

Tumores cerebrales en el programa de cirugía de la epilepsia del Centro Internacional de Restauración Neurológica (La Habana)

Bárbara Ofelia Estupiñán Díaz¹, Iván García Maeso², Lilia María Morales Chacón³, Margarita Minou Báez Martín⁴, Lourdes Lorigados Pedre⁵, Nelson Quintanal Cordero⁶, José Antonio Prince López⁷, María Eugenia García Navarro⁸, Isabel Fernández Jiménez⁹, Karen Alí Grave de Peralta¹⁰

¹Especialista de segundo grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar. Laboratorio de Neuromorfología. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana. Cuba

²Máster en Neurociencia. Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Servicio de Neurocirugía. CIREN. La Habana. Cuba

³Especialista de segundo grado en Neurofisiología Clínica. Dra. en Ciencias. Profesora Titular. Investigadora Titular. Departamento de Neurofisiología Clínica. CIREN. La Habana. Cuba

⁴Especialista de segundo grado en Fisiología Humana Normal y Patológica. Dra. en Ciencias. Profesora Titular. Investigadora Auxiliar. Departamento de Neurofisiología Clínica. CIREN. La Habana. Cuba

⁵Licenciada en Biología. Dra. en Ciencias de la Salud. Profesora Auxiliar. Investigadora Titular. Departamento de Inmunología. CIREN. La Habana. Cuba

⁶Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Investigador Auxiliar. Servicio de Neurocirugía. CIREN. La Habana. Cuba

⁷Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Investigador Auxiliar. Servicio de Neurocirugía. CIREN. La Habana. Cuba

⁸Licenciada en Psicología. Máster en Neurociencia. Departamento de Neuropsicología. CIREN. La Habana. Cuba

⁹Licenciada en Citohistopatología. Laboratorio de Neuromorfología. CIREN. La Habana. Cuba

¹⁰Especialista de primer grado en Neurología. Hospital General Docente Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Las Tunas. Cuba

Recibido: 13.5.17 Aceptado: 10.8.17 Publicado: 28.8.17

Correspondencia: Dra. Bárbara O. Estupiñán Díaz. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). Ave. 25, No. 15805 e/ 158 y 160. Cubanacán. Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: baby@neuro.ciren.cu

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Estupiñán Díaz BO, García Maeso I, Morales Chacón LM, Báez Martín MM, Lorigados Pedre L, Quintanal Cordero N, et al. Tumores cerebrales en el programa de cirugía de la epilepsia del Centro Internacional de Restauración Neurológica (La Habana). Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2017 [citado día, mes y año];7(1):25-33. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

© 2017 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación de los tumores cerebrales con otras lesiones en los pacientes sometidos a cirugía de epilepsia en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN – La Habana, Cuba), así como el impacto en la evolución clínica posterior a la resección guiada por electrocorticografía (ECoG).

Métodos: De los 47 pacientes con epilepsia farmacorresistente operados en el CIREN, se realizó un estudio descriptivo de aquellos con diagnóstico confirmado de tumor cerebral. Se efectuaron resecciones guiadas por ECoG y el diagnóstico histopatológico se realizó según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Para el diagnóstico microscópico de displasia cortical focal se utilizó el sistema propuesto por la Liga Internacional contra la Epilepsia. La escala de Engel modificada fue aplicada para el seguimiento postquirúrgico.

Resultados: El promedio de edad previo a la cirugía fue de 32,8 años (5-19 años) y la duración promedio de la epilepsia fue de 21,5 años (2-42 años). El análisis histológico confirmó la presencia de tumor en 6 pacientes (3 gangliogliomas, 2 astrocitomas pilocíticos y 1 tumor neuroepitelial disembrionoplásico); 4 correspondieron al lóbulo temporal y 2 extratemporales y de ellos, 3 estuvieron asociados a displasia cortical focal. La evolución postquirúrgica fue satisfactoria, estando libres de crisis en su última evaluación, 5 pacientes (rango de 7 y 9 años, estadios Ia, Ib y Ic). La paciente restante logró una reducción considerable de las crisis (5 años y medio de operada con un estadio IIIa).

Conclusiones: La resección del tumor guiada por ECoG permite diagnosticar otras lesiones no identificadas en las resonancias magnéticas en el 50 % de los casos y cuya epileptogenicidad ha sido demostrada. La evolución clínica favorable en la mayoría de los pacientes sugiere la utilidad de la ECoG intraoperatoria para la adecuada resección de la zona epileptogénica.

Palabras clave. Cirugía de epilepsia. Electrocorticografía. Neoplasias cerebrales.

Brain tumors in the epilepsy surgery program of International Center for Neurological Restoration (La Habana)

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the association of brain tumors with other lesions in patients undergoing epilepsy surgery at the International Center for Neurological Restoration (CIREN – Havana, Cuba), as well as the impact on clinical evolution following the resection guided by electrocorticography (ECoG).

METHODS: Of the 47 patients with epilepsy operated in the CIREN, a descriptive study was conducted of those with confirmed diagnosis

of brain tumor. Resections guided by ECoG were carried out and the histopathological diagnosis was carried out according to the classification of the World Health Organization. The system proposed by the International League against Epilepsy was used for the microscopic diagnosis of focal cortical dysplasia. The modified Engel scale was applied for post-surgical follow-up.

RESULTS: The average age prior to surgery was 32.8 years (5-19 years) and the mean duration of epilepsy was 21.5 years (2-42 years). Histological analysis confirmed the presence of tumor in 6 patients (3 Gangliogliomas, 2 pilocytic astrocytomas and 1 dysembryoplastic neuroepithelial tumor); 4 corresponded to the temporal lobe and 2 extratemporals and of them, 3 were associated with focal cortical dysplasia. The postsurgical evolution was satisfactory, being free of seizures in its last evaluation, 5 patients (range of 7 and 9 years, grades Ia, Ib and Ic). The remaining patient achieved a considerable reduction in seizures (5 and half years of surgery with a grade IIIa).

CONCLUSIONS: The resection of the tumor guided by ECoG allows diagnosing other unidentified lesions in the magnetic resonances in 50 % of the cases and whose epileptogenicity has been demonstrated. Favorable clinical evolution in most patients suggests the usefulness of intraoperative ECoG for the adequate resection of the epileptogenic zone.

Keywords. Brain neoplasm. Electrocorticography. Epilepsy surgery.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre epilepsia y tumores cerebrales ha sido observada por más de un siglo. Hughlings Jackson declaró que la epilepsia representa la manifestación clínica inicial y a veces única en los tumores gliales y fue el primero en reconocer la relación entre la epileptogenicidad del tumor y el compromiso de la sustancia gris cortical en pacientes con tumores cerebrales (1).

En principio, cualquier tumor cerebral intra o extra-axial, benigno o maligno, puede causar epilepsia (2,3). No obstante, los tumores supratentoriales gliales de bajo grado y glioneuronales son los que tienen mayor probabilidad de desarrollar epilepsia farmacorresistente (EFR) (4).

El término de tumores cerebrales asociados a epilepsia de larga evolución (TAELE) fue introducido por Luyken et al para reconocer a los tumores que con mayor frecuencia se presentan en pacientes con EFR sometidos a cirugía (5). Los departamentos de Anatomía patológica de centros dedicados a la cirugía de la epilepsia han demostrado que los tumores cerebrales son la segunda causa más frecuente tanto en niños como en adultos con EFR. Estos representan el hallazgo histológico primario en el 10-30 % de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico (5,6).

La incidencia de tumores cerebrales en pacientes con epilepsia es de aproximadamente el 4 %, en tanto la frecuencia de epilepsia en este grupo de pacientes es del 30 % o más en dependencia del tipo de tumor (7). Otros autores plantean que la incidencia se relaciona con el tipo histológico y la localización anatómica de la lesión, por lo que los tumores supratentoriales localizados superficialmente tendrán mayor frecuencia de crisis comparado con los tumores infratentoriales (5).

Clínicamente, la epilepsia focal es el síntoma más común y a veces único de los TAELE. El déficit neurológico es relativamente infrecuente y la epilepsia puede presentarse en cualquier edad, pero en la mayoría de los casos, esta aparece en la

adolescencia y en adultos jóvenes (8). Los TAELE ocasionalmente coexisten con esclerosis hipocampal, presentándose entre el 2 y el 25 %, y la cifra se incrementa cuando se asocia a displasia cortical focal (DCF) (40-80 % de los pacientes) (9-12).

En la actualidad, se debate la estrategia quirúrgica a realizar en los pacientes con TAELE. El tipo de cirugía puede estar enfocada solamente al manejo oncológico y/o resolver la epilepsia (8). Las evaluaciones neuropsicológicas así como los estudios prequirúrgicos no invasivos definirán la extensión de la zona epileptogénica (ZE), que permitirá a su vez elegir la mejor opción quirúrgica en estos pacientes (lesionectomía vs. cirugía guiada) con el objetivo de lograr un control adecuado de las crisis y una evolución clínica satisfactoria (8,9,12).

El objetivo de la investigación fue determinar la asociación de los tumores cerebrales con otras lesiones en los pacientes sometidos a cirugía de epilepsia en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), así como el impacto en la evolución clínica posterior a la resección guiada por electrocorticografía (ECoG).

MÉTODOS

Diseño, contexto y participantes

De la base de datos de pacientes con EFR intervenidos quirúrgicamente en el CIREN (La Habana-Cuba) entre los años 2002 y 2015, se seleccionaron los pacientes con diagnóstico histológico de tumor cerebral. A todos los enfermos previo a la cirugía se les realizó estudios de imágenes de resonancia magnética (IRM, equipo 1.5 T).

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados y operados por EFR. El criterio de farmacorresistencia seguido fue el siguiente: crisis por más de dos años, dos crisis focales complejas mensuales como mínimo, utilización de dos drogas antiepilépticas de primera línea como mínimo, dos ciclos de monoterapia y al menos uno de politerapia, tratamientos a las dosis máximas toleradas por los períodos establecidos (5-10 veces la frecuencia intercrisis).

- Evidencias de lesión estructural compatible con tumor cerebral en las IRM.
- Pacientes con evolución postquirúrgica de 2 años como mínimo.

El criterio de exclusión fue la ausencia de neoplasia en el análisis histológico a pesar de una IRM congruente con lesión estructural.

Variables e intervenciones

Las variables incluidas en este trabajo fueron: edad de inicio de las crisis y de la cirugía, antecedentes personales, tipo y frecuencia de las crisis, localización del tumor, tipo de cirugía, sitio resecado, diagnóstico histopatológico y evolución postquirúrgica.

Durante el proceder quirúrgico los pacientes fueron sometidos a anestesia general utilizando propofol intravenoso como único agente anestésico y fentanil endovenoso continuo como analgésico. Previo a la realización de la ECoG, se discontinuó la infusión de propofol y se mantuvo el fentanil.

El tejido resecado fue inmediatamente fijado en formaldehído tamponado al 10 % por 72 horas, tallado en fragmentos más pequeños e incluidos en parafina, cortados a 6 micras de grosor y teñidos con hematoxilina y eosina y Klüver-Barrera.

Se seleccionaron los bloques de parafina con evidencia histológica de tumor cerebral para realizar el estudio inmunohistoquímico. Se utilizaron los siguientes anticuerpos: proteína ácida gliofibrilar (GFAP, de sus siglas en inglés, GENNOVA, dilución 1/50), Neurofilamento (NF, GENNOVA, listo para uso), Enolasa neurona específica (ENE, GENNOVA, listo para uso), Sinaptofisina (GENNOVA, listo para uso), CD34 (GENNOVA, listo para uso).

El diagnóstico histopatológico de tumor del sistema nervioso central (SNC) se realizó según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2007 (13). Para el diagnóstico microscópico de displasia cortical focal (DCF) se tuvo en cuenta el sistema de clasificación propuesto por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, de sus siglas en inglés) para distinguir las formas aisladas de DCF (tipos I y II) de las otras DCF asociadas a lesiones principales (14).

Se tabuló la edad de inicio y duración de la enfermedad. Para el seguimiento postquirúrgico se utilizaron los criterios de la escala de Engel modificada:

- Grupo I. Libre de crisis. Completamente libre de crisis después de la cirugía (Ia); solo auras después de la cirugía (Ib); algunas crisis después de la cirugía pero libre de ellas al menos por 2 años (Ic); solo crisis a la supresión del medicamento (Id).
- Grupo II. Rara ocurrencia de crisis. Inicialmente libre de crisis pero raras ahora (IIa); raras crisis después de la cirugía (IIb); crisis ahora pero raras al menos por 2 años (IIc); solo crisis nocturnas (IId).
- Grupo III. Meritoria mejoría de las crisis. Meritoria reducción de las crisis (más del 90 %) (IIIa); prolongado intervalo sin crisis pero menor de 2 años (IIIb).
- Grupo IV. No mejoría de las crisis. Significativa reducción de las crisis (entre el 50 y 90 %) (IVa); poco cambio aparente (reducción de menos del 50 %) (IVb); peor (IVc) (15).

Procesamiento de la información

Los datos fueron recopilados por los investigadores y con estos se construyó una base de datos. Estos fueron procesados estadísticamente y resumidos en tablas y gráficos.

Consideraciones éticas

La presente investigación incluye una selección de pacientes con EFR pertenecientes al programa de cirugía de la epilepsia del CIREN (La Habana, Cuba). Se realizó con la aprobación del comité de ética de la institución. Parte de sus resultados han sido presentados en eventos y congresos de Anatomía Patológica y Epilepsia.

RESULTADOS

De los 47 pacientes que conforman la base de datos de cirugía de epilepsia, 6 fueron diagnosticados con tumor del SNC al efectuarse el análisis histológico para un 12,76 % y el 50 % de ellos se asoció a DCF. Según la localización 4 correspondieron al lóbulo temporal y 2 extratemporales.

El promedio de edad previo a la intervención quirúrgica fue de 32,8 años (**Tabla 1**). La edad de inicio de las crisis osciló entre 5 y 19 con un promedio de 11,3 años. La duración de la enfermedad, previa a la cirugía fluctuó entre 2 y 42 años con un promedio de 21,5.

Los hallazgos de las IRM se relacionaron con el diagnóstico histopatológico y fueron llamativas la correlación de las formaciones quísticas cerebrales del astrocitoma pilocítico, y las lesiones hiperintensas en las secuencias de T2 del GG (**Tabla 2**). A los 6 enfermos se les practicó resecciones guiadas por ECoG. En cada caso se practicó ECoG pre y post-resección (**Figura 1**). Por su parte, en varios casos se evidenciaron lesiones estructurales afectando el lóbulo temporal (**Figura 2**).

El examen microscópico (**Tabla 2**) reveló múltiples quistes con gliosis reactiva marcada, calcificación distrófica, cuerpos granulares eosinofílicos, proliferación de vasos sanguíneos, atipia nuclear degenerativa con células gigantes multinucleadas y pseudo inclusiones nucleares así como cambios microquísticos en la paciente 1 de nuestra serie. Los hallazgos descritos son congruentes con un astrocitoma pilocítico (grado I según la OMS).

El tejido resecado de la paciente 2 mostró cambios microquísticos, astrocitos con atipia e hiperromatismo nuclear, así como proliferación capilar glomeruloide con áreas *oligolike* (morfológicamente similar a los oligodendrocitos) correspondiendo con un astrocitoma pilocítico (grado I según la OMS).

Los pacientes 3, 5 y 6 fueron diagnosticados como ganglioglioma (GG, grado I, según la OMS) al mostrar la presencia de grupos de neuronas grandes y dismórficas (enfermos 3, 5 y 6), bi y multinucleadas (enfermos 3 y 5) dispuestas de manera desorganizada, mezcladas con células gliales, infiltrado linfocítico perivascular (enfermos 3 y 5), cuerpos granulares eosinofílicos (Figura 3A) y calcificación ligera en la paciente 5 y marcada en la paciente número 6. La GFAP evidenció el componente glial (Figura 3B), inmunorreactividad para el CD34 (Figura 3C) y neuronas positivas con el neurofilamento (Figura 3D). En el paciente 3 se apreció dislaminación en el tejido cortical que rodeaba al tumor con un incremento del número de células en la capa I, así como neuronas gigantes y mal orientadas en las capas II y III. En la paciente 5 apreciamos también dislaminación de la corteza, correspondiendo los 2 últimos casos con una DCF

tipo IIIb (Figura 4 A y B).

La histología de la paciente 4 presentó múltiples nódulos pequeños localizados en la sustancia gris y blanca. El componente glioneuronal específico estaba dispuesto de manera columnar, formado por células *oligolike* y neuronas de morfología normal flotando en una matriz de mucina pálida, hallazgos que corresponden con un tumor neuroepitelial disembrioplásico (TND) (Figura 5). Asimismo, el tejido cortical que rodeaba al tumor evidenció una dislaminación de las capas II, III y IV fundamentalmente, correspondiendo con una DCF tipo IIIb. Apreciamos además en el tejido peritumoral, numerosos cuerpos amiláceos localizados en la superficie meníngea, perivasculares y en la sustancia gris y blanca, así como espacios de Virchow Robin dilatados con vasos sanguíneos de paredes engrosadas.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con tumores asociados a epilepsia de larga evolución

| No. | Edad de la cirugía (años) | Sexo | Edad de inicio de las crisis (años) | Antecedentes personales | Tipo de crisis | Sitio resecado |
|-----|---------------------------|------|-------------------------------------|-------------------------|--|-----------------------------|
| 1 | 25 | F | 9 | No | CFS, CFC | Parieto-occipital izquierdo |
| 2 | 37 | F | 8 | Asma bronquial | CFS, CFC, secundariamente generalizada (1 vez) | Temporal posterior derecho |
| 3 | 21 | M | 19 | IPI | CFC | Temporal izquierdo |
| 4 | 35 | F | 14 | IPI | CFS, CFC, secundariamente generalizada | Temporal derecho |
| 5 | 32 | F | 13 | Crisis febriles | CFS, CFC, secundariamente generalizada | Temporal izquierdo |
| 6 | 47 | F | 5 | No | CFS, CFC, secundariamente generalizada | Occipital izquierdo |

Nota: IPI: insulto precipitante inicial (parto distócico); CFS: crisis focales simples; CFC: crisis focales complejas.

Tabla 2. Resultados de las imágenes de resonancia magnética, diagnóstico histopatológico y evolución clínica postquirúrgica de los pacientes con tumores asociados a epilepsia de larga evolución

| No. | Signos en la resonancia magnética | Diagnóstico por histopatología | Años de operado | Evolución clínica post-cirugía (Escala de Engel) | |
|-----|--|--|-----------------|--|---------------|
| | | | | 2 años | Última cita |
| 1 | Lesión hiperintensa en secuencias T2 de tipo quística | Astrocitoma pilocítico | 9 | Ia | Ic (9 años) |
| 2 | Atrofia hipocampal y lesiones quísticas multilobares | Astrocitoma pilocítico | 9 | Ib | Ib (9 años) |
| 3 | Lesión hiperintensa en secuencias T2 que capta contraste | Ganglioglioma / displasia cortical focal tipo IIIb | 8 | Ia | Ia (8 años) |
| 4 | Lesión quística leptomeníngea | Tumor neuroepitelial disembrioplásico / displasia cortical focal tipo IIIb | 8 | Ia | Ia (8 años) |
| 5 | Lesión hiperintensa en secuencias T2 | Ganglioglioma / displasia cortical focal tipo IIIb | 7 | IIa | Ic (7 años) |
| 6 | Lesión hipointensa en secuencias T1 | Ganglioglioma con extensas áreas de calcificación | 5,5 | IIIa | IIIa (5 años) |

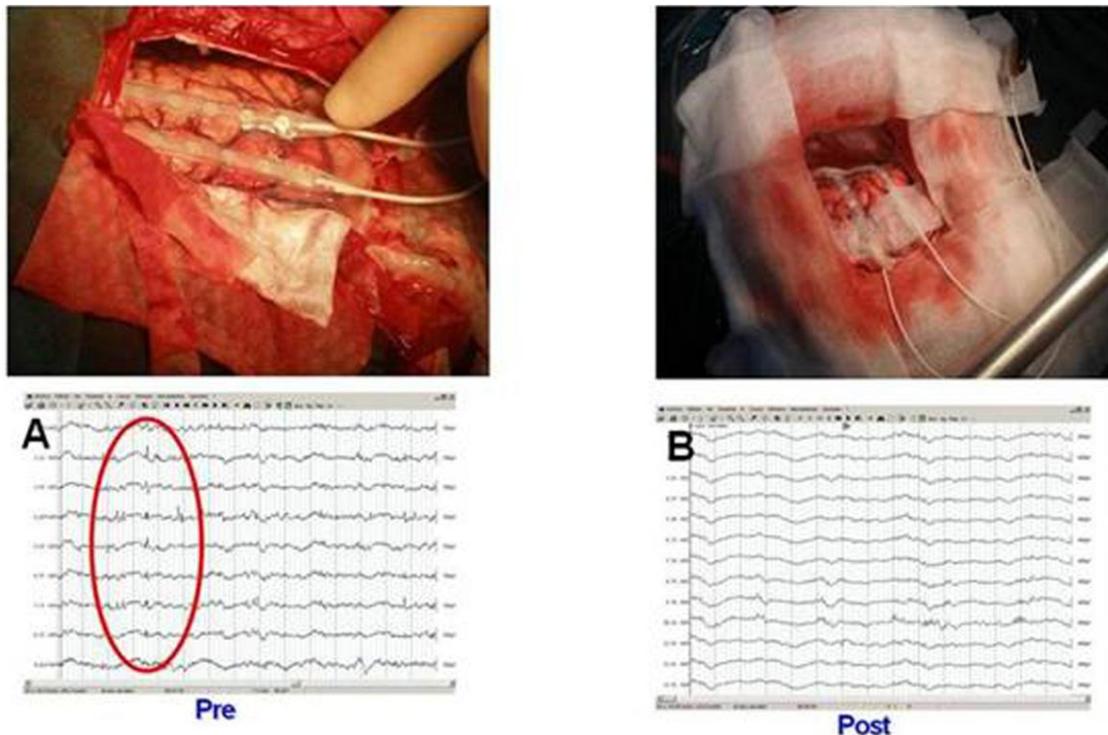


Figura 1. A. Segmento de registro de ECoG intraoperatorio pre-resección donde se evidencian puntas aisladas y puntas repetitivas (ovalo) en la región cortical expuesta, zona epileptogénica estimada pre-quirúrgicamente. B. Segmento de registro de ECoG intraoperatorio post-resección donde se aprecia la abolición de las descargas epileptiformes.

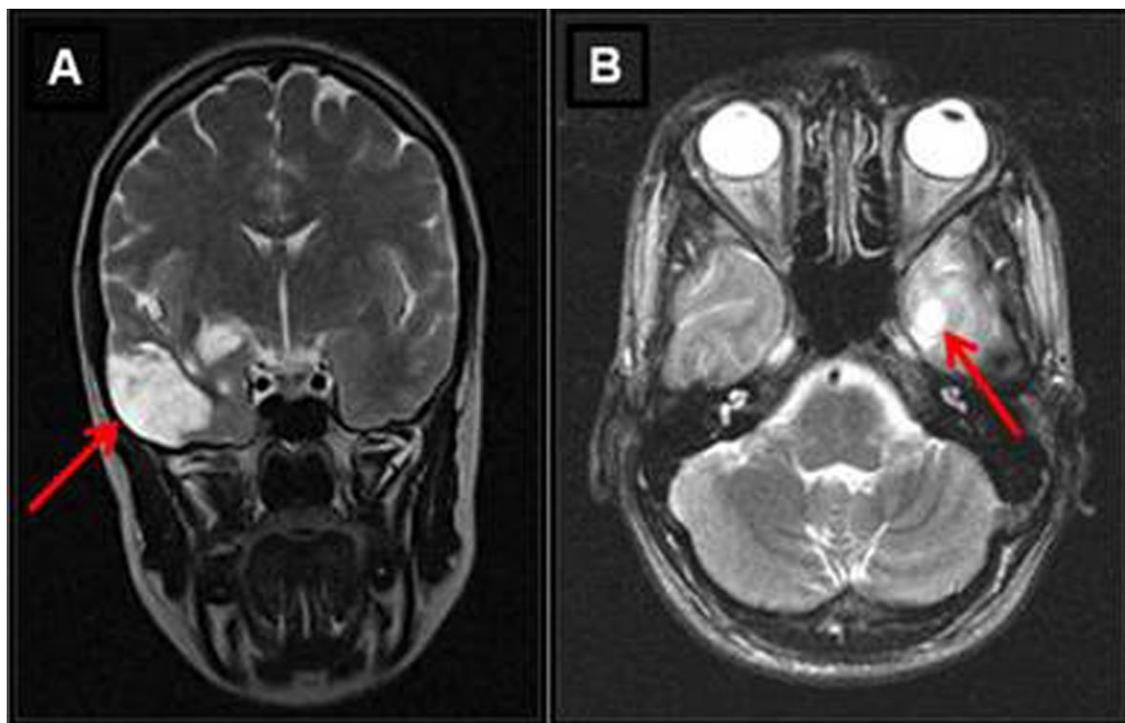


Figura 2. A. Imagen de resonancia magnética en T2 donde se observa formación quística leptomenínea en región temporal derecha con discretos signos expansivos (flecha), paciente número 4. B. Lesión hiperintensa en la porción más interna del lóbulo temporal izquierdo, imagen en T2 (flecha), paciente número 3.

La evolución clínica de los enfermos posterior a la cirugía fue favorable (Tabla 2). De los seis pacientes, hay cinco que se encuentran libres de crisis en la última evaluación. En todos se logró una

resección completa del tumor y están libres de recidiva. Hay dos pacientes con diagnóstico de astrocitoma pilocítico que tienen nueve años de operadas, la número 1 presentó a los dos años de

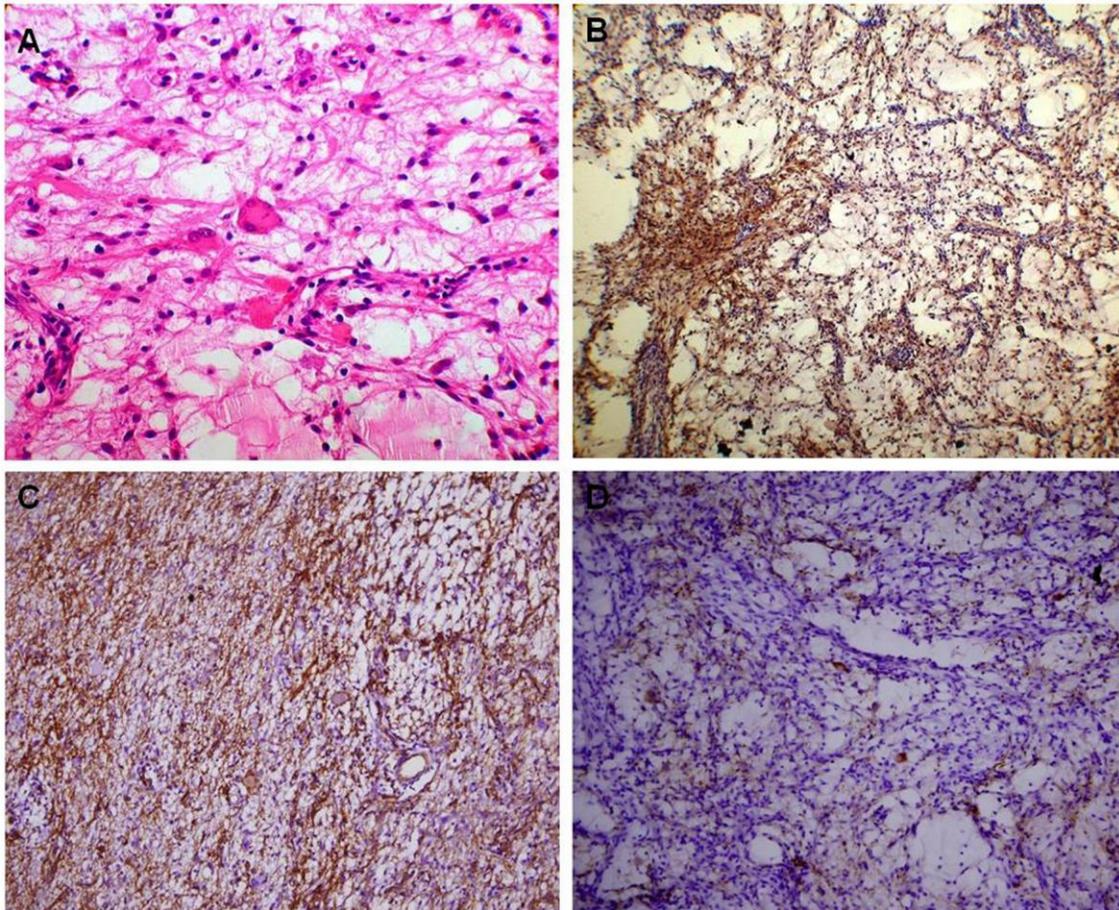


Figura 3. Ganglioglioma. A. Población mixta de células gliales y neuronales neoplásicas. Tinción de Hematoxilina/Eosina, x400. B. Componente glial positivo a la proteína ácida glifibrilar, x100. C. Marcada inmunorreactividad al CD34, x100. D. Células neuronales positivas al neurofilamento, x100.

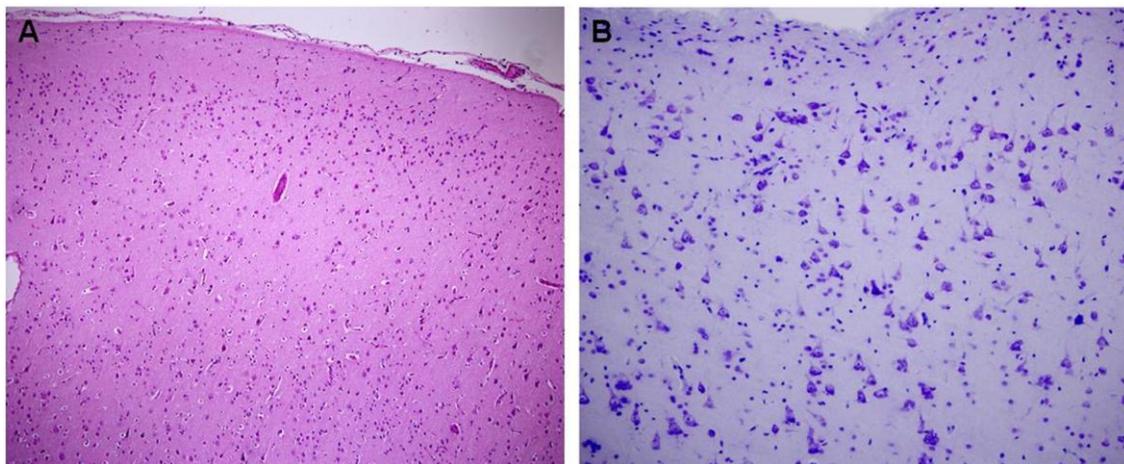


Figura 4. A y B. Laminación cortical anormal adyacente al ganglioglioma con neuronas hipertróficas, agrupadas y mal orientadas en la capa II. Tinción de Hematoxilina/Eosina, x100. B. Tinción de Klüver-Barrera, x200.

intervenida dos crisis relacionadas con factores estresantes, en su última evaluación se encontraba libre de crisis; la número dos presentó auroras en los dos primeros años de operada, en la última evaluación está libre de crisis. La paciente número cuatro con diagnóstico de TND y ocho años de

intervenida, se encuentra libre de crisis. De los 3 pacientes con diagnóstico de GG, el paciente 3 está libre de crisis con ocho años de operado, la paciente 5 tiene siete años de evolución y presentó dos crisis en los dos años posteriores a la cirugía

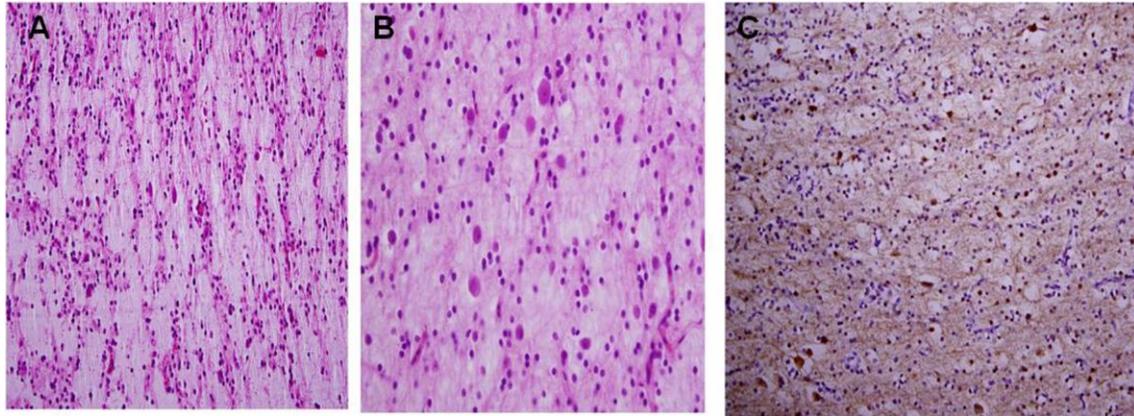


Figura 5. Tumor neuroepitelial disemбриoplásico. A. Disposición columnar, perpendicular a la superficie cortical. Tinción de Hematoxilina/Eosina, x100. B. Presencia de neuronas flotando en lagos de mucina, rodeadas por células "oligolike". Tinción de Hematoxilina/Eosina, x400. C. Inmunorreactividad neuronal a la enolasa neurona específica, x100.

relacionadas a estrés laboral, en la última evaluación se encuentra libre de crisis.

La paciente número 6 tiene un excelente control con una reducción considerable de las crisis (previo a la cirugía presentaba crisis diarias, posterior a esta tan solo dos al año). En la primera semana presento crisis y posteriormente ha presentado dos crisis al año en los cinco años y medio de evolución postquirúrgica. En este caso solo se resecó la lesión calcificada y la enferma presentó dehiscencia e infección de la herida quirúrgica.

DISCUSIÓN

En este trabajo se encontró que el 12,76 % de los pacientes incluidos en el programa de cirugía de epilepsia del CIREN fueron diagnosticados con tumor cerebral, de estos 4 se localizaron en el lóbulo temporal y 2 extratemporales. Los tumores localizados en el lóbulo temporal se asociaron a DCF en 3 de los 4 enfermos, y en ninguno de los extratemporales se confirmó esta asociación.

Los objetivos principales del tratamiento quirúrgico en tumores de bajo grado relacionados con EFR son la resección completa de la lesión y el control de las crisis epilépticas, si tenemos en cuenta que estas son el síntoma cardinal en la mayoría de los pacientes con un rango entre el 40-60 % (3), existiendo una correlación demostrada entre la cronicidad del tumor y la incidencia de las crisis (16).

A pesar de que nuestra serie es pequeña, el GG resultó el tumor más frecuente, resultado similar al de otros autores (5,17). Respecto a la localización de los seis casos analizados por nosotros, cuatro correspondieron al lóbulo temporal, análogo a lo reportado en la literatura (2,5,11).

La asociación de epilepsia y tumores cerebrales puede ser dividida en dos grupos: 1) Tumores que solo presentan crisis, generalmente son lesiones de

bajo grado y afectan a niños y pacientes jóvenes, y 2) Tumores con crisis y déficit neurológico, con mayor frecuencia son tumores de alto grado y afectan a pacientes de mediana edad y mayores (7). Los seis casos analizados correspondieron al primer grupo.

Las neoplasias cerebrales que con mayor frecuencia se asocian a EFR incluyen a:

- Tumores de origen glial: astrocitoma pilocítico, xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma difuso, oligodendroglioma y glioma angiocéntrico, y
- Tumores glioneuronales: ganglioglioma y gangliocitoma, tumor neuroepitelial disemбриoplásico, tumor papilar glioneuronal, tumor glioneuronal formador de rosetas y tumor glioneuronal con islas de neurópilo (2,18).

De estos dos grupos, los más frecuentes en series quirúrgicas de EFR son los tumores glioneuronales y dentro de estos el GG y el TND (19,20).

Los TAELE comparten un grupo de características que permiten distinguirlos de los tumores cerebrales primarios convencionales, entre ellas podemos mencionar: 1) Inicio de los síntomas a edades tempranas; 2) Epilepsia como el síntoma neurológico primario y a veces único; 3) Lento crecimiento y larga sobrevida; 4) Típica localización cortical; 5) Predominio en el lóbulo temporal; 6) Muchos exhiben diferenciación neuronal o incorporan neuronas corticales; 7) Pronóstico favorable posterior a la cirugía (mejoran las crisis y el tratamiento del tumor); 8) Una minoría de casos de TAELE de bajo grado presentan un comportamiento impredecible y agresivo con recurrencia y raramente una transformación anaplásica o una lesión de alto grado; 9) Probablemente ocurren durante el desarrollo del cerebro, y 10) No comparten los rasgos

moleculares que caracterizan a los gliomas difusamente infiltrantes como mutaciones en el IDH1 o deleciones en el cromosoma 1p/19q (2,21).

Un elemento a tener en cuenta en la evaluación de los TAELE, es la presencia de otras lesiones en el área peritumoral (gliosis, DCF y esclerosis hipocampal) que pueden ser responsables de la persistencia de las crisis tras la resección del tumor (14,22-24). La identificación de otra lesión que coexista con el tumor puede tener relevancia clínica, si tenemos en cuenta que el tumor por sí mismo puede ser eléctricamente silente, por lo que el origen de las crisis sería en el tejido patológico contiguo al tumor (25). Dentro del grupo de TAELE, los tumores glioneuronales, especialmente el GG y el TND se asocian a DCF en más del 80 % de los casos (2). En nuestro trabajo tres de los seis pacientes con tumores glioneuronales estaban asociados a DCF (2 GG y el TND).

Es controvertido el tipo de cirugía a realizar (lesionectomía o resecciones extensas). Algunos concuerdan que la lesionectomía proporciona los mejores resultados en el control de las crisis de los TAELE con localización extratemporal y temporolateral (26). Otros por su parte plantean que los resultados son polémicos para las lesiones temporomesiales (6). Otras series defienden la resección guiada del tumor así como del tejido adyacente (área epileptogénica) para lograr la condición libre de crisis de los enfermos (27,28). Englot et al comentan en su trabajo que los pacientes con tumores de bajo grado en el lóbulo temporal sometidos a resecciones extensas y guiadas alcanzaron un estado libre de crisis, comparable con resecciones subtotaletas (22).

Tandon et al consideran que la resección completa de la lesión es la mejor opción en los pacientes con tumores cerebrales y epilepsia. Los autores analizaron dos grupos de pacientes, el primero incluyó 13 casos con epilepsia relacionada a neoplasia (el 5,5 % de 235 pacientes sometidos a cirugía de epilepsia) y un segundo grupo integrado por 21 enfermos con epilepsia tumoral (28 % de 75 casos con tumores de bajo grado o intermedio). Al analizar la evolución postquirúrgica, todos a excepción de uno en el grupo de epilepsia se encontraban en la clase I de Engel. En el segundo grupo, se realizaron resecciones adicionales por recurrencia de las crisis a 7 enfermos (29).

Teniendo en cuenta lo antes comentado, se debe considerar durante el manejo quirúrgico de estos pacientes la necesidad de realizar una cirugía de epilepsia en vez de reseccionar solo el tumor. La cirugía de epilepsia junto con los estudios de ECoG intraoperatoria garantizarán la resección completa del tumor y la identificación, localización y mapeo

de la ZE, la cual puede o no, coincidir con la lesión visible en las IRM, lográndose un control adecuado de las crisis epilépticas (10,29). La ZE se define prequirúrgicamente cuando analizamos los hallazgos clínicos, de neuroimágenes, neurofisiológicos y neuropsicológicos (26,30).

Tandon et al refieren además que se deben tener en cuenta diferentes factores en la evaluación prequirúrgica en este grupo de pacientes: localización del tumor (corteza no elocuente vs. elocuente), ZE que puede estar más allá del tumor (para el lóbulo temporal puede estar en la amígdala o en el hipocampo), tumor residual, lateralidad, la cicatriz que se produce posterior a una lesionectomía previa, recurrencia de las crisis por recrecimiento del tumor y la conservación de las funciones cognitivas alrededor de la lesión (29).

El pronóstico de los TAELE posterior a la resección quirúrgica, es en la mayoría de los casos favorable, el 80–90 % de los enfermos queda libre de crisis posterior a la cirugía (31). En una revisión extensa de 910 pacientes con neurogliomas, se demostró que entre el 68-84 % de los pacientes con TND estaban libres de crisis, por su parte, entre el 54-94% de los enfermos con GG alcanzaron esta condición (31). En tanto, Southwell et al demostraron que el 85 % de los pacientes con GG estaban libres de crisis a los 5 años de operados (32). Una minoría de casos con TAELE de bajo grado, pueden comportarse de una manera imprevisible y agresiva, con recurrencia local y raramente se manifiestan con transformación anaplásica o una lesión de alto grado (2).

Las principales limitaciones del estudio están dadas por el sesgo de selección inherente a ser un solo centro de referencia y el número reducido de pacientes, lo que dificulta la generalización de los hallazgos. Se observó que la resección del tumor guiada por ECoG permitió diagnosticar otras lesiones no identificadas en las IRM y cuya epileptogenicidad ha sido demostrada. La favorable evolución clínica en la mayoría de los pacientes sugiere la utilidad de la ECoG intraoperatoria para la adecuada resección de la ZE. Para confirmar nuestros resultados, se continuará incrementando el número de casos que permitirá a su vez, conocer la relación entre el tipo histológico del tumor y la evolución clínica postquirúrgica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. York GK 3rd, Steinberg DA. Hughlings Jackson's neurological ideas. *Brain*. 2011;134:3106–13.

2. Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-Term Epilepsy-Associated Tumors. Mini-Symposium: etiologies of focal epilepsy. *Brain Pathol.* 2012;22:350-79.
3. Vecht C, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *The Oncologist.* 2014;19:751-59.
4. de Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in brain tumour patients: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain.* 2012;135:1002-16.
5. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, et al. The spectrum of long-term epilepsy associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia.* 2003;44:822-30.
6. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Bartiromo F, et al. Focal epilepsies associated with glioneuronal tumors: review article. *Panminerva Med.* 2013;55:225-38.
7. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007;6:421-30.
8. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Toni F, Bartiromo F, et al. Epilepsy associated tumors: review article. *World J Clin Cases.* 2014;2(11):623-41.
9. Cossu M, Fuschillo D, Bramerio M, Galli C, Gozzo F, Pelliccia V, et al. Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 9:115-22.
10. Blümcke I, Russo GL, Najm I, Palmi A. Pathology-based approach to epilepsy surgery. *Acta Neuropathol.* 2014;128:1-3.
11. Aronica E, Crino PB. Epilepsy related to developmental tumors and malformations of cortical development. *Neurotherapeutics.* 2014;11:251-68.
12. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, Volpi L, Riguzzi P, Marliani AF, et al. Seizure outcome in surgically treated drug resistant mesial temporal lobe epilepsy based on the recent histopathological classifications. *J Neurosurg.* 2013;119:37-47.
13. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classifications of tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: IARC; 2007.
14. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmi A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011;52(1):158-74.
15. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen T, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies.* 2 ed. New York: Raven Press; 1993. p. 609-21.
16. Cascino GD. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia.* 1990;31(Suppl 3):S37-44.
17. Prayson RA. Brain tumors in adults with medically intractable epilepsy. *Am J Clin Pathol.* 2011;136:557-63.
18. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(6):611-20.
19. Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behavior.* 2009;15:34-9.
20. Chang EF, Christie C, Sullivan JE, Garcia PA, Tihan T, Gupta N, et al. Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5:123-30.
21. Ostrom Q, Cohen ML, Ondracek A, Sloan A, Barnholtz-Sloan J. Gene markers in brain tumors: what the epileptologist should know. *Epilepsia.* 2013;54(Suppl 9):25-9.
22. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery.* 2012;70:921-28.
23. Marucci G, Martinoni M, Giulioni M. Relationship between focal cortical dysplasia and epilepsy-associated low-grade tumors: an immunohistochemical study. *APMIS.* 2013;121:22-9.
24. Giulioni M, Martinoni M, Marucci G. Tailored pharmacoresistance related to underlying structural lesions. *Epilepsy Behav.* 2014;36:22-3.
25. Prayson RA, Fong J, Najm I. Coexistent pathology in chronic epilepsy patients with neoplasms. *Mod Pathol.* 2010;23:1097-03.
26. Giulioni M, Gardella E, Rubboli G, Roncaroli F, Zucchelli M, Bernardi B, et al. Lesionectomy in epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results. *J Clin Neurosci.* 2006;13:529-35.
27. Babini M, Giulioni M, Galassi E, Marucci G, Martinoni M, Rubboli G, et al. Seizure outcome of surgical treatment of focal epilepsy associated with low-grade tumors in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11:214-23.
28. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, Martinoni M, Volpi L, Michelucci R, et al. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection. *J Neurosurg.* 2009;111:1275-82.
29. Tandon N, Esquenazi Y. Resection strategies in tumoral epilepsy: Is a lesionectomy enough? *Epilepsia.* 2013;54(Suppl. 9):72-8.
30. Duncan JS, de Tisi J. MRI in the diagnosis and management of epileptomas. *Epilepsia.* 2013;54(Suppl 9):40-3.
31. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord.* 2006;8 Suppl 2:S1-S9.
32. Southwell DG, García PA, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Long-term seizure control outcomes after resection of gangliogliomas. *Neurosurgery.* 2012;70(6):1406-13.