

# Epilepsia extratemporal. Diagnóstico neuropatológico y evolución clínica postquirúrgica. Programa Nacional de Cirugía de Epilepsia, 2002-2017

## *Extratemporal epilepsy. Neuropathological diagnosis and post-surgical clinical evolution. National Epilepsy Surgery Program, 2002-2017*

BÁRBARA O. ESTUPIÑAN DÍAZ<sup>1,2</sup>, LILIA M. MORALES CHACÓN<sup>1</sup>, LOURDES LORIGADOS PEDRE<sup>1</sup>,  
MARGARITA M. BÁEZ MARTÍN<sup>1</sup>, NELSON QUINTANAL CORDERO<sup>1</sup>, ISABEL FERNÁNDEZ JIMÉNEZ<sup>1</sup>,  
MARÍA TERESA SOLOMÓN CARDONA<sup>1</sup>, JUDITH GONZÁLEZ GONZÁLEZ<sup>1</sup>,  
JUAN E. BENDER DEL BUSTO<sup>1</sup>, MANUEL DE ARRIBA ROMANIDY<sup>3</sup>, HÉCTOR J. GÓMEZ SUÁREZ<sup>3</sup>,  
MERCEDES R. SALINAS OLIVARES<sup>3</sup>, MARTHA C. RÍOS CASTILLO<sup>4</sup>, AISEL SANTOS SANTOS<sup>3</sup>,  
ZENaida M. HERNÁNDEZ DÍAZ<sup>1</sup>, MARÍA E. MORALES MORALES<sup>3</sup>, DAYMARELYS CHARLES BENOIT<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Centro Internacional de Restauración Neurológica (Ciren), La Habana, Cuba. <sup>2</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, Cuba. <sup>4</sup>Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, La Habana, Cuba.

### Cómo citar este artículo:

Estupiñan Díaz BO, Morales Chacón LM, Lorigados Pedre L, Báez Martín MM, Quintanal Cordero N, Fernández Jiménez I, et al. Epilepsia extratemporal. Diagnóstico neuropatológico y evolución clínica postquirúrgica. Programa Nacional de Cirugía de Epilepsia, 2002-2017. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2019 [citado ]; 14(1) Especial:33-37. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>

### RESUMEN

En los centros dedicados a la cirugía de la epilepsia, alrededor del 20% de las intervenciones quirúrgicas involucran a las epilepsias extratemporales y la mayoría de los casos corresponden al lóbulo frontal. El objetivo fue evaluar los hallazgos neuropatológicos y la evolución clínica postquirúrgica en los pacientes con epilepsias extratemporales farmacorresistente atendidos en el Programa Nacional de Cirugía de Epilepsia. De la base de datos (Anatomía Patológica) de pacientes con epilepsia focal farmacorresistente, operados entre 2002 y 2017. Se seleccionaron los casos con epilepsias extratemporales, todas las cirugías se guiaron por electrocorticografía. De los 64 pacientes estudiados, 17 fueron extratemporales. La edad promedio en el momento de la cirugía fue de 24,7 años. En el 66,66% se detectó lesión en los estudios imagenológicos. Los diagnósticos histológicos fueron displasia cortical focal tipo I (4), IIa (1) y IIb (5); astrocitoma pilocítico (1); angioma cavernoso (1); ganglioglioma (1); meningioangliomatosis (1); polimicrogiria (1) y descriptivo (2). En la última evaluación realizada, 8 pacientes (47,05%) continuaban con crisis epilépticas, 6 (35,29%) estaban sin crisis y 3 no asistieron a consulta. El 26,56% de los pacientes se correspondió con una epilepsia extratemporal, resultado similar a lo descrito en la literatura. Los diagnósticos neuropatológicos son similares a los encontrados en la epilepsia del lóbulo temporal con predominio de la displasia cortical focal. A pesar de que el resultado postquirúrgico es inferior a las resecciones temporales, la cirugía ofrece un beneficio a estos pacientes al reducir la frecuencia de las crisis.

**Palabras clave:** epilepsia extratemporal; farmacorresistencia; cirugía de epilepsia; neuropatología; evolución clínica postquirúrgica.

### ABSTRACT

In centers dedicated to epilepsy surgery, about 20% of surgical interventions involve extratemporal epilepsy and the majority of cases correspond to the frontal lobe. The objective was to evaluate the neuropathological findings and the post-surgical clinical evolution in patients with drug-resistant extratemporal epilepsy treated in the National Epilepsy Surgery Program. From the database (Pathological Anatomy) of patients with drug-resistant focal epilepsy, operated between 2002 and 2017, cases with extratemporal epilepsy were selected. All surgeries were guided by electrocorticography. Of the 64 patients studied, 17 were extratemporal. The average age at the time of surgery was 24.7 years. In 66.66%, lesions were detected in imaging studies. Histological diagnoses were focal cortical dysplasia type I (4), IIa (1) and IIb (5); pilocytic astrocytoma (1); cavernous angioma (1); ganglioglioma (1); meningioangliomatosis (1); polymicrogyria (1) and descriptive (2). In the last evaluation, 8 patients continued with epileptic seizures (47.05%), 6 were without seizures (35.29%) and 3 did not attend the consultation. 26.56% of the patients corresponded with extra-temporal epilepsy, a result similar to that described in the literature. Neuropathological diagnoses are similar to those found in temporal lobe epilepsy with a predominant focal cortical dysplasia. Although the post-surgical outcome is inferior to temporary resections, surgery offers a benefit to these patients by reducing the frequency of seizures.

**Keywords:** extratemporal epilepsy, drug resistance, epilepsy surgery, neuropathology, post-surgical clinical evolution.

## INTRODUCCIÓN

Alrededor de un tercio de los pacientes con epilepsia no logran controlar sus crisis a pesar del tratamiento farmacológico y son diagnosticados como farmacorresistentes, siendo la cirugía una alternativa terapéutica.<sup>(1)</sup> En los centros dedicados a la cirugía de la epilepsia, la lobectomía temporal es el prototipo de síndrome remediable quirúrgicamente y alrededor del 20% de los pacientes intervenidos en estos centros presentan una epilepsia extratemporal (EExt), siendo el lóbulo frontal el más afectado.<sup>(2,3,4)</sup> La EExt se asocia con lesiones diagnosticadas en las imágenes de resonancia magnética (IRM) o tras el análisis microscópico o no se identifican alteraciones.<sup>(5)</sup> Las causas más frecuentes son la displasia cortical focal (DCF), los tumores de bajo grado y las malformaciones vasculares, entre otras. La evolución clínica postquirúrgica en este grupo de pacientes no tiene tan buenos resultados si se compara con los operados de epilepsia del lóbulo temporal.<sup>(5)</sup>

Objetivo general: evaluar los hallazgos neuropatológicos y la evolución clínica postquirúrgica en los pacientes con EExt farmacorresistente atendidos en el Programa Nacional de Cirugía de Epilepsia, Cuba.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo con la base de datos del laboratorio de Anatomía Patológica del Centro Internacional de Restauración Neurológica (Ciren) de pacientes con epilepsia farmacorresistente (EFR) intervenidos quirúrgicamente en este centro, en el Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez y en el Instituto

de Neurología y Neurocirugía (La Habana-Cuba) entre los años 2002 y 2017; se seleccionaron los pacientes con EExt farmacorresistente. Los pacientes se sometieron a una rigurosa evaluación prequirúrgica protocolizada<sup>(6)</sup> y se tuvieron en cuenta criterios de inclusión y exclusión.<sup>(7)</sup> Todas las resecciones se guiaron por electrocorticografía.

El tejido resecado se fijó 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, Klüver-Barrera y tricrómica de Masson. Se seleccionaron bloques representativos para realizar el estudio inmunohistoquímico y evaluar la arquitectura cortical y los rasgos citológicos a través del método biotina-avidina (GN Plus HRP-DAB Kit, Broad Spectrum). Se utilizaron los siguientes anticuerpos primarios, pretratados con calor: proteína nuclear neuronal específica (NeuN, GENNOVA, dilución 1/500), proteína ácida gliofibrilar (GFAP, de sus siglas en inglés, GENNOVA, dilución 1/50), neurofilamento (NF, GENNOVA, listo para uso), antígeno de membrana epitelial (EMA, GENNOVA, listo para uso) y CD68 (GENNOVA, listo para uso). El diagnóstico histopatológico de tumor del sistema nervioso central se realizó según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007.<sup>(8)</sup> Para el diagnóstico microscópico de 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 con lesiones principales.<sup>(9)</sup> Para el seguimiento clínico postquirúrgico los pacientes se dividieron en dos grupos: sin crisis y con crisis, según la última evaluación clínica postquirúrgica.

**Tabla 1.** Datos demográficos, localización y resultados de las neuroimágenes, el diagnóstico el histopatológico y la evolución clínica postquirúrgica de los pacientes con epilepsia extratemporal farmacorresistente sometidos a cirugía.

No.	E / S	Localización	IRM	Diagnóstico Histológico	Presencia crisis última evaluación
1	25 / F	Parietal I	Lesión estructural	Astrocitoma pilocítico	No
2	21 / M	Frontal D	Negativa	DCF tipo IIa	Sí
3	35 / M	Frontal D	Lesión estructural	Angioma cavernoso calcificado	No
4	46 / F	Occipital I	Lesión estructural	Ganglioglioma. Extensa calcificación del tejido	Sí
5	22 / M	Frontal D	Lesión estructural	DCF tipo IIb	No
6	20 / M	Frontal D	Lesión estructural	Descriptivo	Sí
7	42 / M	Occipital I	Lesión estructural	Meningioangiomas	No
8	24 / M	Frontal D	Negativa	DCF tipo Ic	Sí
9	28 / M	Parietal D	Lesión estructural	DCF tipo IIb	No ha asistido consulta
10	15 / M	Frontal I	Negativa	DCF tipo Ia	Sí
11	27 / M	Frontal D	Lesión estructural	DCF tipo IIb	Sí
12	16 / F	Parietal D	Lesión estructural	DCF tipo IIb	Sí
13	20 / M	Frontal D	Negativa	DCF tipo Ib	Sí
14	11 / M	Occipital D	Lesión estructural	Polimicrogiria	No ha asistido consulta
15	14 / M	Frontal I	Se desconoce	Descriptivo	No
16	29 / M	Frontal D	Se desconoce	DCF tipo IIb	No
17	21 / M	Frontal D	Negativa	DCF tipo Ib	No ha asistido consulta

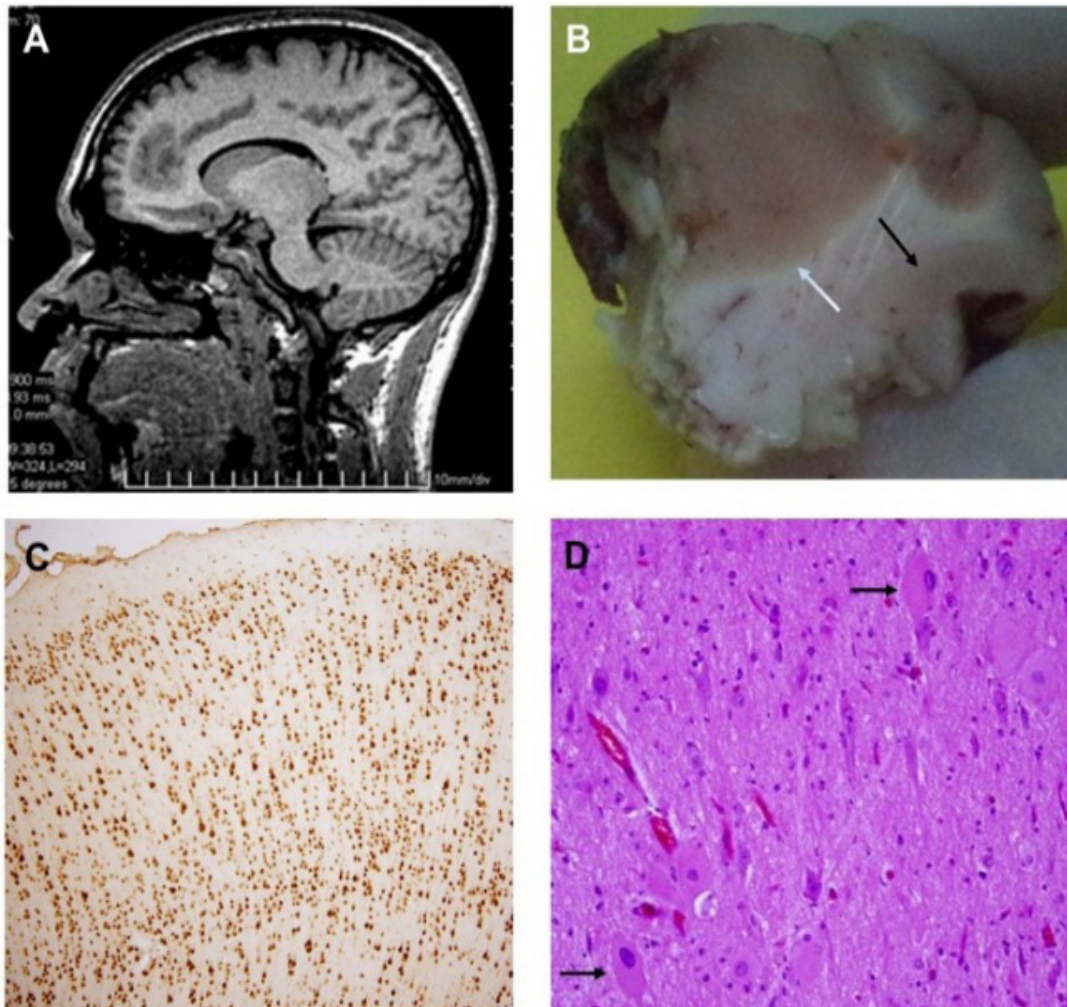
**Leyenda:** E: edad en el momento de la cirugía. S: sexo. I: izquierdo. D: derecho. IRM: imagen de resonancia magnética. DCF: displasia cortical focal.

**Fuente:** Historias clínicas de los pacientes y base de datos de Anatomía Patológica.

## RESULTADOS

De los 64 pacientes que conformaron la base de datos (Anatomía Patológica) de cirugía de epilepsia, 17 fueron EExT (26,56%); 11 correspondieron al lóbulo frontal (9 derecho), 3 parietales (2 derecho) y 3 occipitales (2 izquierdo). El sexo masculino estuvo representando por 14 hombres. El promedio de edad previo a la intervención quirúrgica fue de 24,47 años. La edad de inicio de las crisis osciló entre 1 y 20 con un promedio de 7 años. La duración de la enfermedad, previa a la cirugía fluctuó entre 3 y 42 años con un promedio de 17,58. Los antecedentes patológicos personales fueron positivos en 4 pacientes (2 meningoencefalitis, una de ellas causada por el herpes simple; la asfixia moderada al nacer y la crisis febril). En 10 pacientes (66,66%) se detectó lesión estructural en las IRM, desconociéndose en dos de ellos el resultado de las imágenes. Histológicamente, la DCF se diagnosticó en 10 pacientes (58,2%), cinco correspondieron al tipo IIb

(50%) (casos 5, 9, 11, 12 y 16), 1 IIa (caso 2), 2 Ib (casos 13 y 17), Ia (caso 10), Ic (caso 8). Figura 1 Se diagnosticaron 2 tumores grado I según la clasificación de la OMS, astrocitoma pilocítico (caso 1) y ganglioglioma con extensa calcificación (caso 4). El caso tres evidenció un angioma cavernoso calcificado. Por su parte, el caso siete se correspondió con una meningioangliomatosis. El análisis morfológico del paciente 14 demostró una polimicrogiria. En los casos seis y 15 se realizó un diagnóstico descriptivo. Tabla 1 De los 14 pacientes con seguimiento clínico postquirúrgico, ocho estaban con crisis (57,14%) y seis sin crisis (42,85%) en su última evaluación, tres no asistieron a las consultas. De los 10 casos con lesión estructural en las IRM, cuatro estaban con crisis y cuatro sin crisis y dos no asistieron a consulta. En los cinco casos con IRM negativa, cuatro pacientes continuaban con crisis y uno no acudieron al médico.



**Figura 1. A.** Imagen de la resonancia magnética en T1, un corte axial con lesión supracallosa, que interesa la región de la corteza del cíngulo en el lóbulo frontal derecho. **B.** Aspecto macroscópico de la DCF que corresponde con la imagen A donde se aprecia ensanchamiento focal de la corteza (flecha blanca) y pobre delimitación entre la sustancia gris y la blanca (flecha negra). **C.** Imagen histológica de la DCF tipo Ic con dislaminaación de las capas corticales (radial y tangencial). Neun, 10x. **D.** Imagen histológica de la DCF tipo IIb, presencia de células balonadas (flechas negras). Hematoxilina – Eosina, 20x.

## DISCUSIÓN

En la serie, el 88,23% de los pacientes tuvo un diagnóstico histopatológico específico, resultado similar a lo descrito por Blümcke, quien plantea que un patrón histológico característico puede reconocerse en el 93% de los pacientes con EFR sometidos a cirugía y en el 7% no se logra un diagnóstico específico a pesar de realizarles un estudio microscópico detallado.<sup>(10,11)</sup> El diagnóstico histopatológico más frecuente fue la DCF y dentro de los subtipos la tipo IIB, análogo a lo descrito en la literatura.<sup>(11,12,13)</sup> La DCF es una malformación del desarrollo cortical intrínsecamente epileptogénica y una de las principales causas de EExT farmacorresistente. Su localización más frecuente con o sin células balonadas (DCF tipo IIB o DCF tipo IIa, respectivamente) es el lóbulo frontal.<sup>(13)</sup> En las IRM (1.5T), la DCF muestra un patrón anormal de los surcos y giros, engrosamiento cortical focal, el signo del trasmanto y pobre delimitación entre la sustancia gris y blanca.<sup>(14)</sup> Los centros dedicados a la cirugía de epilepsia demuestran que la DCF es la causa más frecuente de EFR en las edades pediátricas y la tercera causa más común

en la población adulta.<sup>(11,15)</sup> Más del 50% de los pacientes del presente estudio continuaban con crisis epilépticas en la última evaluación clínica postquirúrgica, los autores de este trabajo consideran que este resultado pudiera estar relacionado con la duración prolongada de la enfermedad, ausencia de lesión en las IRM, resección incompleta de la lesión por estar localizada en las áreas funcionales o la extensión de la corteza displásica más allá de la anomalía visible en la IRM y el diagnóstico de DCF tipo I.<sup>(16,17)</sup> En la actualidad se reconocen factores relacionados con el éxito de la cirugía extratemporal: la localización del inicio de las crisis, la presencia de lesión en las IRM y la resección completa de esta, así como DCF tipo II.<sup>(18)</sup>

## CONCLUSIONES

En la mayoría de los pacientes estudiados se realiza un diagnóstico histopatológico específico. La DCF fue la lesión más diagnosticada y dentro de esta el subtipo IIB. A pesar de que el resultado postquirúrgico es inferior a las resecciones temporales, la cirugía ofrece un beneficio a estos pacientes al reducir la frecuencia de las crisis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug resistant epilepsy. *JAMA*. 2015;313:285-93.
2. Kutsy RL. Focal extratemporal epilepsy: clinical features, EEG patterns, and surgical approach. *J Neurol Sci*. 1999;166:1-15.
3. Harvey A, Cross JH, ShinnarS, MathernGW, Taskforce IPSS. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008;49:146-55.
4. Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Luders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*. 2007;130:574-84.
5. Tellez Zenteno JF, Wiebe S, López-Méndez Y. Epilepsia extratemporal. Aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *RevNeurol*. 2010;51 (2): 85-94.
6. Morales Chacón LM. Parte I: Lineamientos de la cirugía: Lineamientos del Capítulo Cubano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia. En: Morales Chacón LM, ed. *Epilepsias farmacorresistente: su tratamiento en Cuba*. La Habana: Ciencias Médicas; 2017. pp. 1-8.
7. Bender del Busto JE; González González, J. Parte I: Lineamientos de la cirugía: Evaluación clínica pre y postquirúrgica. En: Morales Chacón LM, ed. *Epilepsias farmacorresistente: su tratamiento en Cuba*. La Habana: Ciencias Médicas; 2017. pp. 9-20.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classifications of tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: IARC; 2007.
9. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmieri 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.
10. Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15:34-9.
11. Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien C.G, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377:1648-56.
12. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Lo Russo G, Mai R, Cardinale F, et al. Focal cortical dysplasia: Neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*. 2002;125:1719-32.
13. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo G, Mai R, et al. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *EpilepticDisord*. 2012;14(3): 257-66.
14. Kabat J, Przemystaw K. Focal cortical displasia – review. *Pol J Radiol*. 2012;77 (2): 35-43.
15. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*. 2009;50(6):1310-35.
16. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo G, Deleo F, et al. Type I focal cortical displasia (FCD I): surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord*. 2010; 12 (3):1-
17. Sun Y, Wang X, Che N, Qin H, Liu S, Wu X, et al. Clinical characteristics and epilepsy outcomes following surgery caused by focal cortical displasia (type IIa) in 110 adult epileptic patients. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):2225-34.
18. Villarejo-Ortega FJ, Álvarez-Linera Prado J, Pérez-Jiménez MA. Cirugía de la epilepsia en niños con displasias corticales focales. *RevNeurol*. 2013;57(Supl 1): S221-S27.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Contribución a la teoría:** Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

---

**Dirección para la correspondencia:** Dra. Bárbara O. Estupiñan Díaz, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

**Correo electrónico:** @elacm.sld.cu

*Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0*

