente limitada.

6. ¿PODEMOS APLICAR LAS CLASIFICACIONES ILAE EN MEDICINA VETERINARIA?

La clasificación de las Epilepsias y de los Síndromes Epilépticos realizada en el año 1989 (Commission on Classification and Terminology, ILAE 1989) fue ampliamente reconocida y aplicada por la comunidad científica en una multitud de estudios clínicos y epidemiológicos, no sólo en Medicina Humana sino también en Medicina Veterinaria (Berendt y Gram 1999; Fischer y Hülsmeier 2013; Jokinen *et al.* 2007; Pakozdy *et al.* 2014; Pellegrino *et al.* 2011a; Pellegrino 2003, 2014, 2015; Podell *et al.* 1995; Thomas 2010). Desde el punto de vista etiológico, de esta clasificación surge claramente que la epilepsia no es un trastorno único, sino más bien un conjunto de trastornos (Fisher *et al.* 2014), que han sido divididos en idiopáticos (o primarios), sintomáticos (o secundarios, o adquiridos) (Thomas 2010) y criptogénicos (o de causa desconocida) (Berendt y Gram 1995; Fischer y Hülsmeier 2013; Pellegrino *et al.* 2011a; Pellegrino 2014a).

En lo que concierne a la Medicina Veterinaria, de acuerdo a la clasificación ILAE del año 2010 (Berg *et al.* 2010) las EG y las ECD pueden incluir las EI clásicas de los perros y de los gatos (Ekenstedt *et al.* 2012; Pakozdy *et al.* 2014; Pellegrino 2015; Podell 2013; Rentmeister 2013; Wahle *et al.* 2014). En relación a la especificidad de los síndromes epilépticos, la Epilepsia Benigna Juvenil Familiar recesiva –EBJF– del Lagotto Romagnolo (Jokinen *et al.* 2007; Seppala *et al.* 2011) constituye un verdadero síndrome electroclínico. La Necrosis Hipocámpal Felina (Brini *et al.* 2004; Fatzer *et*

al. 2000; Pakozdy *et al.* 2011; Schmied *et al.* 2008; Schriebl *et al.* 2008; Vanhaesebrouck *et al.* 2012) es un claro ejemplo de constelación distintiva. El resto de las EI clásicas de perros y gatos quedarían incluidas en el grupo menos específico de las ECD.

Como puede observarse, estas clasificaciones son muy útiles desde el punto de vista conceptual, pero en la práctica existe una debilidad inherente al diagnóstico que solamente se solucionará cuando las pruebas genéticas se encuentren disponibles (Pakozdy *et al.* 2014; Wahle *et al.* 2014). Y, más elemental y realista aún, cuando los métodos de diagnóstico complementario adecuados estén al alcance de cualquier veterinario clínico en cualquier sitio del mundo que, mientras tanto, dependerá en forma exclusiva de una exhaustiva anamnesis, un correcto examen neurológico, el control evolutivo del paciente y la observación de la respuesta al tratamiento (Pellegrino 2014c) para llegar, en el mejor de los casos, a un diagnóstico altamente presuntivo (Pellegrino *et al.* 2011b).

Está claro que en Medicina Veterinaria es necesario establecer una clasificación y una detallada descripción de las crisis epilépticas, realizada por neurólogos expertos, y un entrenamiento adicional de los veterinarios no especialistas que facilite un diagnóstico exacto. También es imprescindible la disponibilidad de herramientas diagnósticas adecuadas, como el EEG o las imágenes sofisticadas, que permitan la diferenciación entre crisis epilépticas y no epilépticas y el reconocimiento de patologías estructurales (Packer *et al.* 2015; Pellegrino 2015).

Los trastornos epilépticos de los perros y gatos son similares a los de los humanos (Ekenstedt *et al.* 2012; Pellegrino 2015). Por este motivo, es absolutamente posible que se puedan aplicar los mismos criterios de clasificación. No es una tarea sencilla, y elaborar una clasificación adecuada puede resultar un trabajo arduo que implica necesariamente un trabajo multicéntrico y consensuado. Pero es

imprescindible trabajar en ello para poder unificar criterios, ‘hablar un mismo idioma’ y, en consecuencia, poder comparar experiencias, no solamente entre veterinarios sino también con médicos humanos.

BIBLIOGRAFÍA

- ABITBOL M., THIBAUD J.L., OLBY N.J., HITTE C., PUECH J.P., et al. 2010. A canine arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 107(33):14775–14780
- ARROL L., PENDERIS J., GAROSI L., CRIPPS P., GUTIERREZ-QUINTANA R., GONCALVES R. 2012. Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. *Vet. Rec.;* 170:335.
- AVANZINI G. 2003. Of cabbages and kings: do we really need a systematic classification of epilepsies? *Epilepsia.* 44:12-3.
- AWANO T., KATZ M.L., O’BRIEN D.P., SOHAR I., LOBEL P. et al. 2006a. A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol. Genet. Metabol.;* 89:254-260
- AWANO T., KATZ M.L., O’BRIEN D.P., TAYLOR F.J., EVANS J. et al. 2006b. A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol. Genet. Metabol.;* 87:341-348.
- BAGLEY R.S. 2005. Clinical Evaluation and Management of Animal with Seizures. En: *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology.* pp 363-376. Ed.: BAGLEY R.S. Blackwell Publishing, USA.
- BARNES H.L., CHRISMAN C.L., MARIANI C.L., et al. 2004. Clinical signs, underlying cause, and outcome in cats with seizures: 17cases (1997–2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.;* 225:1723–1726.
- BERENDT M., HOGENHAVEN H., FLAGSTAD A., DAM M. 1999. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurologica Scandinavia.* 99, 276-283.
- BERENDT M., GREDAL H., PEDERSEN L.G., ALBAN L., ALVING J. 2002. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador retrievers: prevalence and selected risk factors. *J. Vet. Intern. Med.;* 16:262-268.
- BERENDT M., GULLOV C.H., FREDHOLM M. 2009. Focal epilepsy in the belgian shepherd: Evidence for simple mendelian inheritance. *J. Small Anim. Pract.;* 50(12):655–661.
- BERENDT M., GRAM L. 1999. Epilepsy and Seizure Classification in 63 Dogs: A Reappraisal of Veterinary Epilepsy Terminology. *J. Vet. Intern. Med.;* 13:14-20.
- BERG A.T., BLACKSTONE N.W. 2003. Of cabbages and kings: perspectives on classification from the field of systematics. *Epilepsia.* 44:8-12.
- BERG A.T., BLACKSTONE N.W. 2006. Concepts in classification and their relevance to epilepsy. *Epilepsy Res.;* 70 (Suppl 1):S11-9.
- BERG A.T., BERKOVIC S.F., BRODIE M.J., et al. 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia.* 51:676–685.
- BERG A., CROSS J.H. 2010. Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol.;* 9: 459-61.
- BERG A. 2011. Classification and epilepsy: the future awaits. *Epilepsy Curr.;* 11: 138-40.
- BERG A., SCHEFFER I.E. 2011. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia.* 52:1058-62.
- BIELFELT S.W., REDMAN H.C., MCCLELLAN R.O. 1971. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred Beagle dog colony. *Am. J. Vet. Res.;* 32:2039–2048
- BOLLINGER-SCHMITZ K., KLINE K. 2000. An overview of canine idiopathic epilepsy

- for the small animal practitioner. *Iowa, Iowa State Univ. Vet.*; 62: 23-29.
- BRINI E., GANDINI G., CRESCIO I., FATZER R., CASALONE C. 2004. Necrosis of hippocampus and piriform lobe: clinical and neuropathological findings in two Italian cats. *J. Fel. Med. and Surg.*; 6(6):377-381.
- CASAL M.L., MUNUVE R.M., JANIS M.A., WERNER P., HENTHORN P.S. 2006. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J. Vet. Intern. Med.*; 20:131-135.
- CASAS-FERNÁNDEZ C. 2012. Análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. *Rev. Neurol.*; 54 (Supl 3): S7-S18.
- CENTER S. 1986. Seizures in the dog and cat. *Kal. Kan. Forum.* 5: 11-18.
- COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 22: 489-501.
- COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 30:389-99.
- CONGRESO INTERNACIONAL DE EPILEPSIA DE LA ILAE. 2009. Budapest. URL: <http://www.ilae.org/viditors/centre/ctf/ctfoverview.cfm>
- DODMAN N., KNOWLES K., SHUSTER L., MOON-FANELLI A., TIDWELL A., KEEN C. 1996. Behavioral changes associated with suspected complex partial seizures in Bull Terriers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*; 208: 688-691.
- EKENSTEDT K.J., PATTERSON E.E., MICKELSON J.R. 2012. Canine epilepsy genetics. *Mamm. Genome.* 23 (1-2):28-39.
- ENGEL J. Jr. 1998. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia.* 39: 1014-7.
- ENGEL J. 2001. ILAE Commission report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia.* 42: 796-803.
- ENGEL J. 2006a. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia.*; 47: 1558-68.
- ENGEL J. 2006b. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.*; 70 (Suppl 1): S5-10.
- EVERITT A.D., SANDER J.W. 1999. Classification of the epilepsies: time for a change? A critical review of the International Classification of the Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICEES) and its usefulness in clinical practice and epidemiological studies of epilepsy. *Eur. J. Neurol.*; 42: 1-10.
- FALCO M.J., BARKER J., WALLACE M.E. 1974. The genetics of epilepsy in the British Alsatian. *J. Small Anim. Pract.*; 15:685-692.
- FAMULA T.R., OBERBAUER A.M., BROWN K.N. 1997. Heritability of epileptic seizures in the belgian terrier. *J. Small Anim. Pract.*; 38(8): 349-352.
- FAMULA T.R., OBERBAUER A.M. 2000. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian terrier dog. *Vet. Rec.*; 147:218-221
- FARIAS F.H., ZENG R., JOHNSON G.S., WINGER F.A., TAYLOR J.F. et al. 2011. A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. *Neurobiol. Dis.*; 42:468-474.
- FATZER R., GANDINI G., JAGGY A., DOHERT M., VANDELDE M. 2000. Necrosis of hippocampus and piriform lobe in 38 domestic cats with seizures: a retrospective study on clinical and pathologic findings. *J. Vet. Int. Med.*; 14(1):100-104.
- FERRIE C.D. 2010. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia.* 51:713-4.
- FISCHER A., HÜLSMEYER V. 2013. Ätiologie und Pathogenese. En: Die idiopathische

- Epilepsie des hundes. pp. 11-25. Eds.: FISCHER A., JURINA K., POTSCSKA H., et al. Stuttgart, Enke Verlag.
- FISHER R.S., ACEVEDO C., ARZIMANO-GLOU A., et al. 2014. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 55(4):475-482, 2014.
- FUKATA Y., ADESNIK H., IWANAGA T., BREDT D.S., NICOLL R.A., et al. 2006. Epilepsy related ligand/receptor complex LG11 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science*. 313(5794): 1792-1795.
- GASTAUT H. 1964. Proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 5: 297-306.
- GASTAUT H. 1970. Proposal for an international classification of the epilepsies. *Epilepsia*. 11: 114-9.
- GERSENOVIC M. 1995. The ICD family of classifications. *Meth. Inform. Med.*; 34: 172-5.
- GÓMEZ-ALONSO J., BELLAS-LAMAS P. 2011. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): ¿Un paso en dirección equivocada? *Rev. Neurol.*; 52(9):541-547.
- GUERRINI R. 2010. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia*. 51:718-20.
- HALL S.J., WALLACE M.E. 1996. Canine epilepsy: a genetic counseling programme for keeshonds. *Vet. Rec.*; 138:358-360.
- Heynold Y., Faissler D., Steffen F., Jaggy A. 1997. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador Retrievers: a long-term study. *J. Small Anim. Pract.*; 38:7-14.
- HOLLIDAY T.A., CUNNINGHAM J.G., GUTNICK M.J. 1970. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. *Epilepsia*. 11:281-292.
- HÜLSMEYER V., ZIMMERMANN R., BRAUER C., SAUTER-LOUIS C., FISCHER A. 2010. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J. Vet. Intern. Med.*; 24:171-178.
- JAGGY A., BERNARDINI M. 1998. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J. Small Anim. Pract.*; 39: 23-29.
- JAGGY A., FAISSLER D., GAILLARD C., SRENK P., GRABER H. 1998. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador Retrievers. *J. Small Anim. Pract.*; 39:275-280.
- JESEREVICIS J., VIITMAA R., CIZINAUSKAS S., SAINIO K., JOKINEN T.S., SNELLMAN M., BELLINO C., BERGAMASCO L. 2007. Electroencephalography findings in healthy and Finnish Spitz dogs with epilepsy: visual and background quantitative analysis. *J. Vet. Intern. Med.*; 21:1299-1306.
- JOKINEN T.S., METSAHONKALA L., BERGAMASCO L., VIITMAA R., SYRJA P., et al. 2007. Benign familial juvenile epilepsy in lagotto romagnolo dogs. *J. Vet. Intern. Med.*; 21(3):464-471.
- JURINA K., VON KLOPMANN T., VOLK H. 2013. Diagnostik. En: Die idiopatische Epilepsie des hundes. pp 34-65. Eds.: FISCHER A., JURINA K., POTSCSKA H., et al. Stuttgart, Enke Verlag.
- KATHMANN I., JAGGY A., BUSATO A., BARTSCHI M., GAILLARD C. 1999. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *J. Small Anim. Pract.*; 40:319-325.
- KATZ M.L., KHAN S., AWANO T., SHAHID S.A., SIAKOTOS A.N. et al. 2005. A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 327:541-547.
- KATZ M.L., FARIAS F.H., SANDERS D.N., ZENG R., KHAN S. et al. 2011. A missense mutation in canine CLN6 in an Australian shepherd with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J. Biomed. Biotechnol.*; 2011:198042.

- KNOWLES K. 1998. Idiopathic epilepsy. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*; 13(3):144-151.
- KUWABARA T., HASEGAWA D., OGAWA F., et al. 2010. A familial spontaneous epileptic feline strain: A novel model of idiopathic/genetic epilepsy. *Epilepsy Res.*; 92:85–88.
- LICHT B.G., LICHT M.H., HARPER K.M., LIN S., CURTIN J.J. et al. 2002. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav.*; 3:460–470.
- LICHT B.G., LIN S., LUO Y., HYSOON L.L., LICHT M.H. et al. 2007. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*; 231:1520–1528.
- LODDENKEMPER T., KELLINGHAUS C., WYLLIE E., NAJM I.M., GUPTA A., ROSENOW F., et al. 2005. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord.*; 7: 308-16.
- LOHI H., YOUNG E.J., FITZMAURICE S.N., RUSBRIDGE C., CHAN E.M., et al. (2005) Expanded repeat in canine epilepsy. *Science*. 307(5706):81.
- LOPES-CENDES I., OLIVEIRA RIBEIRO P.A. 2013. Aspectos genéticos de las epilepsias: una visión actualizada. *Rev. Med. Clin. Condes*. 24(6):909-914.
- LÜDERS H.O., ACHARYA J., BAUMGARTNER C., BENBADIS S., BLEASEL A., BURGESS R., et al. 1998. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 39: 1006-13.
- MARTIN J.S., MARSH J.L. 1997. Current classification of fractures. Rationale and utility. *Radiol. Clin. North Am.*; 35: 491-506.
- MELVILLE S.A., WILSON C.L., CHIANG C.S., STUDDERT V.P., LINGAAS F. et al. 2005. A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics*. 86:287–294.
- OBERBAUER A.M., BELANGER J.M., GROSSMAN D.I., REGAN K.R., FAMULA T.R. 2010. Genome-wide linkage scan for loci associated with epilepsy in belgian shepherd dogs. *BMC Genet.*; 11:35. doi: 10.1186/1471-2156-11-35.
- OBERBAUER A.M., GROSSMAN D.I., IRION D.N., SCHAFFER A.L., EGGLESTON M.L., et al. 2003. The genetics of epilepsy in the belgian terverden and sheepdog. *J. Hered.*; 94(1): 57–63.
- PACKER R.M.A., BERENDT M., BHATTI S., et al. 2015. Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists. *BMC Veterinary Research*. 11:39; DOI 10.1186/s12917-015-0356-2.
- PAKOZDY A., GRUBER A., SNEISSL S., LESCHNIK M., HALASZ P., THALHAMMER J.G. 2011. Complex partial cluster seizures in cats with orofacial involvement. *J. Fel. Med. and Surg.*; 13(10):687–693.
- PAKOZDY A., HALASZ P., KLANG A. 2014. Epilepsy in Cats: Theory and Practice. *J. Vet. Intern. Med.*; 28:255–263.
- PAKOZDY A., LESCHNIK M., SARCHAHI A.A., et al. 2010. Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J. Feline Med. Surg.*; 12:910–916.
- PATTERSON E.E., ARMSTRONG P.J., O'BRIEN D.P., et al. 2005. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*; 226:54-58.
- PATTERSON E.E., MICKELSON J.R., DA Y., et al. 2003. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J. Vet. Intern. Med.*; 17:319-325.
- PELLEGRINO F., ETCHEPAREBORDA M. 1996. Registro electroencefalográfico en caninos con epilepsia rinencefálica. *Selecciones Veterinarias*. 5(3):230-239.
- PELLEGRINO F., ETCHEPAREBORDA M. 1998. Hallazgos eléctricos en trastornos de conducta de los caninos. *Selecciones Veterinarias*. 6(1):74-78.

- PELLEGRINO F. 1998. Agresividad y epilepsia canina: hallazgos electroencefalográficos. *Rev. Med. Vet.*; 79(2):123-29.
- PELLEGRINO F. 1999. Epilepsia y Síndromes Epilépticos II. Clasificación de las crisis epilépticas, de las Epilepsias y de los Síndromes Epilépticos. *Selecciones Veterinarias*. 7(5):494-505.
- PELLEGRINO F. 2002. Aspectos clínicos de los síndromes epilépticos felinos. *Selecciones Veterinarias*. 10(2):138-141.
- PELLEGRINO F. 2003. Epilepsia y síndromes epilépticos. En: *Libro de Neurología para la Práctica Clínica*. pp 255-280. Eds.: PELLEGRINO F., SURANITI A., GARIBALDI L. (Eds.): El Buenos Aires, InterMédica;
- PELLEGRINO F., VIDAL FIGUEREDO R. 2003. Rendimiento Diagnóstico del Electroencefalograma en Perros con Epilepsia Idiopática. *Selecciones Veterinarias*. 11(4):316-320.
- PELLEGRINO F., SICA R.E.P. 2004. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin. Neuroph.*; 115(2):477-487.
- PELLEGRINO F., PACHECO E., VAZZOLER M.L. 2011a. Características clínicas y respuesta al tratamiento de perros con epilepsia idiopática: 326 casos. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*. (2)1:129-144.
- PELLEGRINO F., PACHECO E., VAZZOLER M.L. 2011b. Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (marzo 2008-junio 2010). Parte I. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*. (2)1:78-96.
- PELLEGRINO F. 2014a. Fisiopatología de los trastornos intracraneanos: Mecanismos epileptogénicos. En: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. pp 148-153. Ed.: PELLEGRINO F. Buenos Aires, Intermédica.
- PELLEGRINO F. 2014b. Diagnóstico neuroanatómico. En: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. pp 343-348. Ed.: PELLEGRINO F. Buenos Aires, Intermédica.
- PELLEGRINO F. 2014c. Diagnóstico diferencial: Categorización de enfermedades. En: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. pp 351-354. Ed.: Pellegrino F. Buenos Aires, Intermédica.
- PELLEGRINO F. 2014d. Métodos de Diagnóstico Complementarios. Electroencefalografía clínica. En: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. pp 381-401. Ed.: PELLEGRINO F. Buenos Aires, Intermédica.
- PELLEGRINO F. 2015. Epilepsia genética canina. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*. (4)1:71-86.
- PODELL M., FENNER W.R., POWERS J.D. 1995. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*; 206:1721-1728.
- PODELL M. Seizures in dogs. 1996. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*; 26:779-809.
- PODELL M. 2013. Seizures. En: *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, 4th ed. pp 117-135. Eds.: PLATT S., OLBY N. Gloucester: John Wiley & Sons.
- POMA R., OCHI A., CORTEZ M.A. 2010. Absence seizures with myoclonic features in a juvenile Chihuahua dog. *Epileptic Disord.*; 12:138-141.
- POTSCHKA H., FISCHER A., VON RÜDEN E.-L., HÜLSMEYER V., BAUMGÄRTNER W. 2013. Canine epilepsy as a translational model? *Epilepsia*. 54(4):571-579, doi: 10.1111/epi.12138.
- QUESNEL D.A., PARENT J.M., MCDONNELL W. et al. 1997. Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*; 210:65-71.
- RENTMEISTER K. 2013. Klinische Symptomatik. En: *Die idiopatische Epilepsie des hundes*. pp 28-33. Eds.: FISCHER A., JURINA K., POTSCHKA H., et al. Stuttgart Enke Verlag.

- RUSBRIDGE C. 2005. Diagnosis and control of epilepsy in the cat. In *Practice*. 27:208–214.
- SAGANE K., ISHIHAMA Y., SUGIMOTO H. 2008. LGI1 and LGI4 bind to ADAM22, ADAM23 and ADAM11. *Int. J. Biol. Sci.*; 4(6): 387–396.
- SANDERS D.N., FARIAS F.H., JOHNSON G.S., CHIANG V., COOK J.R. et al. 2010. A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a Dachshund. *Mol. Genet. Metab.*; 100:349–356.
- SCHMIED O., SCHARF G., HILBE M., MICHAL U., STEFFEN K.T.F. 2008. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. *Vet. Radiol. and Ultrasound*. 49(4):343–349.
- SCHRIEFL S., STEINBERG T.A., MATIASSEK K., et al. 2008. Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000–2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*; 233:1591–1597.
- SCHWARTZ-PORSCH D., KAISER E. 1989. Feline epilepsy. *Probl. Vet. Med.*; 1:628–649.
- SCHWARTZ-PORSCH D. 1994. Seizures. En: *Clinical syndrome in veterinary neurology* (2nd ed), pp 234-251. Ed.: BRAUND K.G.; St. Louis: Mosby Year Book.
- SEPPALA E.H., JOKINEN T.S., FUKATA M., FUKATA Y., WEBSTER M.T., et al. 2011. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet.*; 7(7): e1002194. doi: 10.1371/journal.pgen.1002194.
- SEPPALA E.H., KOSKINEN L.L.E., GULLØV C.H., JOKINEN P., KARLSKOV-MORTENSEN P., et al. 2012. Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Locus in Belgian Shepherd Dogs. *PLoS ONE*; 7(3):e33549. doi:10.1371/journal.pone.0033549.
- SHORVON S.D. 2011. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 52:1052-7.
- SOKAL RR. 1974. Classification: purposes, principles, progress, prospects. *Science*. 185:1115-23.
- SRENK P., JAGGY A., GAILLARD C., BUSATO A., HORIN P. 1994. Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever. *Tierarztl. Prax.*; 22:574–578.
- THOMAS W.B. 2000. Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*; 30(1):183-205.
- THOMAS W.B. 2010. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*; 40:161–179.
- VANHAESEBROUCK A.E., POSCH B., BAKER S., PLESSAS I.N., PALMER A.C., CONSTANTINO-CASAS F. 2012 . Temporal lobe epilepsy in a cat with a pyriform lobe oligodendroglioma and hippocampal necrosis. *J. Fel. Med. and Surg.*; 14(12):932–937.
- WAHLE A.M., BRÜHSCHWEIN A., MATIASSEK K., PUTSCHBACH K., WAGNER E., MUELLER R.S., FISCHER A. 2014. Clinical Characterization of Epilepsy of Unknown Cause in Cats. *J. Vet. Intern. Med.*; 28:182–188.
- WALLACE M.E. 1975. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *J. Small Anim. Pract.*; 16:1–10
- WOLFF C.A., HOMES S.P., YOUNG B.D., CHEN V., KENT A.V., PLATT S.R., SAVAGE M.Y., SCHATZBERG S.J., FOSGATE G.T., LEVNE J.M. 2012. Magnetic resonance Imaging for the differentiation of Neoplastic, Inflammatory and Cerebrovascular Brain Disease in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.*; 26:589-597.
- ZHOU Y.D., LEE S., JIN Z., WRIGHT M., SMITH S.E., et al. 2009. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Nat. Med*; 15(10): 1208–1214.

