Tratamiento quirúrgico de la epilepsia asociada a tumores neuroepiteliales de bajo grado.

Surgical treatment of low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors.

Francisco Rojas Z⁽¹⁾, Viviana Venegas S⁽²⁾, Cecilia Okuma P⁽³⁾, Osvaldo Koller C⁽⁴⁾,
Sonia Ponce de Leon M⁽²⁾, Carmen Olbrich G⁽⁶⁾, Mauro Medeiros F.⁽⁷⁾

Brain tumors are an important cause of epilepsy that is difficult to manage, accounting for 20-30% of cases of refractory epilepsy surgery. In this group of patients, low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors (LEAT) are the main cause and the most frequent being dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNT) and ganglioglioma (GG). In this article, we review the changes in the definition of refractory epilepsy, advances in diagnostic imaging, and histopathological diagnosis with new molecular markers, which have allowed for an increasingly early and accurate diagnosis. Resective surgery is also reviewed, allowing in these cases a seizure freedom close to 70-90% of patients. The best outcome in terms of seizure control can be achieved when early surgery is performed.

Key words: Epilepsy, tumor, surgery

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2021; 59 (4): 321-333

INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales representan una causa importante de epilepsia refractaria y corresponden a un 20-30 % de los

casos de cirugía de la epilepsia⁽¹⁾. Entre los tumores más epileptogénicos, se encuentran los tumores neuroepiteliales de bajo grado caracterizados por un lento crecimiento y bajo riesgo de malignización. Este grupo de

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Aceptado: 2021/03/02

Recibido: 2020/08/17

⁽¹⁾ Neurocirujano, Servicio de Neurofisiología, Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo

⁽²⁾ Neuróloga Pediátrica, Servicio de Neurofisiología, Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo

⁽³⁾ Neurorradiólogo, Servicio de Neurorradiología, Instituto de neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo

⁽⁴⁾ Neurocirujano, Servicio de Neurocirugía Pediátrica, Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo

⁽⁶⁾ Neuropsicólogo, Servicio de Neurofisiología, Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo

⁽⁷⁾ Psiquiatra, Servicio de Neurofisiología, Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo

tumores incluyen principalmente a tumores neuroepiteliales disembrionarios (DNT) y ganglioglioma (GG), luego le siguen con menor epileptogenicidad, los gliomas de bajo grado, meningioma, glioblastoma, metástasis y linfoma⁽²⁾. Según datos del banco de registro Europeo de epilepsia publicado por Blümcke y cols.⁽³⁾ de un total de 1551 tumores, el 65 % correspondió a DNT y GG. Los tumores neuroepiteliales de bajo grado asociados a epilepsia⁽³⁾, abarcan un amplio espectro de tumores gliales o glioneuronales que afectan principalmente a pacientes pediátricos y adultos jóvenes, y se asocian a epilepsia refractaria en un 90-100% de los pacientes⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Este grupo de tumores fue denominado el año 2003 por Luyken y cols.⁽⁶⁾ como tumores asociados a epilepsia de larga evolución (LEAT). Este término ha sido abandonado en los últimos años, puesto que en la actualidad la definición de epilepsia refractaria no considera un plazo de tiempo⁽⁷⁾, adoptándose en los últimos años el término de tumores neuroepiteliales de bajo grado asociado a epilepsia⁽³⁾⁽⁸⁾.

Fisiopatología

Los tumores intraaxiales que comprometen la corteza cerebral se relacionan con mayor frecuencia a epilepsia y dentro de este grupo los tumores de bajo grado son los más característicos⁽⁸⁾. En general todos los tumores pueden alterar el tejido cerebral circundante por varios factores como, edema, efecto mecánico, irritación, alteración a nivel de las redes neuronales, hipoxia local y alteración de la barrera hematoencefálica⁽⁹⁾. La mayor epileptogenicidad de los tumores de bajo grado, podría estar explicada por su lento crecimiento, lo cual permitiría el desarrollo de mecanismos epileptogénicos, dados por propiedades intrínsecas de los tumores glioneuronales. Entre estas propiedades se encuentran: la desorganización de los componentes neuronales y gliales similares a las displasias corticales, la sobreexpresión de neurotrans-

misores, receptores y neuropéptidos, todo lo cual podría contribuir en la formación de focos de hiperexcitabilidad⁽¹⁰⁾. La localización es otro factor relacionado a la epileptogenicidad, así los tumores localizados en relación a la corteza frontal, temporal, parietal y especialmente los localizados en áreas elocuentes tienen una mayor frecuencia de asociación con crisis epilépticas⁽¹¹⁾. Se postula también que alteraciones del equilibrio de neurotransmisores, específicamente glutamato y GABA, en la periferia de los tumores contribuyen a la epileptogénesis⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. En este contexto, se ha descrito la asociación entre mutación de IDH-1 y aumento de agonistas de los receptores de glutamato. Por otra parte, existe una menor actividad inhibitoria mediada por GABA en el tejido peritumoral.

Presentación clínica

Los tumores neuroepiteliales de bajo grado asociados a epilepsia (LEAT), se caracterizan por la aparición de crisis epilépticas focales con o sin generalización secundaria desde etapas tempranas de la vida. El patrón de crisis más frecuente son las crisis focales con alteración de conciencia, siendo el único síntoma en un 30-50% de los casos. En un 30% de los casos el patrón de crisis puede ser mixto con generalización secundaria que está descrita en un 10-15% y las crisis focales en un 5%⁽¹³⁾. El déficit neurológico es infrecuente. La edad promedio del inicio de crisis epilépticas es 16.5 años y en este grupo de pacientes se describe un largo período de tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAEs) previo. El lapso promedio de tiempo transcurrido entre el inicio de las crisis y el tratamiento quirúrgico es de 11.8 años⁽³⁾. El 70% de estos tumores se localizan en el lóbulo temporal, siendo en su mayoría tumores benignos grado I de la WHO⁽⁶⁾, por lo cual la recidiva tumoral y progresión son infrecuentes.

Estudio imagenológico

El estudio imagenológico de elección para evaluar este tipo de tumores es la resonancia magnética (RM). No existe un patrón característico y patognomónico que permita orientar de manera precisa el subtipo de tumor, ya que el comportamiento imagenológico es variable. En ocasiones puede ser difícil diferenciar un LEAT de un glioma de bajo grado, especialmente cuando la historia de crisis epilépticas es corta o el inicio de la epilepsia es tardío. La mayoría de estas lesiones son pequeñas, sin efecto de masa, sin componente infiltrativo, algunas presentan

componente quístico y pueden no presentar captación de contraste (Figura 1). Los gangliomas se caracterizan en RM por la asociación de lesiones quísticas y nodulares, pudiendo estas últimas presentar captación de contraste, además puede existir pérdida de la diferenciación entre sustancia blanca y sustancia gris.

Los principales diagnósticos diferenciales son quistes, cavernoma, calcificaciones, lesiones residuales postraumáticas o post inflamatorias, displasia cortical focal y gliosis⁽¹⁴⁾.

Los GG pueden observarse en RM como

Figura 1. Niño de 5 años, epilepsia refractaria de 1 año de evolución. El estudio por imágenes demuestra Tumor neuronal multinodular vacuolante del giro frontal medio izquierdo, con lesión focal ligeramente expansiva tipo cluster multinodular de alta señal T2 bien circunscrita de localización cortico-subcortical, sin impregnación con el medio de contraste ev. Imágenes por RM: A) Coronal T2; B) Sagital T2 saturado; C) Coronal T1 gadolinio). Niña de 3 años 7 meses, epilepsia refractaria 15 meses de evolución. El estudio por imágenes demuestra lesión expansiva parieto occipital cortico-subcortical, bien delimitada de alta señal T2, sin la impregnación con el medio de contraste. La biopsia concluye Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico (DNT). Imágenes por RM: D) Coronal T2; E) Axial T2; F) Axial T1 gadolinio).

lesiones con una combinación de componentes sólido, quístico o con calcificaciones. La captación de contraste puede o no estar presente en cuyo caso varía entre nodular y en anillo.

Los DNT presentan con mayor frecuencia una morfología multiquística y en un 30% de los casos pueden presentar captación de contraste⁽¹⁵⁾.

Histopatología

El espectro de pacientes y tumores asociados a epilepsia comprende dos grandes grupos⁽⁸⁾:

1.-Tumores neuroepiteliales de bajo grado asociados a epilepsia (LEAT), que corresponden a tumores con componente glial y neuronal. Son pacientes con inicio precoz de crisis epilépticas, menores de 15 años, se incluyen: glioma angiocéntrico, ganglioglioma, astrocitoma isomórfico, DNT, astrocitoma pilocítico.

2.-Grupo de tumores difusos, semi-benignos e infiltrativos con inicio tardío de crisis, mayores de 15 años, incluyen: astrocitoma pleomórfico, oligodendroglioma, astrocitoma difuso.

Los GG y DNT representan el 80% de los LEAT⁽¹⁶⁾. Estos tumores comparten ciertas características como: localización preferente en el lóbulo temporal, edad de presentación en la infancia, ambos pueden presentar células de aspecto oligodendrogial o astrocitario, con o sin componente neuronal, pueden estar asociados a displasia cortical, con ausencia de mutaciones en los genes de IDH y ATRX; y falta de la presencia de codeleción 1p/19q. La gran dificultad en el diagnóstico de estos tumores se ve reflejado en la gran variabilidad diagnóstica inter-observador entre patólogos. Dada la dificultad en el diagnóstico de estos tumores basándose exclusivamente en el fenotipo, se ha planteado una categorización diagnóstica en base a parámetros histológicos, inmunohistoquímicos y/o moleculares⁽¹⁷⁾. En publicaciones recientes⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ se han clasificado los LEAT

en 3 grupos: grupo 1: ganglioglioma, DNT y tumores no especificados, en que predomina los GG con mutación BRAF V600; el grupo 2: en que predominan los DNT con las mutaciones FGFR1; y el grupo 3: tumores con características de astrocitoma en que presenta mutación MYB.

En los últimos años, se ha agregado nuevas entidades incluidas en los LEAT, como es el tumor neuronal multinodular vacuolante descrito por Huse y cols. el año 2013⁽²⁰⁾. Estos son lesiones nodulares subcorticales hiperintensas en T2 que comprometen la sustancia blanca subcortical, la WHO los ha incluido en el subgrupo de los gangliocitomas. Estos tumores tienen una baja proliferación con crecimiento escaso infiltrativo y dada sus características histopatológicas y genéticas, se postula que corresponden más bien a malformaciones del desarrollo cortical o displasias⁽²¹⁾⁽²²⁾. Otra entidad descrita recientemente es el tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado, descrito por Huse y cols el año 2017⁽²³⁾, que se caracteriza por predominio de células de aspecto oligodendrogial, con marcador CD 34 (+).

Asociación entre displasia cortical y tumores neuropiteliales de bajo grado

Se ha descrito una asociación entre tumores de bajo grado y displasia cortical focal (DCF), este hallazgo se encuentra con mayor frecuencia en el lóbulo temporal (8). El porcentaje de asociación varía en diferentes series, Giulioni y cols⁽²⁴⁾ reportaron DCF en un 17.7% de los LEAT, de las cuales un 13 % correspondió a DCF IIb y 2.4% a DCF IIa. En la serie de Pellicia y cols⁽²⁵⁾ se encontró asociación entre tumor y DCF en el 17,2% de los pacientes pediátricos y 28,1 % de los pacientes adultos. El año 2011, luego del artículo de Blümcke y cols⁽²⁶⁾ se introdujo en la clasificación de las displasias corticales, la DCF III, que incluye la asociación de DCF con otra patología. Específicamente la DCF IIb incluye la asociación entre DCF tipo I y

tumores gliales o glioneurales.

Los hallazgos imagenológicos en RM más frecuentes de las DCF son el aumento del espesor cortical, el borramiento de la diferenciación entre sustancia blanca y sustancia gris, así como el aumento de señal en secuencias T2/Flair a nivel subcortical⁽¹⁵⁾. En displasias corticales tipo II se describe la lesión en embudo transmanto que se extiende desde la corteza hasta el ventrículo (Figura 2).

No se ha establecido con claridad la naturaleza de la asociación entre tumor y DCF. Una hipótesis está ligada a las similitudes entre células madre tumorales y células ma-

dre del sistema nervioso central, que en el cerebro adulto se encuentran a nivel subventricular y en el giro dentado. Schiyong L y cols⁽²⁷⁾, postulan que las células madre subventriculares migran a la zona de DCF, donde la exposición de las células madre a un microambiente anómalo, caracterizado por alteración de la arquitectura, expresión de proteínas aberrantes y mutaciones genéticas, predispone a la génesis tumoral.

Estudio prequirúrgico

Cerca de un 30% de los pacientes con tumores asociados a epilepsia son refractarios a

Figura 2. Hombre de 57 años con epilepsia refractaria desde la infancia. El estudio por imágenes demuestra lesión nodular temporal derecha hipercaptante en relación al cuerno ventricular temporal derecho y adyacente a ella se observa área de engrosamiento neocortical con pérdida de la diferenciación sustancia gris sustancia blanca, con alta señal Flair/T2 en el fondo del surco, sugerente de displasia cortical focal asociada. Imágenes por RM: A) Axial T1 gadolinio; B) Axial Flair; C) Coronal T2.

D) Lesionectomía temporal, con resección de displasia cortical focal y tumor. E) Biopsia de lesión neocortical: tinción HE con neuronas dsimórficas y células balonadas, hallazgos concordantes con DCF tipo II b. F) Biopsia de lesión nodular: tinción HE con patrón bifásico de células bipolares con fibras de Rosenthal. Evoluciona sin crisis epilépticas post lesionectomía Engel I.

manejo farmacológico y son descritos como candidatos a estudio prequirúrgico⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾. El objetivo del estudio prequirúrgico es definir la relación entre el tumor (zona lesional) y la zona epileptogénica.

La lesión es definida mediante el estudio de RM, sin embargo, hay que considerar que en algunos casos LEAT pueden estar asociados a displasias corticales que pueden no ser evidentes en la RM. Se estima que dos tercios de los focos epileptogénicos se encuentran dentro de la masa tumoral, mientras que un tercio se encuentra fuera y el estudio imagenológico no es suficiente para determinar el foco epileptogénico relevante⁽¹³⁾. El video EEG permite definir la zona epileptogénica (ZE) que debe ser resecada de manera completa para lograr la libertad de crisis (Engel I) en el postoperatorio. El estudio con tomografía por emisión de positrones PET, es utilizado en algunos centros para localizar zonas de hipometabolismo, de manera de localizar mejor la ZE. La RM funcional si bien no siempre permite establecer con exactitud el área de lenguaje, permite predecir lateralidad en la dominancia del lenguaje⁽³⁰⁾⁽³¹⁾.

El estudio invasivo está indicado en un grupo seleccionado de pacientes, particularmente cuando existe discrepancia entre la ubicación de la lesión estructural, semiología de las crisis y el estudio electroencefalográfico de superficie⁽¹³⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. En la serie de Bulacio y cols⁽³²⁾ el 9,2% de los pacientes requirió estudio invasivo y en la serie de Vogt y cols⁽³³⁾ de un total de 166 pacientes con tumores asociados a epilepsia, el 18% requirió estudio con grillas o electrodos profundos. El uso de grillas subdurales o electrodos profundos o la combinación de ambos, puede ser de utilidad para la identificación de la ZE y el mapeo de la corteza elocuente⁽³⁴⁾.

Tratamiento quirúrgico

A diferencia de los gliomas de alto grado y gliomas difusos cuyo tratamiento se define con criterios oncológicos, el objetivo prin-

cipal del tratamiento quirúrgico de los pacientes con LEAT es lograr el control de las crisis epilépticas.

Al planificar el tratamiento quirúrgico de estos tumores es importante diferenciar entre tumores temporales y extratemporales. La estrategia quirúrgica descrita con mayor frecuencia para tumores extratemporales y temporales neocorticales es la lesionectomía (figura 3). En el caso de los tumores extratemporales hay que diferenciar si se encuentran en área elocuente o no elocuente, lo cual define la necesidad de estudio invasivo o mapeo cortical funcional intraoperatorio⁽¹³⁾.

En el caso de lesiones temporales hay que diferenciar entre lesiones temporales neocorticales y temporales mesiales. Teniendo en cuenta la mayor epileptogenicidad de la región temporal, existen autores que plantean realizar resecciones más extensas, argumentando que incluir la amigdalohipocampectomía y resección de la neocorteza temporal anterior, ofrece mejores resultados en el control de crisis⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾.

Una revisión sistemática de Englot y cols⁽³⁸⁾ que incluyó 41 estudios con un total de 1181 pacientes con tumores temporales (LEAT y gliomas), la lesionectomía extendida más resección de estructuras temporales mesiales logró mejores resultados en términos de control de crisis con un 87% de los pacientes con Engel I post cirugía. Algunos autores postulan que la existencia de patología dual (displasia cortical, gliosis, esclerosis hipocampal asociada) puede ser un factor de riesgo en la persistencia de crisis en el postoperatorio, cuando no se incluye resección de las estructuras temporales mesiales⁽³⁹⁾, (Figura 4). En una serie de pacientes reoperados con epilepsia temporal publicada por Grote y cols⁽⁴⁰⁾, se logró un 69% de libertad de crisis al extender la resección a lobectomía temporal.

El objetivo primordial de la cirugía de la epilepsia es lograr el control de crisis preservando la funcionalidad. Por ello antes de

Figura 3. Mujer de 27 años, con epilepsia refractaria de 3 años de evolución. Video EEG: actividad delta, puntas temporales izquierdas. El estudio por imágenes demuestra lesión tumoral hiperintensa en giro fusiforme izquierdo. Imágenes por RM preoperatorias: A) Axial Flair; B) Coronal T2. Se realiza lesionectomía y resección de corteza circundante con apoyo ecográfico intraoperatoria (C) que demuestra lesión tumoral hiperecogénica, de márgenes bien definidos. D) Pieza macroscópica postquirúrgica, la biopsia informa Gangliocitoma. Evoluciona sin crisis post cirugía Engel I. El estudio con imágenes de control postquirúrgico alejado no demuestra evidente remanente tumoral: E) Axial FLAIR, y F) Coronal T2.

definir la resección de las estructuras temporales mesiales se debe tener cuenta entre otras variables, la localización del tumor, neocortical v/s temporal mesial, así como la existencia de compromiso temporal mesial, atrofia hipocámpal o patología dual en RM. Otros factores a considerar son el tiempo de evolución de la epilepsia, el estado neurocognitivo y la evaluación de memoria en el preoperatorio⁽³³⁾. Serían mejores candidatos a lobectomía temporal o lesionectomía y resección temporal mesial, aquellos pacientes con tumores que comprometen las estructuras temporales mesiales, pacientes con epilepsia de larga data, aquellos en que existan signos de atrofia o esclerosis temporal mesial en RM. Hay que considerar que en aquellos pacientes con mejor rendimiento en memoria verbal y con tumores en hemis-

ferio dominante, el riesgo de deterioro en memoria verbal postoperatorio será mayor. Mientras que el rendimiento en las funciones ejecutivas tiende a mejorar o mantenerse post cirugía.

En la figura 5 se propone un esquema de manejo quirúrgico para tumores temporales y extratemporales.

Resultados del tratamiento quirúrgico y factores pronósticos

El tratamiento quirúrgico ofrece altas posibilidades de lograr libertad de crisis, en la mayoría de las series se describe un pronóstico en torno a un 80% de pacientes Engel I (41). En una revisión sistemática de la literatura publicada por Englot y cols (41), se evaluaron 39 estudios con un total de 910 pacientes con LEAT que incluía solo gangliogliomas

Figura 4. Hombre de 38 años, epilepsia refractaria de 12 años de evolución, con crisis parciales complejas. Estudio por imágenes demuestra lesión tumoral sólido quística temporal derecha con nódulo mural hipercaptante. Imágenes por RM preoperatorias: A) Axial T1 gadolinio; B) Coronal T1 gadolinio. Se realiza lesionectomía temporal derecha y control por RM postoperatoria que no demuestra remanente tumoral: D) Axial T1 gadolinio; E) coronal T1 IR. La biopsia informa (C), tinción HE: Ganglioglioma grado II.

Evoluciona posterior a la cirugía con persistencia de crisis parciales complejas, video EEG muestra actividad irritativa temporal derecha. Se realiza nueva cirugía con lobectomía temporal anterior derecha: F) Coronal T2 y la biopsia concluye gliosis hipocampal. Evolucionando sin crisis epilépticas Engel I.

y DNET, el 80% de los pacientes logró libertad de crisis luego de la cirugía (Engel I) y un 20% de los pacientes persistió con crisis (Engel II-IV). Otras series reportan un 89,7% de pacientes Engel I luego de la cirugía (24).

Entre los factores que se asocian a mejor resultados en términos de control de crisis están, la presencia de crisis focales, epilepsia de menos de 1 año de evolución (97% Engel I v/s 77% en pacientes con más de 1 año de evolución) (41), la resección tumoral completa (87% Engel I v/s 77% en resecciones parciales) (40). Además, se ha reportado mejor control de crisis en grupos de pacientes no refractarios con 98,2% Engel I (24). En el caso de lesiones temporales se han descrito mejores resultados agregando a la lesionectomía, la resección cortical adicional

e hipocampectomía logrando en estos casos un 95% pacientes Engel I.

Existen series que han reportado, menor control de crisis postoperatorio en lesiones localizadas en área elocuente, logrando Engel I en un 60% de los casos⁽²⁹⁾. En pacientes pediátricos se ha descrito mayor deterioro cognitivo preoperatorio cuando hay una mayor evolución de la epilepsia⁽²⁴⁾⁽⁴¹⁾

DISCUSIÓN

Objetivos de la cirugía

Considerando la alta epileptogenicidad, el control por lo general deficiente de las crisis con manejo farmacológico⁽¹⁵⁾ y el carácter benigno de la mayoría de estos tumores, el objetivo primordial de la cirugía es liberar

Figura 5. Esquema propuesto de manejo quirúrgico de tumores neuroepiteliales de bajo grado asociados a epilepsia

a los pacientes de crisis epilépticas. Para lograr este objetivo se hace necesario definir la zona epileptogénica, mediante un estudio prequirúrgico. El estudio no invasivo es suficiente en la mayoría de los casos. El estudio invasivo (Fase II) está restringido a casos en los cuales no se logra establecer la relación consistente entre el tumor y la zona epileptogénica o en lesiones localizadas en área elocuente⁽²⁹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾.

Importancia de los avances en el estudio histopatológico

Los LEAT abarcan un espectro de tumores de bajo grado con similitudes morfológicas por lo cual no es suficiente el estudio fenotípico para clasificarlos, sino además se hace necesario el estudio molecular como ha ocurrido con los gliomas. En los últimos años

se han desarrollado nuevos marcadores que han permitido identificar con mayor precisión estos tumores⁽⁸⁾⁽⁴²⁾.

Tratamiento quirúrgico

Si bien existe consenso en que la resección completa del tumor se asocia a mejores resultados, las estrategias quirúrgicas varían entre diferentes autores⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾. Al enfrentar el manejo de esta patología es necesario distinguir entre lesiones temporales y extratemporales. En el caso de las lesiones extratemporales y temporales laterales la conducta descrita con mayor frecuencia es la lesionectomía⁽¹⁵⁾. Algunos autores plantean reseccionar de manera adicional un margen de 0.5 a 1 cm de corteza cerebral, dado que existe evidencia de que la corteza que se encuentra entre el tumor y el tejido cerebral

normal se encontraría alterada siendo parte de la zona epileptogénica⁽²⁸⁾. En lesiones localizadas en área elocuente se hace necesario el estudio invasivo para establecer la relación entre tumor, zona epileptogénica y área funcional elocuente. Otra alternativa para delimitar zona elocuente motora, sensorial o de lenguaje en estos casos es el mapeo funcional cortical intraoperatorio, incluso con paciente vigil con el objetivo de preservar la funcionalidad. En cuanto al uso de electrocorticografía intraoperatoria existe controversia en cuanto al logro de mejores resultados en términos de control de crisis⁽¹³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁹⁾⁽⁴²⁾.

Los tumores temporales se pueden clasificar en dos grandes grupos, neocorticales o temporales mesiales. En el caso de lesiones temporales neocorticales en área no elocuente la indicación más común es la lesionectomía. Sin embargo, existen autores que reportan mejor control de crisis con resecciones más amplias que incluyan hipocampectomía, aún cuando no exista compromiso temporal mesial. El fundamento de esta conducta sería el desarrollo de epileptogénesis secundaria a nivel de las estructuras temporales mesiales, en el contexto de una epilepsia crónica⁽³⁸⁾⁽⁴³⁾. Por ello se debe considerar la resección de las estructuras temporales mesiales en pacientes que persistan con crisis a pesar de una lesionectomía temporal completa.

En el caso de tumores que comprometen la región temporal mesial, existe mayor consenso en la necesidad de incluir la resección temporal mesial o realizar un lobectomía temporal anterior, esto último considerando el rol epileptogénico que se le ha atribuido al polo temporal en la epilepsia temporal mesial⁽¹⁵⁾.

Es fundamental tener en cuenta el estado cognitivo preoperatorio del paciente y de memoria verbal, especialmente en lesiones en hemisferio dominante, de manera de definir riesgos⁽¹³⁾⁽³³⁾. Otros aspectos a tener en cuenta son tiempo de evolución de la epilep-

sia y el compromiso de hipocampo en RM.

Factores pronósticos

Entre los factores que se asocian a mejor pronóstico en cuanto a control de crisis postoperatorio, se encuentran, la resección completa del tumor, epilepsia temporal, menor tiempo de evolución de la epilepsia, pacientes no refractarios. En pacientes pediátricos se ha objetivado mediante evaluación neuropsicológica preoperatoria que los grupos de pacientes con epilepsia mayor tiempo de evolución (más de 2 años de evolución) existe mayor deterioro cognitivo, en comparación a grupos con menor tiempo de evolución⁽²⁴⁾. En las series publicadas, el tiempo de latencia entre el inicio de las crisis y la cirugía es de 11,8 – 13,7 años⁽³⁾⁽³⁰⁾. Dado el riesgo de deterioro cognitivo con el transcurso del tiempo, alteración de calidad de vida, es planteable el tratamiento quirúrgico precoz⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾.

CONCLUSIONES

Los tumores neuroepiteliales de bajo grado asociados a epilepsia, son lesiones benignas, altamente epileptogénicas, con inicio de crisis en la juventud. El enfoque terapéutico por lo tanto debe ser abordado en forma integral, incorporando al análisis no solo la lesión sino una evaluación de cirugía de epilepsia, lo cual requiere un adecuado estudio preoperatorio con el fin de determinar con la mayor precisión posible la zona epileptogénica relevante. Asimismo, los avances en el uso de marcadores moleculares, han permitido un diagnóstico histopatológico más preciso, ya que, por la similitud morfológica de estos tumores, es difícil hacer un diagnóstico basado exclusivamente en el fenotipo.

El tratamiento quirúrgico ofrece altas posibilidades de liberar de crisis epilépticas a los pacientes, mejorar la calidad de vida, además de ofrecer la posibilidad de reducción o suspensión de FAEs a largo plazo.

Resumen

Los tumores cerebrales son una causa importante de las epilepsias de difícil manejo, corresponden a un 20-30% de los casos de cirugía de epilepsia refractaria. En este grupo de pacientes los tumores neuroepiteliales de bajo grado asociados a epilepsia (LEAT) son la principal causa, siendo los más frecuentes los tumores neuroepiteliales disemбриoplásticos (DNT) y ganglioglioma (GG). En el presente artículo revisamos los cambios en la definición de epilepsia refractaria, avances en el diagnóstico por imágenes y el diagnóstico histopatológico con los nuevos marcadores moleculares, que han permitido un diagnóstico cada vez más precoz y certero. Se revisa también la cirugía resectiva que permite en estos casos una libertad de crisis cercana un 70-90% de los pacientes. Los mejores resultados en términos de control de crisis, se pueden alcanzar cuando la cirugía es precoz.

Palabras clave: Epilepsia, tumor, cirugía

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen D, Chen C, Crawford J, Wang S. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. J Neurooncol. 2018; 139: p. 13-21.
2. van Breemen M, Wilms E, Vecht C. Epilepsy in patient with brain tumors: epidemiology, mechanism, and management. Lancet Neurol. 2007; 6: p. 421-30.
3. Blümcke I, Aronica E, Urbach H, Alexopoulos A, Gonzalez-Martinez J. neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. Acta Neuropathol. 2014; 128: p. 39-54.
4. Prayson A. Diagnostic Challenges in the evaluation of chronic epilepsy – related surgical neuropathology. Am J Surg Pathol. 2010; 34: p. 1-13.
5. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. Curr Opin Oncol. 2010; 22: p. 611-620.
6. 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: p. 822-830.
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010; 51: p. 1069-1077.
8. Blümcke I, Aronica E, Becker A, Capper A, Coras R, Honavar M, et al. Low-grade epilepsy -associated neuroepithelial tumors-The 2016 WHO-classification. Nat Rev Neurol. 2016; 12: p. 732-740.
9. Shamji MF, Fric-Shamji C, Benoit B. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral change. Neurosurg Rev. 2009; 32: p. 275-84.
10. Rajneesh K, Binder K. Tumor – associated epilepsy. Neurosurg Focus. 2009; 27: p. E4.
11. Chen DY, Chen CC, Crawford JR, Wang SG. Tumor-related epilepsy : epidemiology, pathogenesis and management. J Neurooncol. 2018; 139: p. 13-21.
12. Phi JH, Kim SK. Clinical pearls and

- advances in molecular researches of epilepsy – associated tumors. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019; 62: p. 313-32.
13. Olivier A, Boling WW, Tanriverdi T. Epilepsy and Brain Tumor. In *Techniques in epilepsy surgery The MNI approach.*: Cambridge University press; 2012. p. 216-233.
 14. Kasper S, Kasper EM. New classification of epilepsy – related neoplasm: the clinical perspective. *Epilepsy Behav.* 2017; 67: p. 91-97.
 15. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Toni F, Bartirno F, et al. Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin Cases.* 2014; 2: p. 623-641.
 16. Blümcke , Spreafico , Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med.* 2017; 377: p. 1648-1656.
 17. Blümcke , Coras R, Wefers AK, Capper , Aronica , Becker , et al. Review: Challenges in the histopathological classification of ganglioglioma and DNT : microscopic agreement studies and preliminary genotype-phenotype analysis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019; 45: p. 95-107.
 18. Stone TJ, Keeley A, Virasami A, Harkness W, Tisdall M, Izquierdo Delgado E, et al. Comprehensive molecular characterization of epilepsy – associated glioneuronal tumors. *Acta Neuropathol.* 2018; 135: p. 115-129.
 19. Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, Santiago T, Gupta K, Dalton JD. Genetic alterations in uncommon low grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR 1 and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: p. 833-845.
 20. Huse J, Edgar M, Halliday J, Mikolaenko I, Lavi E, Rosenblum MK. Multinodular and vacuolating neuronal tumors of the cerebrum: 10 cases of a distinctive seizure-associated lesion. *Brain Pathol.* 2013; 23: p. 515-524.
 21. Thom M, Liu J, Bongaarts A, Reinten RJ, Paradiso B, Jäger HR, et al. Multinodular and vacuolating neuronal tumors in epilepsy: dysplasia or neoplasia? *Brain Pathol.* 2018; 28: p. 155-171.
 22. Selgers RJ, Blümcke I. Low grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8: p. 27.
 23. Huse JT, Snuderl M, Jones DT, Brathwaite CD, Altman N, Lavi E, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol.* 2017; 133: p. 417-429.
 24. Giulioni M, Marucci G, Pelliccia V, Gozzo F, Barba C, Didato G, et al. Epilepsy surgery of "low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors": A retrospective nationwide Italian study. *Epilepsia.* 2017; 58: p. 1832-1841.
 25. Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, Sartori I, Mai R, Cossu M, et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg.* 2017; 127: p. 1147-1152.
 26. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini 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: p. 158-74.
 27. Liu S, Zhang C, Shu H, Wion D, Yang H. Cortical dysplasia: a possible substrate for brain tumors. *Future Oncol.* 2012; 8: p. 251-258.
 28. Zaghoul KA, Schramm J. Surgical management of glioneuronal tumors with

- drug- resistant epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 211; 153: p. 1551-1559.
29. Rosenow F, Menzler K. Invasive EEG studies in tumor –related epilepsy : when are they indicated and what kind of electrodes. *Epilepsia*. 2013; 54: p. 61-65.
 30. Devaux B, Chassoux F, Landré E, Turak B, Laurent A, Zanello M, et al. Surgery for dysembryoblastic neuroepithelial tumors and gangliogliomas in eloquent areas. Functional results and seizure control. *Neurochirurgie*. 2017; 63: p. 227-234.
 31. Duncan JS, Tisi Jd. MRI in the diagnosis and management of epileptomas. *Epilepsia*. 2013; 54: p. 40-43.
 32. Bulacio JC, Jehi L, Wong C, Gonzalez-Martinez J, Kotagal P, Nair D, et al. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia*. 2012; 53: p. 1722-1730.
 33. Vogt VL, Witt JA, Delev D, Grote A, von Lehe M, Becker AJ. Cognitive features and surgical outcome of patients with long- term epilepsy- associated tumors (LEATs) within the temporal lobe. *Epilepsy & behavior*. 2018; 88: p. 25-32.
 34. Sweet JA, Hdeib AM, Sloan A, Miller JP. Depths and grids in brain tumors: implantation strategies, techniques and complications. *Epilepsia*. 2013; 54: p. 66-71.
 35. 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: p. 1275-82.
 36. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016; 134: p. 267-285.
 37. Ghareeb F, Duffau H. Intractable epilepsy in paralimbic World Health Organization Grade II gliomas: should the hippocampus be resected when not invaded by the tumor? *J Neurosurg*. 2012; 116: p. 1226-34.
 38. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *J Neurosurg*. 2012; 70: p. 921-928.
 39. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008; 7: p. 525-537.
 40. Grote A, Witt JA, Surges R, von Lehe M, Pieper M, Elger E, et al. A second chance--reoperation in patients with failed surgery for intractable epilepsy: long-term outcome, neuropsychology and complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: p. 379-85.
 41. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012; 53: p. 51-57.
 42. Vornetti G, Marucci G, Zenesini C, de Biase D, Michelucci R, Tinuper P, et al. Relationship among clinical, pathological and bio-molecular features in low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors. *J Clin Neurosci*. 2017; 44: p. 158-163.
 43. Cossu M, Fuschillo D, Brammerio M, Galli C, Gozzo F, Pelliccia V, et al. Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors. *Epilepsia*. 2013; 54: p. 115-122.
 44. Çetin ÖE, İşler C, Uzan M, Özkara Ç. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure*. 2017; 44: p. 93-97.
 45. Giulioni M, Martonini M, Marucci G. Observations on epilepsy associated with low –grade tumors and focal cortical dysplasias. *Childs Nerv Syst*. 2015; 31: p. 507-509.

Correspondencia:
Francisco José Rojas Zalazar
Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso
Asenjo
José Manuel Infante 553, Providencia,
Santiago de Chile
Frojasz@hotmail.com