

## **TUMORES CEREBRALES ASOCIADOS A EPILEPSIA. REVISIÓN.**

Bárbara O., Estupiñán Díaz<sup>1</sup>, Iván, García Maeso<sup>2</sup>, Lilia M., Morales Chacón<sup>3</sup>, Margarita M., Báez Martín<sup>4</sup>, Lourdes, Lorigados Pedre<sup>5</sup>, Nelson, Quintanal Cordero<sup>6</sup>, José A., Prince López<sup>7</sup>, María E., García Navarro<sup>8</sup>, Isabel, Fernández Jiménez<sup>9</sup>, Karen, Alí Grave de Peralta<sup>10</sup>.

1 Dra. en Medicina. Especialista II grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar. Laboratorio de Neuromorfología.

2 Dr. en Medicina. Máster en Neurociencia. Especialista de II grado en Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Servicio de Neurocirugía.

3 Dra. en Medicina. Dra. en Ciencias. Especialista II grado en Neurofisiología Clínica. Profesora Titular. Investigadora Titular. Departamento de Neurofisiología Clínica.

4 Dra. en Medicina. Dra. en Ciencias. Especialista II grado en Fisiología Humana Normal y Patológica. Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar. Departamento de Neurofisiología Clínica.

5 Dra. en Ciencias de la Salud. Licenciada en Biología. Profesora Auxiliar. Investigadora Titular. Departamento de Inmunoquímica.

6 Dr. en Medicina. Especialista II grado en Neurocirugía. Investigador Auxiliar. Servicio de Neurocirugía.

7 Dr. en Medicina. Especialista II grado en Neurocirugía. Investigador Auxiliar. Servicio de Neurocirugía.

8 Licenciada en Psicología. Máster en Neurociencia. Departamento de Neuropsicología.

9 Licenciada en Citohistopatología. Laboratorio de Neuromorfología.

10 Dra. en Medicina. Especialista de I grado en Neurología.

Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). Ave. 25, No. 15805 e/ 158 y 160. Cubanacán. Playa. La Habana, Cuba.

Autor responsable de la comunicación: Dra. Bárbara O. Estupiñán Díaz.  
[barbarae.diaz@infomed.sld.cu](mailto:barbarae.diaz@infomed.sld.cu)

## **RESUMEN**

En principio, cualquier tumor cerebral intra o extra-axial, benigno o maligno, común o raro puede causar epilepsia. No obstante lo anterior, los tumores gliales de bajo grado supratentoriales y tumores glioneuronales son los que tienen mayor probabilidad de desarrollar epilepsia. Clínicamente, las crisis son el rasgo principal de los tumores primarios y secundarios y suelen ser intratables con los fármacos antiepilépticos. El término de tumores asociados a epilepsia de larga evolución (TAELE) fue introducido por Luyken y colaboradores para reconocer a los tumores que con mayor frecuencia se presentan en pacientes con epilepsia farmacorresistente sometidos a cirugía. Generalmente son tumores de lento crecimiento, de bajo grado de malignidad y localización cortical. Principalmente afectan a personas jóvenes. El ganglioglioma y el tumor neuroepitelial disembrionárico son los tumores más frecuentes. La neocorteza peritumoral evidencia cambios citoarquitecturales que corresponden a una displasia cortical focal (DCF), clasificada como DCF tipo IIIb por la Liga Internacional contra la Epilepsia. La cirugía guiada por electrocorticografía con resección completa de la zona epileptogénica permite alcanzar una buena evolución clínica en los pacientes con TAELE. En una minoría de pacientes las crisis pueden repetirse con recurrencia del tumor, siendo rara la progresión anaplásica.

## **INTRODUCCIÓN**

La asociación entre epilepsia y tumores cerebrales ha sido observada por más de un siglo. En 1882, 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, común o raro puede causar epilepsia (2,3). No obstante lo anterior, los tumores gliales de bajo grado supratentoriales y tumores glioneuronales son los que tienen mayor probabilidad de desarrollar epilepsia (4).

Aproximadamente el 30% de los tumores cerebrales asociados a epilepsia de larga evolución (TAELE) son farmacorresistente (5).

Pretendemos con este trabajo de revisión y actualización, describir las generalidades de los TAELE, los mecanismos de epileptogénesis, el tipo de cirugía a realizar así como la morfología de tumores infrecuentes en la práctica quirúrgica habitual.

### **Incidencia de los tumores cerebrales**

La incidencia total de los tumores cerebrales es de 18.71% de los casos x 100.000 habitantes / año. Las lesiones benignas se presentan en el 11.52% de los casos x 100.000 habitantes / año, en tanto a los tumores malignos les corresponde el 7.19% de los casos x 100.000 habitantes /año (6).

De todos los tumores cerebrales primarios, los gliomas son los más frecuentes y les corresponde el 67.6%. Se derivan de los tres tipos de células gliales: astrocitos (astrocitomas), oligodendrocitos (oligodendroglioma) y células ependimarias (ependimomas). Comparten las siguientes características: lesiones infiltrantes lo que imposibilita la resección quirúrgica completa, inestabilidad genética, incurabilidad, empeoramiento progresivo y recurrencia local (7).

Los gliomas de bajo grado son más frecuentes en pacientes entre 20 y 40 años, en tanto, los de alto grado se presentan entre 40 y 70 años. El glioblastoma multiforme es la neoplasia más agresiva y más frecuente de todos los tumores cerebrales, su incidencia es de 7-8 casos x 100.000 habitantes. Le corresponde el 45-50% de todos los gliomas, se presenta entre los 45-65 años de edad y el radio hombre-mujer es de 1.5:1. La sobrevida media es de 12-18 meses para los glioblastomas multiformes primarios. El astrocitoma anaplásico es más frecuente en personas jóvenes y le corresponde el 10-35% de todos los gliomas, la edad de inicio oscila entre 35-55 años, el radio hombre-mujer es 1.2-1 y la sobrevida media es de 24-36 meses a los 5 años. (7).

### **Tumores y epilepsia**

El término de tumores asociados a epilepsia de larga evolución (TAELE) fue introducido por Luyken y colaboradores para reconocer a los tumores que con mayor frecuencia se presentan en pacientes con epilepsia farmacorresistente (EFR) sometidos a cirugía (8).

Los bancos Anatomía Patológica de centros dedicados a cirugía de epilepsia han demostrado que los tumores cerebrales son la segunda causa más frecuente tanto en niños como en

adultos con EFR y representan el hallazgo histológico primario en el 10-30% de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico (8,9).

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 (10). Otros por su parte plantean que la incidencia se relaciona con el tipo histológico y la localización anatómica de la lesión, por lo que los tumores supratentoriales localizados en la corteza y superficialmente tendrán mayor frecuencia de crisis comparado con los tumores infratentoriales (8).

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, aparece en la adolescencia y en adultos jóvenes (5).

La asociación de TAELE y esclerosis hipocampal se presenta tan solo entre el 2 y el 25% de los casos, este porcentaje se ve incrementado cuando coexiste con displasia cortical focal (DCF) (40-80% de los pacientes) (11-14).

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 (10).

Las neoplasias cerebrales que con mayor frecuencia se asocian a EFR incluye a: 1.- Tumores de origen glial: astrocitoma pilocítico, xantastrocitoma pleomórfico (XAP), astrocitoma difuso, oligodendroglioma y glioma angiocéntrico (GA) y 2.- Tumores glioneuronales: ganglioglioma (GG) y gangliocitoma, tumor neuroepitelial disembrionárico (TND), tumor papilar glioneuronal, tumor glioneuronal formador de rosetas y tumor glioneuronal con islas de neurópilo (2,15). De estos dos grupos, los más frecuentes en series quirúrgicas de EFR son los tumores glioneuronales y dentro de estos el GG y TND (16,17). El neurocitoma extraventricular es una entidad rara y puede ser considerado en el espectro de tumores glioneuronales asociado a epilepsia focal (18).

El comportamiento indolente y el potencial epileptogénico de los tumores glioneuronales hacen pensar de qué se trata de lesiones del desarrollo más que de una verdadera neoplasia (19).

Los siguientes rasgos o propiedades caracterizan a los TAELE: 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).

### **TAELE y epileptogenicidad**

Relacionado con los mecanismos de epileptogenicidad de los TAELE, debemos tener en cuenta dos elementos: los factores relacionados con el tumor (tamaño y localización) y los cambios peritumorales. Los tumores de alto grado de malignidad que se presentan con crisis son por lo general más pequeños en tamaño que los de alto grado sin crisis, en tanto los tumores de bajo grado con crisis son más grandes que los que no están asociados a epilepsia. Los tumores localizados en el lóbulo temporal y frontal con compromiso cortical así como en la ínsula son más proclives a desarrollar crisis epilépticas (4).

Los tumores glioneuronales presentan una epileptogenicidad intrínseca, la que está dada por la presencia de un componente neuronal hiperexcitable así como por la compresión o irritación de la corteza adyacente (20-22). Los análisis de electrocorticografía (ECoG) en este grupo de tumores demuestran, que la densidad neuronal relativamente alta se asocia con un patrón de descarga altamente epileptiforme (puntas continuas o descargas reclutantes) (23).

Otro elemento a tener en cuenta, es el aumento marcado de la expresión de la respuesta inmune con activación de la cascada del complemento y la producción de citoquinas proinflamatorias lo que provoca alteraciones de la barrera hematoencefálica, la que pudiera tener un rol adicional en la epileptogenicidad de los tumores cerebrales (24).

Respecto a los cambios peritumorales, Shamji y coautores plantean que el daño abrupto del tejido con aislamiento del área cortical y el depósito de hemosiderina son causas de actividad epiléptica en los tumores de alto grado rápidamente progresivos (24). Estudios inmunocitoquímicos y funcionales han evidenciado cambios citoarquitecturales y neuroquímicos en la corteza de pacientes con EFR asociada a tumor. Se involucran además cambios enzimáticos que pueden afectar la síntesis y almacenamiento de neurotransmisores (24).

Por último y no menos importante en la evaluación de los TAELE, es la presencia de otras patologías en el área peritumoral (gliosis, DCF y esclerosis hipocampal) que pueden ser responsables de la persistencia de las crisis tras la resección del tumor (25-28). La identificación de otra lesión que coexista con el tumor puede tener una 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 (29). Dentro del grupo de TAELE, los tumores glioneurales, especialmente el GG y el TND se asocian a DCF en más del 80% de los casos (2).

## **Cirugía y TAELE**

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 y 60% (3), existiendo una correlación demostrada entre la cronicidad del tumor y la incidencia de las crisis (20).

En la actualidad, se debate la estrategia quirúrgica a realizar en los pacientes con TAELE. El tipo de cirugía puede estar enfocada solamente al tema oncológico y/o resolver la epilepsia (5). 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 (lesionectomía vs. cirugía guiada / resecciones extensas) en estos pacientes con el objetivo de lograr un control adecuado de las crisis epilépticas y una evolución clínica satisfactoria (5, 9,11).

Es controvertido el tipo de cirugía a realizar (lesionectomía o cirugía guiada / resecciones extensas). Algunos concuerdan que la lesionectomía proporciona los mejores resultados en el control de las crisis de los TAELE con localización extratemporal y temporo lateral (30),

otros por su parte plantean que los resultados son polémicos para las lesiones temporomesiales (9). 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 (31,32). Englot y colaboradores 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 totales o subtotaes (26).

Más reciente, Tandon y colaboradores apoyan que la resección completa de la lesión es la mejor opción en los pacientes con tumor 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 (libres de crisis). En el segundo grupo, se realizaron resecciones adicionales por recurrencia de las crisis a 7 enfermos, el resultado fue 18 pacientes en clase Ia, en la clase Ib, Ic y IIa, un paciente cada uno (33).

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 resecar solo el tumor. La cirugía de epilepsia junto con los estudios de ECoG intraoperatoria (Figura 1) 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 imágenes de resonancia magnética (IRM), lográndose un control adecuado de las crisis epilépticas (12,33). Prequirúrgicamente la ZE se define cuando analizamos los hallazgos clínicos, de neuroimágenes, neurofisiológicos y neuropsicológicos (30,34).

Otros autores refieren tener en cuenta diferentes factores en la evaluación prequirúrgica en este grupo de pacientes, entre los cuales tenemos: 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 (32,33).

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 crisis posterior a la cirugía (clase I de Engel) (31). En una revisión extensa de 910 pacientes con neurogliomas, se demostró que entre el 68-84% de pacientes con TND estaban libres de crisis, por su parte, entre el 54-94% de los enfermos con GG alcanzaron la condición libre de crisis (35). En tanto, Southwell y colaboradores demostraron que el 85% de los pacientes con GG estaban libres de crisis a los 5 años de operados (36). 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).

### **Neuropatología de algunos de los TAELE**

En este apartado abordaremos las particulares de algunos de estos tumores por lo infrecuente que resultan en la práctica quirúrgica habitual.

Las características histológicas de los TAELE influyen en su tendencia a generar las crisis.

El GA es una lesión rara, de lento crecimiento que afecta fundamentalmente a niños y adultos jóvenes con EFR. Le corresponde el grado I de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (37). Localización cortical, los sitios más frecuentes son la corteza fronto-parietal y el lóbulo temporal así como la región hipocampal. Las IRM muestran un tumor cortical, sólido, bien circunscripto, hiperintenso que no capta contraste y en ocasiones se aprecia un compromiso de la sustancia blanca subcortical. En T1 se aprecia una extensión en forma de tallo hacia los ventrículos; la necrosis y la calcificación son raras. Macroscópicamente, el GA puede mostrar una expansión del área implicada con borramiento de las estructuras anatómicas. Al microscopio óptico se observan células fusiformes, bipolares y monomorfas, núcleo alargado y disposición angiocéntrica característica, formando pseudorosetas perivasculares semejante a un ependimoma. No se observan mitosis, necrosis ni proliferación endotelial. Inmunoreactividad con la proteína ácida gliofibrilar (GFAP), proteína S100, vimentina y antígeno de membrana epitelial; negatividad con los marcadores

neuronales. El índice de proliferación oscila entre el 1% o menos al 5% (generalmente es 1% o menos) (2, 37). La microscopía electrónica y la inmunohistoquímica evidencian una diferenciación astrocítica y endimaria (38). Su histogénesis no está clara. Las características antes mencionadas apoyan la hipótesis de que el GA puede surgir de células precursoras endimarias (39), pero la localización del tumor rechaza esta hipótesis.

El GG (Figura 2) es un tumor neuroepitelial bien diferenciado, raro, de crecimiento lento, cuya incidencia es del 0.4% de todos los tumores del SNC y el 1.3% en series grandes de tumores cerebrales (40). Le corresponde el grado I de la OMS (37). Son referidos como los tumores que con mayor frecuencia se asocian a la epilepsia del lóbulo temporal, afectando al 40% de un total de 209 pacientes reportado por Blümcke y colaboradores (41) y en el 15-25% de los enfermos en otras series (42,43). Macroscópicamente es un tumor intracortical, firme, bien circunscripto, sólido o quístico con ligero efecto de masa así y calcificación. Al microscopio óptico es un tumor glioneuronal, caracterizado por neuronas displásicas (bi o multinucleadas) desorganizadas y el componente glial recuerda al astrocitoma pilocítico, fibrilar y oligodendroglioma. Otros hallazgos son la presencia de cuerpos granulares eosinofílicos y fibras de Rosenthal, infiltrado linfocítico perivascular, calcificaciones, red de fibras reticulares y una sobresaliente red de capilares. Las mitosis, la hiperplasia endotelial y la necrosis son raras, excepto en los casos con transformación maligna (40, 44). Puede apreciarse también focos de DCF (Figura 3). Algunos GG muestran rasgos anaplásicos en el componente glial y son diagnosticados como GG anaplásicos, grado III de la OMS (45). El diagnóstico diferencial debe realizarse con el astrocitoma pilocítico y el XAP, pero solo en el GG encontramos el componente neuronal bien desarrollado. Diferenciarlo también con el astrocitoma fibrilar con neuronas corticales atrapadas, las cuales son citológicamente normales y arquitecturalmente bien organizadas; el TND tiene neuronas normales y flotan en lagos de mucina y el elemento glial recuerda más a un oligodendroglioma que un astrocitoma y por último con la DCF que carece de espacios quísticos, cuerpos granulares eosinofílicos e infiltrado linfocítico perivascular (44).

El TND (Figura 4) se caracteriza por un curso benigno, afecta a niños y a adultos jóvenes con EFR, localización intracortical (comúnmente supratentorial) y aspecto multinodular. Le corresponde el grado I de la OMS (37). Varios autores lo han considerado como una lesión hamartomatosa atípica y esto se debe a su localización en la sustancia blanca, la frecuente asociación con DCF, la curación aparente de los enfermos tras la resección completa así como una disposición desorganizada de los componentes glial y neuronal que carecen de

una atipia citológica importante (42,46). Le corresponde menos del 1% de todos los tumores cerebrales primarios (44), pero en centros dedicados al tratamiento quirúrgico de la epilepsia, resultó ser el tumor más frecuente en una serie de 327 pacientes, afectando a 61 de 94 pacientes con tumores de bajo grado de malignidad (47). Desde el punto de vista macroscópico, el tamaño varía de pocos milímetros a varios centímetros (47), consistencia viscosa así como un aspecto multinodular cuando es resecado completamente (48). Está constituido por el componente glioneuronal específico (forma simple) y el componente de nódulos gliales (astrocítico, oligodendrocítico y elemento neuronal). Cuando ambos componentes se observan se le denomina forma compleja. Microscópicamente, lo característico es el elemento glioneuronal específico y se describe como una estructura columnar, perpendicular a la superficie cortical y haces de axones rodeados por células pequeñas similares a oligodendrocitos (oligo-like), entre las columnas apreciamos neuronas que flotan en una matriz de mucina. Entre estas células encontramos astrocitos estrellados los cuales son positivos a la GFAP. La presencia de mitosis, necrosis e hiperplasia endotelial es rara (44,48). No obstante a lo planteado, se han referido rasgos que apoyan una patogénesis neoplásica en el TND dados por una marcada celularidad, actividad proliferativa, aparente multifocalidad y el reporte reciente de transformación maligna en un caso incompletamente resecado (49). Duggal y colaboradores refirieron dos pacientes con TND que mostraron pleomorfismo nuclear, proliferación vascular y mitosis atípicas en el componente astrocítico del nódulo glial. Uno de los enfermos presentó una recidiva del tumor a los 11 años de la intervención quirúrgica con transformación maligna, en tanto el otro paciente tras un periodo de seguimiento de 4 años no ha evidenciado recidiva de la lesión (50). El análisis inmunohistoquímico demuestra positividad para marcadores neuronales (sinaptofisina, cromogranina, neurofilamento y MAP2) y proteína S100, positiva en las células oligo-like. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el oligodendroglioma sobre todo en las biopsias pequeñas, pero la presencia de invasión cortical, satelitosis perineuronal y afectación de la sustancia blanca son elementos que están a favor de un oligodendroglioma. Diferenciarlo también con el GG y el astrocitoma pilocítico, estos son tumores más delimitados y con abundantes cuerpos granulares eosinofílicos y fibras de Rosenthal (44).

Cuando se revisan las características clínicas del TND y el GG encontramos que ambos afectan a personas jóvenes con EFR de larga evolución, especial predilección por el lóbulo temporal, asociados a DCF y de manera general comparten un excelente pronóstico con la

resección completa de la lesión. Con el análisis microscópico, ambos están compuestos por células gliales y neuronales y asociados a DCF (47,51-53).

El XAP es una variante del astrocitoma que se caracteriza por afectar a niños y adultos jóvenes que con frecuencia presentan un trastorno convulsivo de larga evolución, localización cortical superficial (predominio temporal) con compromiso meníngeo y con un pronóstico relativamente favorable. Le corresponde el grado II de la OMS (13). Ha sido descrito también en el cerebelo y en la médula espinal (54,55). Relacionado con su incidencia le corresponde menos del 1% de todos los tumores astrocíticos (56). Macroscópicamente, es un tumor sólido o frecuentemente quístico con un nódulo mural, atachado a las meninges y en ocasiones calcificado. Histológicamente encontramos células fusiformes entremezcladas con astrocitos gigantes mono o multinucleados con variación en el tamaño y su coloración, inclusiones intranucleares, astrocitos lipidizados, cuerpos granulares intensamente eosinofílicos o pálidos, focos de linfocitos y células plasmáticas así como fibras de Rosenthal sobre todo en la periferia del tumor. Con técnicas de plata se demuestra mejor la presencia de fibras reticulares y las células a su vez, pueden estar rodeadas de una membrana basal (reticulina positiva). Al microscopio electrónico se reconoce como una lámina basal pericelular. En los casos donde se observen 5 o más mitosis por 10 campos de gran aumento y necrosis puede utilizarse el término de XAP con rasgos de anaplasia. El inmunomarcaje evidencia positividad para la GFAP, proteína S100 y marcadores neuronales (por la tendencia marcada a la diferenciación neuronal) (56). Se ha visto recurrencia en tumores no resecados completamente, el aspecto histológico puede ser similar a la lesión original o presentar rasgos de anaplasia, reportándose la transformación maligna en el 15-20% de los casos (44,56). El diagnóstico diferencial debe realizarse con los siguientes tumores: glioblastoma multiforme, gliosarcoma, histiocitoma fibroso maligno y sarcoma pleomórfico por el marcado pleomorfismo nuclear y los focos que semejan una diferenciación mesenquimal pero los cuerpos granulares eosinofílicos no se encuentran en estos tumores y la presencia de reticulina ayuda a descartar el glioblastoma. Otro tumor a tener en cuenta es el GG, el que muestra menos pleomorfismo y no encontramos astrocitos lipidizados, y el elemento neuronal es más visible. Debe diferenciarse también con el astrocitoma pilocítico por el pleomorfismo nuclear pero carece de la reticulina intercelular. Desde el punto de vista clínico con el meningioma (44).

El tumor papilar glioneuronal fue establecido como entidad clínico patológica por Komori y colaboradores en el año 1998 (57) he incorporado en la última clasificación de tumores

cerebrales de la OMS (37). Tiene una localización supratentorial, siendo el lóbulo temporal el sitio más frecuente (36%), seguido por el frontal (28%), parietal (9%) y occipital (2%) (2). Se ha reportado una localización periventricular y un origen intraventricular (58,59). Le corresponde el grado I de la OMS (37). Las IRM revelan una lesión quística con áreas sólidas y a veces un nódulo mural. Afecta a adultos jóvenes con una edad promedio de 25.9 años (rango de 4 – 75 años). En los casos publicados, en el 34.5% se recoge una historia de epilepsia, la que se incrementa hasta el 53% cuando tiene una localización temporal. Histológicamente se observan estructuras pseudopapilares formadas por un centro vascular hialinizado rodeado por células gliales pequeñas y cúbicas con núcleo redondo, hipercromático y escaso citoplasma así como sábanas interpapilares o colecciones focales de neurocitos y ocasionalmente células ganglionares y/o células gangliodes (intermedio entre neurocitos y células ganglionares). El componente astrocítico que reviste las papilas son GFAP y nestina positivo; en las regiones interpapilares, positividad con la sinaptofisina y el neurofilamento. Ocasionalmente se aprecian cuerpos granulares eosinofílicos y fibras de Rosenthal. Puede encontrarse calcificación degenerativa y hemosiderina. Ausencia de actividad mitótica y un Ki67 entre el 1-2% en la mayoría de los casos. La DCF no ha sido descrita (2).

El tumor glioneuronal formador de rosetas es una lesión rara y se origina cerca del cuarto ventrículo / fosa posterior. En un reporte de 11 casos, Komori y colaboradores lo establecieron como entidad distintiva en el año 2002 (60). Le corresponde el grado I de la OMS (13). A pesar de que típicamente no se acompaña con crisis epilépticas se incluye en el grupo de los TAELE por su similitud histológica con el TND supratentorial (61). Solo una proporción significativa de pacientes con tumor glioneuronal con islas de neuropilos se presentan con crisis epilépticas de corta o larga duración (62). Localización supratentorial con tres casos descritos que mostraron un compromiso espinal que pudiera representar una diseminación del tumor (63). Al microscopio óptico apreciamos neurocitos redondos que recuerdan las células oligo like del TND, presencia de delicadas rosetas, patrón de crecimiento alveolar, un componente parecido al astrocitoma pilocítico y cambios degenerativos. La diferencia entre el tumor glioneuronal formador de rosetas y el TND están dadas, por la ausencia en este último de una verdadera positividad de las rosetas neurocíticas con la sinaptofisina y la infrecuencia de las neuronas flotando en lagos de mucina en el primero (64). Las islas son sinaptofisina positiva rodeadas por neurocitos pequeños positivos con el NeuN. Ocasionalmente podemos encontrar células ganglionares intercaladas.

## **CONCLUSIONES**

Los TAELE constituyen una causa bien reconocida de epilepsias focales. Los tumores glioneuronales son los más frecuentes y la mayoría de ellos se localizan en el lóbulo temporal. La DCF se asocia con el GG y el TND. Las crisis epilépticas que se presentan en estos pacientes son farmacorresistente. La cirugía guiada por ECoG con resección completa de la ZE permite alcanzar una buena evolución clínica en los pacientes con TAELE.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- York GK 3rd, Steinberg DA. Hughlings Jackson's neurological ideas. *Brain* 2011; 134:3106–3113.
- 2.- Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-Term Epilepsy-Associated Tumors. Mini-Symposium: etiologies of focal epilepsy. *Brain Pathol* 2012; 22: 350-379.
- 3.- Vecht C, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *The Oncologist* 2014; 19: 751-759.
- 4.- de Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in brain tumour patients: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain* 2012; 135: 1002-1016.
- 5.- 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): 623-641.
- 6.- Ostrom, Q.T., Barnholtz-Sloan, J.S. Current state of our knowledge on brain tumor epidemiology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 329-335.
- 7.- Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Current Neuropharmacology* 2012; 10 (2): 124-133.
- 8.- 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: 822-830.
- 9.- 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: 225-238.

- 10.- van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6:421–430.
- 11.- 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: 115-122.
- 12.- Blümcke I, Russo GL, Najm I, Palmini A. Pathology-based approach to epilepsy surgery. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 1-3.
- 13.- Aronica E, Crino PB. Epilepsy related to developmental tumors and malformations of cortical development. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 251-268.
- 14.- 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.
- 15.- Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(6): 611–620.
- 16.- 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; 5:123–130.
- 17.- 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): 25–29.
- 18.- Giulioni M, Martinoni M, Rubboli G, Marucci G, Marliani AF, Battaglia S, Badaloni F, Pozzati E, Calbucci F. Temporomesial extraventricular neurocytoma and cortical dysplasia in focal temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 147-148.
- 19.- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65:1873–1887.
- 20.- Cascino GD. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 3): S37-44.

- 21.- Barba C, Coras R, Giordano F, Buccoliero AM, Genitori L, Blümcke I, et al. Intrinsic epileptogenicity of gangliogliomas may be independent from co-occurring focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 2011; 97: 208-213.
- 22.- Chassoux F, Landré E, Mellerio C, Laschet J, Devaux B, Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 1068-1078.
- 23.- Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, Spliet WG, van Huffelen AC, van Rijen PC, et al. Electrocorticographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2006; 47:1477–1486.
- 24.- Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev* 2009; 32:275–284.
- 25.- 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): 158-174.
- 26.- 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; 70:921–928.
- 27.- Marucci G, Martinoni M, Giulioni M. Relationship between focal cortical dysplasia and epilepsy-associated low-grade tumors: an immunohistochemical study. *APMIS* 2013; 121: 22-29.
- 28.- Giulioni M, Martinoni M, Marucci G. Tailored pharmacoresistance related to underlying structural lesions. *Epilepsy Behav* 2014; 36: 22-23 (a).
- 29.- Prayson RA. Brain tumors in adults with medically intractable epilepsy. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 557-563.
- 30.- 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: 529-535.

- 31.- 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: 214-223.
- 32.- 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: 1275-1282.
- 33.- Tandon N, Esquenazi Y. Resection strategies in tumoral epilepsy: Is a lesionectomy enough? *Epilepsia* 2013; 54(Suppl. 9):72–78.
- 34.- Duncan JS, de Tisi J. MRI in the diagnosis and management of epileptomas. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 9): 40–43.
- 35.- Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 2006; 8 Suppl 2: S1-S9.
- 36.- Southwell DG, García PA, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Long-term seizure control outcomes after resection of gangliogliomas. *Neurosurgery* 2012; 70(6):1406–1413.
- 37.- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classifications of tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: IARC; 2007.
- 38.- Preusser M, Hoischen A, Novak K, Czech T, Prayer D, Hainfellner JA et al. Angiocentric glioma: report of clinico-pathologic and genetic findings in 8 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1709–1718.
- 39.- Lehman NL. Central nervous system tumors with ependymal features: a broadened spectrum of primarily ependymal differentiation? *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67:177–188.
- 40.- Becker AJ, Wiestler OD, Figarella-Branger D, Blümcke I. Ganglioglioma and gangliocytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classifications of tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC; 2007. p. 103-5.
- 41.- Blümcke I, Lobach M, Wolf HK, Wiestler OD. Evidence for developmental precursor lesions in epilepsy-associated glioneuronal tumors. *Microsc Res Techn* 1999; 46: 53-58.

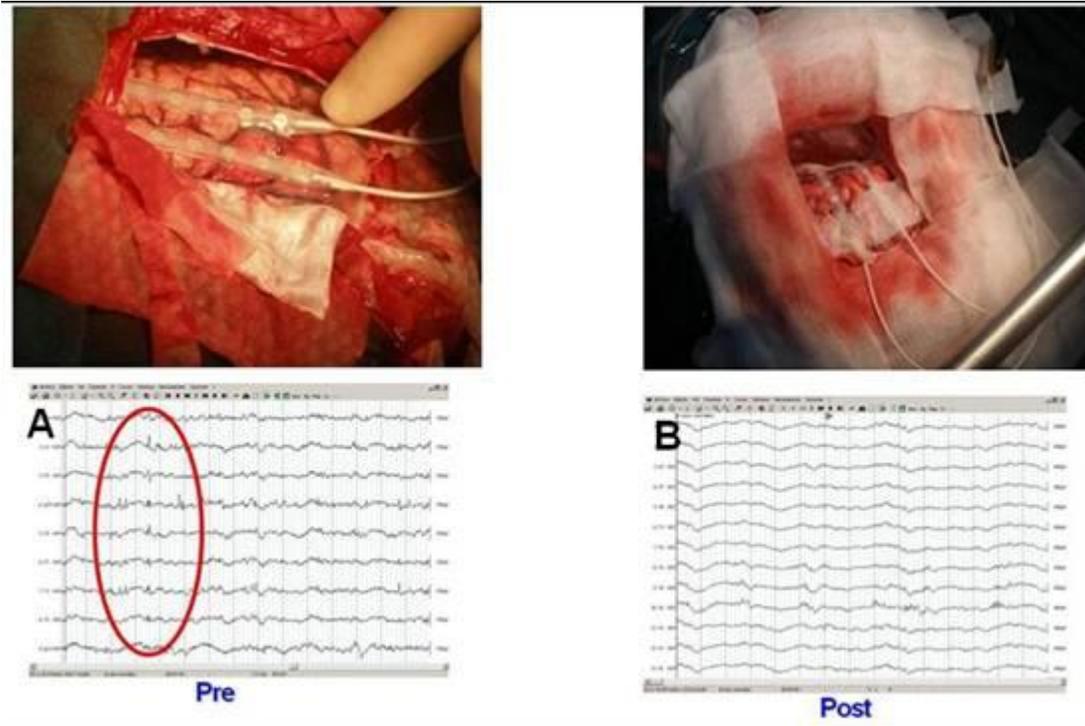
- 42.- Wolf HK, Campos MG, Zentner J, Hufnagel A, Schramm J, Elger CE, et al. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52 (5): 499-506.
- 43.- Zentner J, Wolf HK, Ostertun B, Hufnagel A, Campos MG, Solymosi L, et al. Gangliogliomas: clinical, radiological, and histopathological findings in 51 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57 (12): 1497-1502.
- 44.- Perry A. Glial and glioneuronal tumors. In: Prayson RA, editor. *Neuropathology*. Churchill Livingstone: Elsevier; 2005. p. 421-88.
- 45.- Blümcke I, Wiestler OD. Gangliogliomas: An intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61 (7): 575-84.
- 46.- Prayson RA, Estes ML, Morris HH. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia* 1993; 34 (4): 609-15.
- 47.- Pasquier B, Peoc'h M, Fabre-Bocquentin B, Bensaadi L, Pasquier D, Hoffmann D, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord* 2002; 4 (2): 99-119.
- 48.- Daumas-Duport C, Pietsch T, Hawkins C, Shankar SK. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. *WHO classifications of tumours of the Central Nervous System*. Lyon: IARC; 2007. p. 99-102.
- 49.- Hammond RR, Duggal N, Woulfe MJ, Girvin JP. Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Neurosurg* 2000; 92: 722-25.
- 50.- Duggal N, Taylor R, Zou GY, Hammond RR. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours: clinical, proliferative and apoptotic features. *J Clin Pathol* 2008; 61: 127-31.
- 51.- Sakuta R, Otsubo H, Nolan MA, Weiss SK, Hawkins C, Rutka JT, et al. Recurrent intractable seizures in children with cortical dysplasia adjacent to dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Child Neurol* 2005; 20: 377-84.
- 52.- Takahashi A, Hong S-C, Seo DW, Hong SB, Lee M, Suh Y-L. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery. *Surg Neurol* 2005; 64: 419-27.

- 53.- Valenti MP, Froelich S, Armspach JP, Chenard MP, Dietemann JL, Kerhli P, et al. Contribution of SISCOm imaging in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy related to dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Epilepsia* 2002; 43: 270-6.
- 54.- Gil-Gouveia R, Cristino N, Farias JP, Trindade A, Ruivo NS, Pimentel J. Pleomorphic xanthoastrocytoma of the cerebellum: illustrated review. *Acta Neurochic* 2004; 146: 1241-44.
- 55.- Nakamura M, Chiba K, Matsumoto M, Ikeda E, Toyama Y. Pleomorphic xanthoastrocytoma of the spinal cord. Case report. *J Neurosurg Spine* 2006; 5: 72-5.
- 56.- Giannini C, Paulus W, Louis DN, Liberski P. Pleomorphic xanthoastrocytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classifications of tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC; 2007. p. 22-4.
- 57.- Komori T, Scheithauer BW, Anthony DC, Rosenblum MK, McLendon RE, Scott RM, et al. Papillary glioneuronal tumor: a new variant of mixed neuronal-glial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1171-1183.
- 58.- Gelpi E, Preusser M, Czech T, Slavc I, Prayer D, Budka H. Papillary glioneuronal tumor. *Neuropathology* 2007; 27:468-473.
- 59.- Tanaka Y, Yokoo H, Komori T, Makita Y, Ishizawa T, Hirose T, et al. A distinct pattern of Olig2-positive cellular distribution in papillary glioneuronal tumors: a manifestation of the oligodendroglial phenotype? *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 110: 39-47.
- 60.- Komori T, Scheithauer BW, Hirose T. A rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle: infratentorial form of dysembryoplastic neuroepithelial tumor? *Am J Surg Pathol* 2002; 26:582-591.
- 61.- Solis OE, Mehta RI, Lai A, Farchoukh LO, Green RM, Cheng JC et al. Rosette-forming glioneuronal tumor: a pineal region case with IDH1 and IDH2 mutation analyses and literature review of 43 cases. *J Neurooncol* 2011; 102:477-484.
- 62.- Teo JG, Gultekin SH, Bilsky M, Gutin P, Rosenblum MK. A distinctive glioneuronal tumor of the adult cerebrum with neuropil-like (including "rosetted") islands: report of 4 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:502-510.

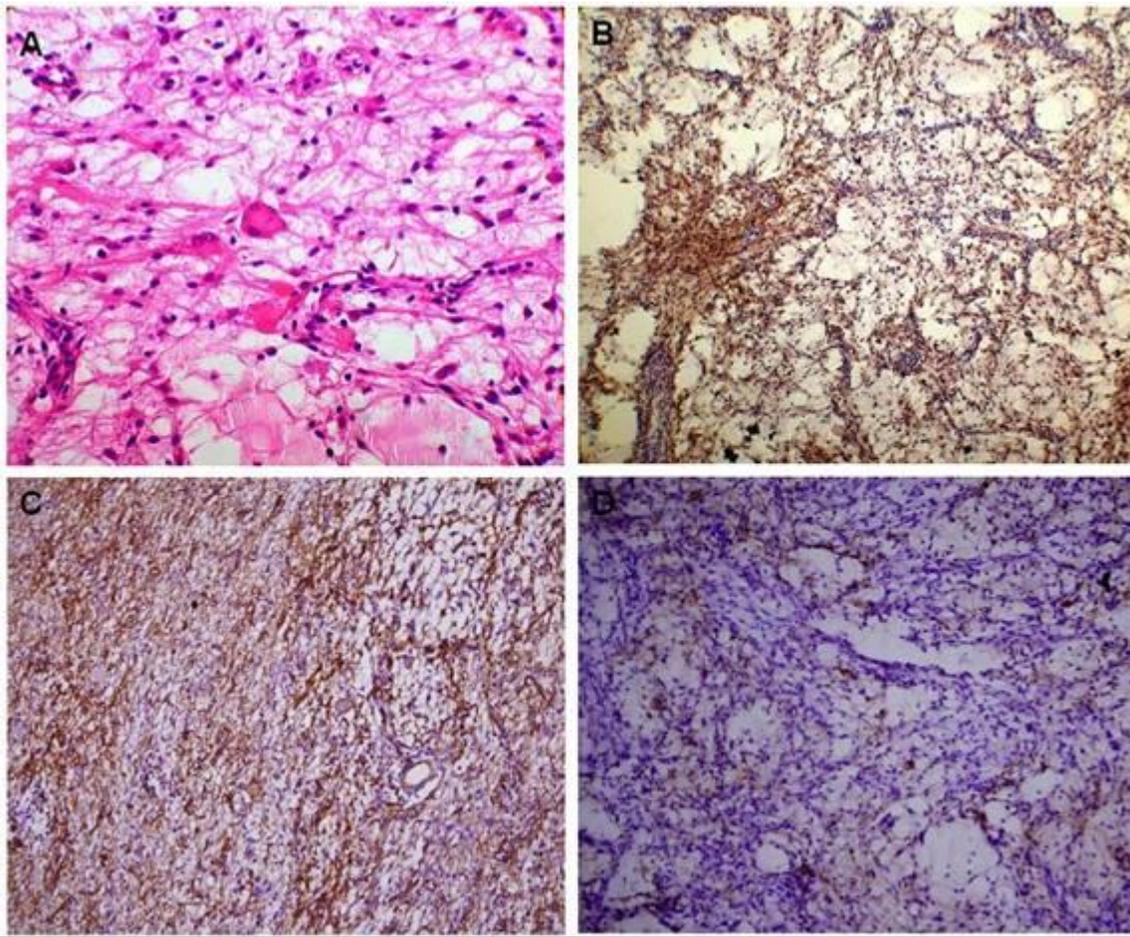
63.- Fraum TJ, Barak S, Pack S, Lonser RR, Fine HA, Quezado M, et al. Spinal cord glioneuronal tumor with neuropil-like islands with 1p/19q deletion in an adult with low-grade cerebral oligodendroglioma. *J Neurooncol* 2011; 107:421–426.

64.- Shah MN, Leonard JR, Perry A. Rosette-forming glioneuronal tumors of the posterior fossa. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5:98–103.

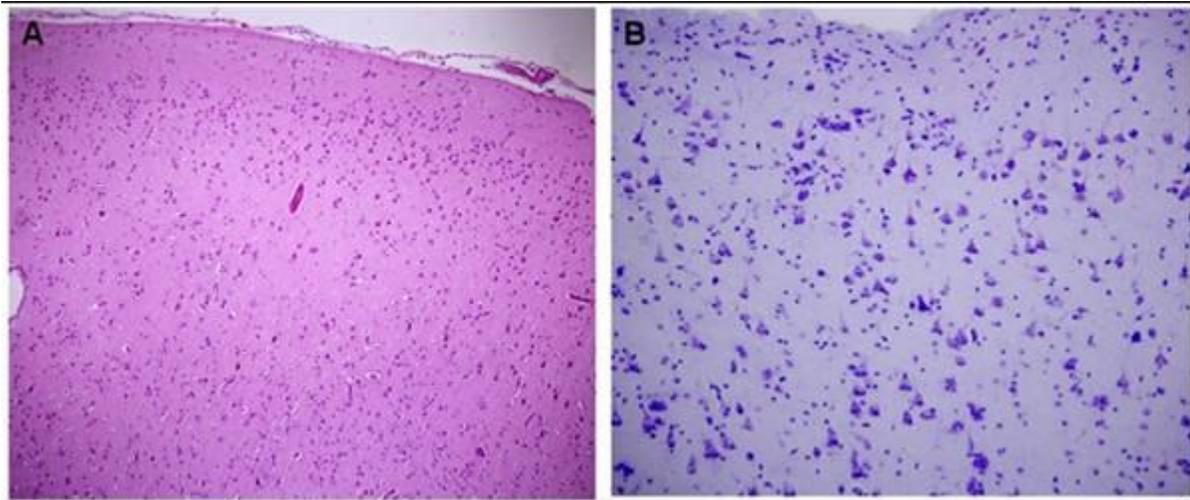
## Anexos



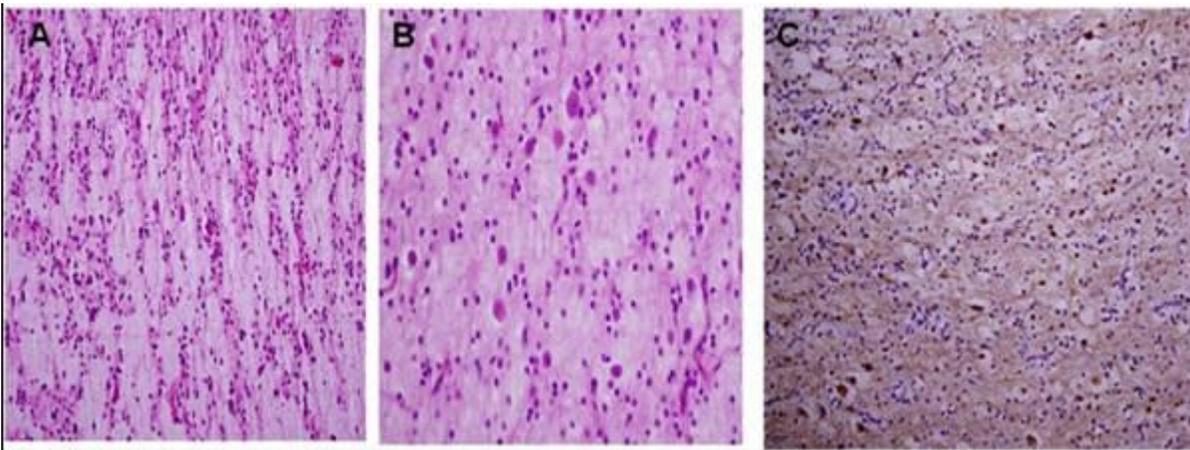
**Figura 1. A.** Segmento de registro de ECoG intraoperatorio pre resección donde se evidencia puntas aisladas y repetitivas en la región cortical expuesta, zona epileptogénica estimada pre-quirúrgicamente. **B.** Segmento de registro de ECoG intraoperatorio post-resección donde se observa la abolición de las descargas epileptiformes. Las imágenes pertenecen a un paciente operado de tumor asociado a epilepsia de larga evolución en el CIREN.



**Figura 2.** Ganglioglioma. A. Población mixta de células gliales y neuronales neoplásicas. Hematoxilina/Eosina, x400. B. Componente glial positivo a la proteína ácida gliofibrilar, x100. C. Marcada inmunorreactividad al CD34, x100. D. Células neuronales positivas al neurofilamento, x100. Las imágenes pertenecen a un paciente operado en el CIREN.



**Figura 3.** A y B. Laminación cortical anormal adyacente al ganglioglioma de la figura 2 con neuronas hipertróficas, agrupadas y mal orientadas en la capa II. Hematoxilina/Eosina, x100. B. Klüver-Barrera, x200. Las imágenes pertenecen a un paciente operado en el CIREN.



**Figura 4.** Tumor neuroepitelial disembrióplásico. A. Disposición columnar, perpendicular a la superficie cortical. Hematoxilina/Eosina, x100. B. Presencia de neuronas flotando en lagos de mucina, rodeadas por células "oligolike". Hematoxilina/Eosina, x400. C. Inmunoreactividad neuronal a la enolasa neurona específica, x100. Las imágenes pertenecen a un paciente operado en el CIREN.