

Diagnóstico neuropatológico en niños y adolescentes con epilepsia focal farmacorresistente sometidos a cirugía

Autores:

Bárbara O. Estupiñán Díaz. Especialista II grado en Anatomía Patológica.

Martha C. Ríos Castillo. Especialista II grado en Neurocirugía. Máster.

Lilia M. Morales Chacón. Dra.C, Especialista II grado en Neurofisiología Clínica.

Judith González González. Especialista I grado en Neurología. Máster.

Nelson Quintanal Cordero. Especialista II grado en Neurocirugía.

Zenaida M. Hernández Díaz. Especialista I grado en Imagenología. Máster.

Margarita M. Báez Martín. Dra.C, Especialista II grado en Fisiología Normal y Patológica.

Lourdes del C. Lorigados Pedre. Dra.C, Lic. Biología.

Sheila Berrillo Batista. Especialista I grado en Neurofisiología Clínica.

Isabel Fernández Jiménez. Lic. en Citohistopatología.

Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

Correspondencia: Dra. B. Estupiñán Díaz. Email: baby@neuro.ciren.cu

RESUMEN

Introducción. La cirugía de epilepsia en niños y adolescentes con epilepsia farmacorresistente (EFR) así como su indicación temprana puede mejorar las crisis incapacitantes y evitar el deterioro intelectual. Las causas más frecuentes en este grupo de pacientes son la displasia cortical focal (DCF), tumores cerebrales, atrofia / infarto y esclerosis hipocampal. **Objetivos.** 1.- Presentar los resultados anatomopatológicos en pacientes pediátricos atendidos en el programa nacional de cirugía de epilepsia en Cuba. 2.- Evaluar su relación con el tipo de proceder quirúrgico realizado. **Material y Métodos.** De la base de datos del laboratorio de Anatomía Patológica del CIREN se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de EFR en edad pediátrica sometidos a cirugía. Los pacientes se sometieron a una rigurosa evaluación prequirúrgica protocolizada. Los tipos de cirugía realizada fueron resectivas y resectivas-desconectivas. **Resultados.** De la base de datos de 85 pacientes operados donde se reseco tejido cerebral, 19 están en edad pediátrica. El 79% corresponde al sexo masculino. La edad promedio de inicio de las crisis fue de 4.9 años. El promedio de duración de la enfermedad previo a la cirugía fue de 5.6 años. El 79% correspondió a epilepsia extratemporal (12 casos frontales, 2 parieto-occipital y 1 occipital). De los 19 pacientes, 8 presentaron antecedentes patológicos personales (2 meningoencefalitis, 3 con virus del Zika, 1 con toxoplasmosis y 1 con citomegalovirus). Histológicamente en los procedimientos resectivos-desconectivos, la DCF fue la lesión neocortical más frecuente (9 de 13, 69.2%), un caso diagnosticado como polimicrogiria y 3 descriptivos. En la modalidad quirúrgica resectiva la DCF fue la más frecuente (5 de 6, 83.3%) y un caso con triple patología (esclerosis hipocampal-DCF-malformación arteriovenosa). No hubo asociación estadísticamente significativa entre el tipo de cirugía y el diagnóstico histológico ($p=,029735$). **Conclusiones.** En el 84.2% se hizo un diagnóstico microscópico específico. La DCF aislada constituye el hallazgo

neuropatológico más frecuente en la neocorteza de pacientes en edad pediátrica. El tipo de cirugía no se relaciona con el diagnóstico histológico de DCF.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año 2015 reconoció a la epilepsia como un serio problema de salud pública; aproximadamente 50 millones de personas en el mundo conviven con la enfermedad (1).

En la actualidad y desde un punto de vista clínico operacional (práctico), la epilepsia es considerada una enfermedad del cerebro y está definida por cualquiera de las siguientes situaciones: 1.- Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) separadas por un periodo mayor de 24h; 2.- Una crisis no provocada (o reflejas) y una probabilidad de recurrencia mayor del 60% después de dos crisis no provocadas y 3.- Diagnóstico de un síndrome epiléptico (2).

Cerca del 70% de los pacientes epilépticos mejoran con los fármacos antiepilépticos (FAE), sin embargo, el 30% de los enfermos son resistentes o refractarios a la medicación a pesar de la introducción de nuevos antiepilépticos, a este tipo de epilepsia se denomina epilepsia farmacorresistente (EFR) (3, 4). La farmacorresistencia se define como un fallo en garantizar la condición libre de crisis, mantenida con el uso de dos FAE tolerados y seleccionados apropiadamente, tanto en monoterapia como en combinación (3, 5).

La cirugía de epilepsia en niños y adolescentes con EFR así como su indicación temprana puede eliminar las crisis incapacitantes o lograr una reducción significativa de estas así como disminuir la toxicidad relacionada con la medicación y evitar el deterioro intelectual (6, 7).

En el 93% de los pacientes con EFR sometidos a cirugía, se puede reconocer un patrón histopatológico característico: esclerosis mesial del temporal, conocida también como esclerosis del cuerno de Ammon's o esclerosis hipocampal (EH), tumores neuroepiteliales de bajo grado asociados a epilepsia entre ellos el ganglioglioma y el tumor neuroepitelial disembrionoplástico (TND), malformaciones del desarrollo cortical como la displasia cortical focal (DCF) y la polimicrogiria entre otras, malformaciones vasculares (angioma cavernoso, malformación arteriovenosa), cicatrices gliales, daño cerebral isquémico o traumático y lesiones encefalíticas. Por su parte, en el 7% de los casos no es posible apreciar una alteración específica tras un análisis histopatológico detallado (8, 9).

OBJETIVOS

- 1.- Presentar los resultados anatomopatológicos en pacientes pediátricos atendidos en el programa nacional de cirugía de epilepsia en Cuba.
- 2.- Evaluar su relación con el tipo de proceder quirúrgico realizado.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo con la base de datos del laboratorio de Anatomía Patológica del CIREN. Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de EFR en edad pediátrica sometidos a cirugía entre los años 2008 y 2020. Los pacientes se sometieron a una rigurosa evaluación prequirúrgica protocolizada que incluyó: 1.- Evaluación clínica y neurológica (historia y descripción de las crisis). 2.- Electroencefalograma (EEG). 3.- Monitoreo video - EEG. 4.- Evaluación neuropsicológica. 5.- Estudio de imágenes estructurales (RMN) y funcionales (espectroscopia por RMN) y tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) (10). Se tuvieron en cuenta criterios de inclusión y exclusión (11).

Los tipos de cirugía realizada fueron resectivas y resectivas-desconectivas guiadas 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, Azul Alcian 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). El diagnóstico histopatológico de tumor del sistema nervioso central se realizó según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007. (12) 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 (13).

Se realizó una estadística descriptiva. Para evaluar la asociación entre variables cualitativas se utilizó el test de Fischer.

RESULTADOS

De la base de datos de 85 pacientes operados donde se reseca tejido cerebral, 19 están en edad pediátrica. El 79% corresponde al sexo masculino. La edad promedio de inicio de las crisis fue de 4.9 años. El promedio de duración de la enfermedad previo a la cirugía fue de 5.6 años. El 79% correspondió a epilepsia extratemporal (12 casos frontales, 2 parieto-occipital y 1 occipital). De los 19 pacientes, 8 presentaron antecedentes patológicos personales (2 meningoencefalitis, 3 con virus del Zika, 1 con toxoplasmosis y 1 con citomegalovirus). Los estudios imagenológicos estructurales fueron positivos en el 63.1%.

Al microscopio óptico, la DCF fue la lesión neocortical más frecuente (78.9%), 2 correspondieron a DCF Ia, 4 Ib, 4 Ic, 1 IIb (Figura 1), 2 IIIa (asociada a EH) (Figura 2), 1 IIIb (asociada a TND) (Figura 3) y 1 IIIc (asociado a meningoangiomas).

Histológicamente en los procedimientos resectivos-desconectivos, la DCF fue la lesión neocortical más frecuente (9 de 13, 69.2%), un caso diagnosticado como polimicrogiria y 3 descriptivos. En la modalidad quirúrgica resectiva la DCF fue la más frecuente (5 de 6, 83.3%) y un caso con triple patología (esclerosis hipocampal-DCF-malformación arteriovenosa) reintervenido quirúrgicamente en dos oportunidades más. No hubo asociación estadísticamente significativa entre el tipo de cirugía y el diagnóstico histológico ($p=,029735$).

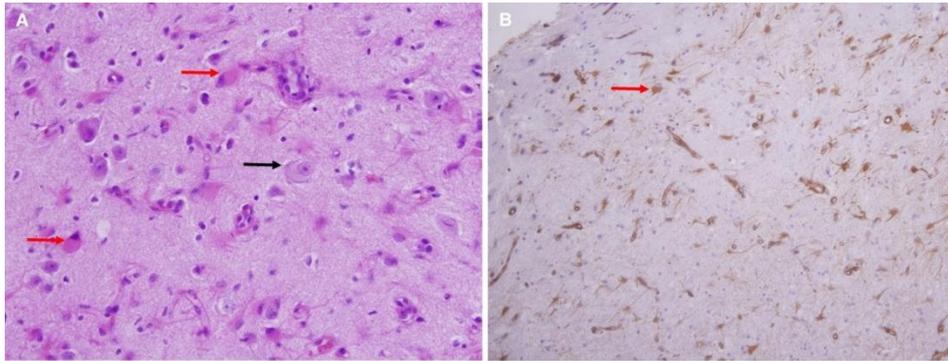


Figura 1. Paciente femenina de 17 años de edad sin antecedentes patológicos personales. Inicio de las crisis a los 14 años. Diagnóstico histológico de displasia cortical focal tipo IIb (aislada). A. Presencia de neuronas dismórficas con agregados intracitoplasmáticos anormales de sustancia de Nissl hacia la periferia (flecha negra) así como células balonadas con citoplasma acidófilo y núcleo rechazado hacia la periferia (flechas rojas). Hematoxilina-Eosina, 40x. B. Célula balonada positiva a la Vimentina, 20x.

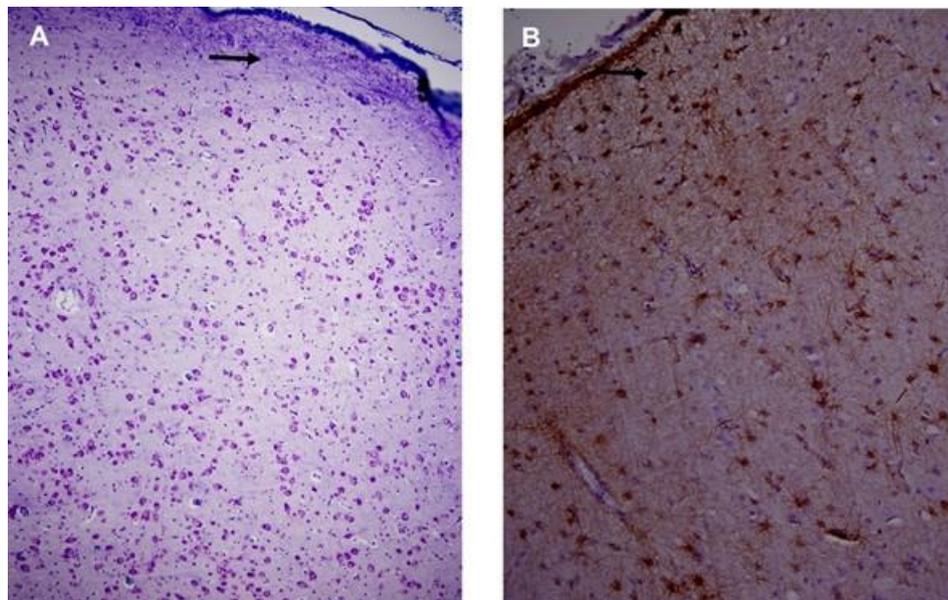


Figura 2. Paciente masculino de 16 años de edad y antecedentes de meningoencefalitis bacteriana a los 18 meses. Inicio de las crisis a los 6 años. La RMN mostró esclerosis hipocampal derecha. Diagnóstico histológico: displasia cortical focal tipo IIIa (DCF asociada a esclerosis hipocampal). **A.** Imagen

histológica de la neocorteza temporal que muestra dislaminación de las capas corticales. Klüver-Barrera, 10x. **B.** Gliosis reactiva neocortical. GFAP, 20x. Las flechas indican la capa molecular.

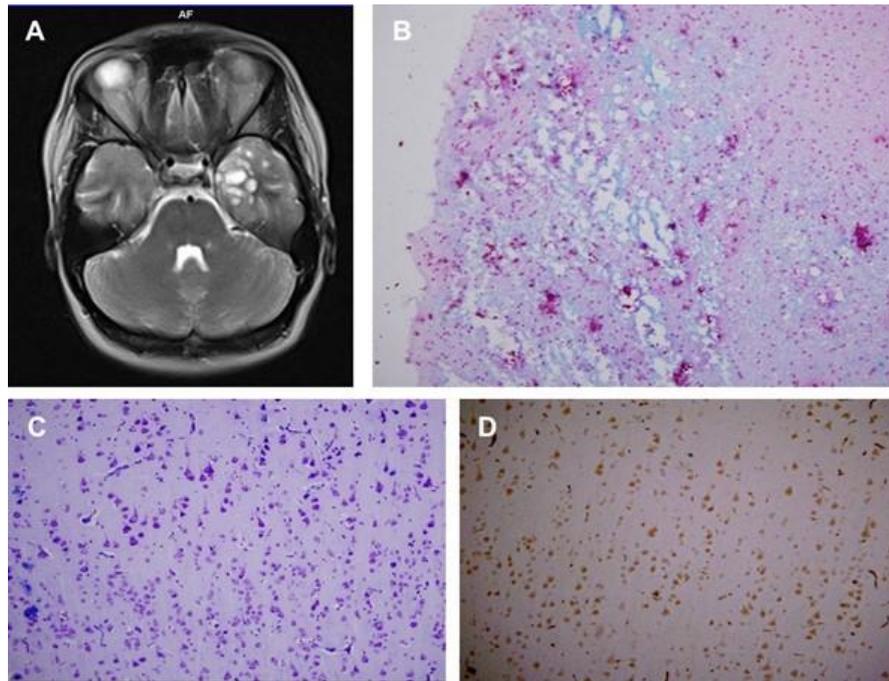


Figura 3. Paciente femenina de 17 años de edad con antecedentes de crisis febriles a los 3 meses. Inicio de las crisis a los 15 años. Diagnóstico histológico: displasia cortical focal tipo IIIb (DCF y tumor neuroepitelial disembrioplástico, grado I, OMS). A. Imagen de resonancia magnética en T2 que muestra lesiones quísticas en región temporal izquierda. B. Células *oligolike* y neuronas de morfología normal flotando en una matriz de mucina. Azul Alcian, 10x. C-D. Dislaminación de las capas III-IV de la corteza. C. Klüver-Barrera, 20x. D.- NeuN, 20x.

CONCLUSIONES

- 1.- En el 84.2% se hizo un diagnóstico microscópico específico.
- 2.- La DCF aislada constituye el hallazgo neuropatológico más frecuente en la neocorteza de pacientes en edad pediátrica.
- 3.- El tipo de cirugía no se relaciona con el diagnóstico histológico de DCF.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Epilepsy fact sheet. Geneva: World Health Organization, 2017 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>)
- 2.- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*.2014;55(4):475-82.
- 3.- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, 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(6):1069-77.

- 4.- Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug resistant epilepsy. *JAMA* 2015;313:285-93.
- 5.- Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable. *Lancet Neurol* 2010;9(1):27-9.
- 6.- Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al.: Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1639-47.
- 7.- Engel J Jr: The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol*.2018;31(2): 192-7.
- 8.- Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: A critical review. *Epilepsy & Behavior* 2009;15:34-39.
- 9.- Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*.2017;377:1648-56.
- 10.- 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.
- 11.- 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.
- 12.- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classifications of tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: IARC; 2007.
- 13.- 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(1):158-74.