

TUMORES CEREBRALES ASOCIADOS A EPILEPSIA

BRAIN TUMORS ASSOCIATED WITH EPILEPSY

DR. MANUEL G. CAMPOS (1)

(1) Centro Avanzado de Epilepsias. Departamento de Neurocirugía, Clínica Las Condes. Santiago. Chile.

Email: mcampos@clc.cl

RESUMEN

Entre el 20 a 40% de los tumores cerebrales pueden manifestarse primariamente con crisis epilépticas y un 20 a 45% pueden presentar epilepsia durante el curso de la enfermedad. Las crisis pueden ser causadas por el compromiso cortical tumoral, así como en áreas distantes por deaferentación. Las crisis pueden responder a fármacos antiepilépticos o presentarse como epilepsia refractaria a fármacos. Los tumores de más lento crecimiento se asocian a epilepsia de largo tiempo de evolución, pero hay un grupo especial de neoplasias (gangliogliomas y tumores disembrioplásticos neuroepiteliales), donde la epilepsia puede ser única manifestación clínica.

La Resonancia Magnética de cerebro es mandatoria en el estudio de todo paciente con epilepsia, para detectar lesiones estructurales, especialmente en epilepsia focal. Alrededor del 30% de los pacientes operados de epilepsia refractaria presentan tumores. En estos casos el control de crisis post-operatorio llega hasta un 70% en el seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Tumores cerebrales, tumores de bajo grado, epilepsia, epilepsia refractaria, ganglioglioma, tumor disembrioplástico neuroepitelial, DNET, cirugía de la epilepsia.

SUMMARY

Seizures occurs in 20–40% of patients with brain tumors. Seizures are caused by the tumor because of involvement with the surrounding cortex or more distal areas and

may respond to antiepileptic drugs or produce a chronic, intractable seizure disorder. Within tumor pathology the slow growing neoplasms are more associated with chronic epilepsy, in gangliogliomas and dysembrioplastic neuroepithelial tumors usually seizure is the only symptom. The MRI is mandatory in epilepsy in order to find structural lesions especially in focal epilepsy. Around 30% of all patients with surgical treatment of refractory epilepsy have neoplastic lesions as histopathological findings and the seizure control in this group is more than 70% in the long follow up.

Key words: Brain tumors, low-grade tumors, epilepsy, refractory epilepsy, gangliogliomas, dysembrioplastic neuroepithelial tumor, DNET, epilepsy surgery.

INTRODUCCIÓN

Las crisis epilépticas pueden ser en el 20 a 40% de los pacientes, la primera o única expresión clínica de un tumor intracraneano, exceptuando los tumores de hipófisis y fosa posterior (1,2). Por otra parte, un 20 a 45% de los casos pueden presentar epilepsia durante el curso de la enfermedad. La epilepsia afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes, especialmente si esta persiste pese a uso de fármacos (3,4).

Del total de pacientes portadores de epilepsia, cerca de un 6% es secundaria a una lesión neoplásica (LN). El principal grupo etario que debuta con crisis epilépticas y su causa es una LN son los adultos en la edad media de la vida (30%) (1,2,5).

La incidencia de crisis se relaciona con la histología de la lesión y su localización en la corteza cerebral (1-3). Las neoplasias de lento crecimiento son más epileptógenas, así en orden decreciente se sitúan los tumores glioneuronales (Ej.: ganglioglioma y tumor disembrionoplástico neuroepitelial), gliomas de bajo grado, oligodendrogliomas, meningiomas y glioblastomas multiformes. Sin embargo, algunas LN parecen tener características diferentes en los pacientes portadores de epilepsia fármaco resistente crónica (EFRC). Ya que en este grupo de pacientes los gliomas de bajo grado cursan generalmente con una larga historia de epilepsia como único síntoma y post cirugía suelen no presentar recidivas tumorales (1,3,5,6).

El "Registro de Europeo de Neuropatología de Cirugía de Epilepsia", con sede en la Universidad de Erlangen (Alemania), reporta un total de 5842 pacientes operados de epilepsia refractaria. De ellos el 26.5% correspondía a neoplasias, la edad promedio al momento de la cirugía fue de 18.5 años y la duración promedio de su epilepsia de 12.5 años. Es decir, un largo tiempo con crisis epilépticas como único síntoma (7), de allí lo importante de realizar estudio con Resonancia Magnética (RM) de cerebro en todo paciente sospechoso de presentar crisis epiléptica focal o que no presente un síndrome epiléptico benigno (8,9).

MECANISMOS CAUSALES DE EPILEPSIA

El mecanismo celular intrínseco que provoca las crisis epilépticas permanece aún incierto. Sin embargo, existen varias hipótesis de como las LN pueden llegar a producir epilepsia: compromiso tumoral de la corteza sana con alteración del ácido gamma amino butírico (GABA) intra cortical, producción de impulsos citotóxicos, deafferentación y degeneración transináptica a distancia (5,10). Estas últimas hipótesis se ven avaladas por la mayor asociación de esclerosis del hipocampo en pacientes con lesiones temporales, lo anterior también se denomina patología dual (esclerosis del hipocampo + otra lesión) (5,10-16).

Además generalmente las LN, tales como gangliogliomas (GG) y tumores disembrionoplásticos neuroepiteliales (DNET o DNT) suelen presentar un foco epileptógeno en la corteza perilesional, donde suele existir displasia cortical focal asociada (DCF) a la neoplasia (5-7). Las DCF son altamente epileptógenas y estas corresponden a la primera causa de cirugía de la epilepsia en niños (14). Los tumores asociados a DCF pertenecen al tipo IIIb de la clasificación de displasias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (11).

La literatura ha sugerido que la lesión misma pudiera ser la causante de la epilepsia debido a la producción de neurotransmisores excitatorios. Es decir, todas las hipótesis postu-

ladas indican que la lesión neoplásica es previa al inicio de la epilepsia. Esto cobra aún mayor importancia al analizar el largo tiempo de epilepsia como único síntoma (generalmente mayor a 10 años) en todas las series quirúrgicas de EFRC (6, 7, 12-16), lo cual indicaría que la mayoría de los tumores han permanecido largo tiempo en el encéfalo y han crecido muy lentamente o bien han permanecido estáticos, siendo desconocido el real tiempo de permanencia en el parénquima cerebral; incluso es posible plantear, especialmente en GG y DNET, que se traten de lesiones congénitas instaladas durante la formación de la corteza cerebral (11, 17).

Además este tipo de LN no muestran los hallazgos típicos observados en gliomas infiltrantes, tales como mutaciones de IDH1 o deleciones de 1p/19q. En contraste marcadores onco-fetales como la proteína CD34 puede ser frecuentemente identificada y existen genes del desarrollo comprometidos. Mutaciones en la proteína B-RAF o de la proteína "blanco de rapamicina en células de mamífero" (mTOR) han sido también identificadas como hallazgo en este tipo de tumores (7).

Otras causas de crisis epilépticas asociadas a tumores pueden ser a causa de su tratamiento mismo, especialmente en tumores de alto grado, como por la cirugía misma (inflamación con edema, hemorragia, gliosis, etc.), quimioterapia (especialmente con el uso de vincristina, L-asparaginasa o ciclosporina) y radioterapia (vasculopatía) (5).

TRATAMIENTO

A) Tratamiento médico con fármacos antiepilépticos

(FAEs): Es mandatorio en pacientes con epilepsia. Las crisis en LN suelen ser focales, donde la semiología de la crisis dependerá del lóbulo afectado y su propagación, o bien crisis focales secundariamente generalizadas (1-3). Por esto la recomendación es utilizar FAEs de primera línea en monoterapia para crisis focales, las sugerencias varían según las diferentes guías clínicas, pero tienden a recomendar como primera línea a: carbamazepina (idealmente de liberación prolongada), levetiracetam, lamotrigina o fenitoína (18,19). Se debe tener mucha precaución en identificar eventual efectos secundarios de los FAEs, que pueden dañar la calidad de vida del paciente, tales como: sedación, interferencia cognitiva, alteraciones psiquiátricas, interacción con otros fármacos, etc. (2,18,19).

Nuevos FAEs como lacosamida pudieran ser también una alternativa por no presentar interacción con la mayoría de otros fármacos (20).

El uso de FAEs profilácticos en pacientes con tumores cerebrales y sin crisis no está recomendado por la academia

americana de neurología, pero en la práctica médica habitual si se utiliza. Sin embargo, pese al uso de un FAE bien seleccionado, el éxito de libertad de crisis no supera el 50% con el uso de un FAE de primera línea y un 13% adicional con un segundo FAE de primera línea, aproximadamente un tercio de los pacientes persisten con crisis, pese a usar FAEs adecuados en mono o politerapia (21).

B) El tratamiento quirúrgico: Puede ser "lesional" si el paciente no presenta EFRC o existe hipertensión endocraneana. La cirugía debe ser idealmente con la resección completa de la lesión, a menos que esté ubicada en corteza elocuente y el paciente no acepte un déficit neurológico definitivo. Sin embargo, algunos casos de lesiones de bajo grado de larga evolución pueden tener desplazada el área funcional clásica por neuroplasticidad (22-24).

En pacientes con EFRC, la recomendación es hacer un abordaje "funcional" y realizar un estudio pre-quirúrgico con a lo menos video-EEG y evaluación neuropsicológica. Además algunos casos seleccionados pueden requerir estudios adicionales de RM funcional, PET, electrocorticografía intraoperatoria (EcoG), estudios invasivos, entre otros. (8-10,25-27).

HISTOLOGÍA EN TUMORES Y EPILEPSIA REFRACTARIA

La cirugía de la epilepsia refractaria a fármacos se asocia en alrededor de un 30% a tumores de bajo grado, pero destaca que sobre el 60% de ellos corresponden a gangliogliomas y tumores disembrionarios neuroepiteliales (7). Sin embargo, estos 2 tipos de tumores no superan el 1% de las neoplasias en la práctica neuroquirúrgica habitual (6,7,13). Estos tumores presentan frecuentemente una larga historia de epilepsia como único síntoma y su excelente evolución post-operatoria, esto indica que presentan una conducta biológica diferente a lo conocido previamente para gliomas y tumores de bajo grado en general (25). Incluso algunos autores han propuesto el término de "epileptomas" a estas lesiones, para ayudar a un mejor análisis entre epileptólogos, neuropatólogos y neurooncólogos (7).

Entonces, se debe tener mucho cuidado en aplicar un criterio de cirugía oncológica en estos casos, ya que no solo se debe reseca la lesión, sino, también el foco epileptógeno, el cual no necesariamente corresponde solo a la lesión, sino que puede ubicarse en su periferia o incluso a distancia por deaferentación crónica.

A continuación se revisan los 2 tipos de tumores más frecuentemente asociados a epilepsia crónica.

GANGLIOGLIOMA (GG)

Historia e incidencia: El término GG fue acuñado por Perkins en 1926 (28). Es un tumor infrecuente del sistema nervioso central (SNC), con una incidencia de entre el 0.4 a 1.3% en adultos. Es más frecuente en niños, donde alcanza una frecuencia de hasta un 9%. No existe diferencia de preponderancia según los distintos sexos (29-34).

Histopatología: El GG está constituido por células ganglionares maduras atípicas, situadas en una matriz glial frecuentemente astrocitaria y en algunos casos, también con oligodendrocitos (35,36). El tumor es considerado una combinación neuro-glial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). El GG histopatológicamente puede ser confundido con un hamartoma o con DCF, debido a que ambas lesiones están compuestas también por glías y elementos neuronales, e incluso displasias corticales pueden ser lesiones acompañantes de un GG en hasta un 20% de los casos (11,13). Esto es aún más relevante, cuando se trata de lesiones pequeñas o bien la muestra operatoria es escasa. El GG, también puede ser confundido con un astrocitoma, ya que las células ganglionares pueden ser escasas primando el componente astrocitario. Entonces el patólogo puede pensar que se trata de células ganglionares envueltas, por el crecimiento de un astrocitoma. Lo anterior se soluciona usando los criterios de Russell y Rubinstein, para el correcto diagnóstico histopatológico:

A) El GG está compuesto por una mezcla de células gliales y neuronas.

B) Las células gliales son frecuentemente astrocitos.

C) Las células son identificadas como neuronas, solo si la sustancia de Nissl puede ser demostrada por tinción de cristal violeta o si ellas dan origen a procesos neuronales demostrados por tinción de cuerpos modificados de Bielschowski; para que las neuronas sean catalogadas de neoplásicas, ellas deben ser claramente heterotópicas (localizadas lejos de la sustancia gris) o atípicas mostrando desorientación, formas y tamaños bizarros, núcleos con hiper cromatismo y frecuentemente binucleación (36).

El uso de tinciones inmuno-histoquímicas, ya sea para astrocitos (proteína ácida glio-fibrillar {GFAP}) o para neuronas (sinaptofisina, proteína de neurofilamento {NFP} y enolasa específica para neuronas {NSE}); ayudan al diagnóstico de GG, sobre todo en el caso de tumores pequeños o muy fragmentados. Es probable que estas consideraciones no hayan sido hechas en publicaciones previas, lo cual ayudaría a la baja incidencia de GG, al ser confundido con astrocitomas o hamartomas. Además es útil poder usar otros marcadores inmuno-histoquímicos, tales como anticuerpos CD34 y MAP2 (7).

Localización: Su ubicación puede ser en cualquier parte del SNC: lóbulos cerebrales (29-34), cordón espinal (37), unión bulbo-

espinal (38), tronco cerebral, cerebelo (39), región pineal, tálamo o nervio óptico, pero es más frecuente, en la región supratentorial, con preferencia en el lóbulo temporal (6,7,29-32).

Manifestación clínica: La mayoría de los pacientes presentan una larga historia de epilepsia parcial compleja como síntoma único (6,7,15). Esto dado que la principal ubicación del tumor es el lóbulo temporal (7,13,30). También se puede asociar a distintos trastornos psiquiátricos crónicos, incluida la esquizofrenia (40).

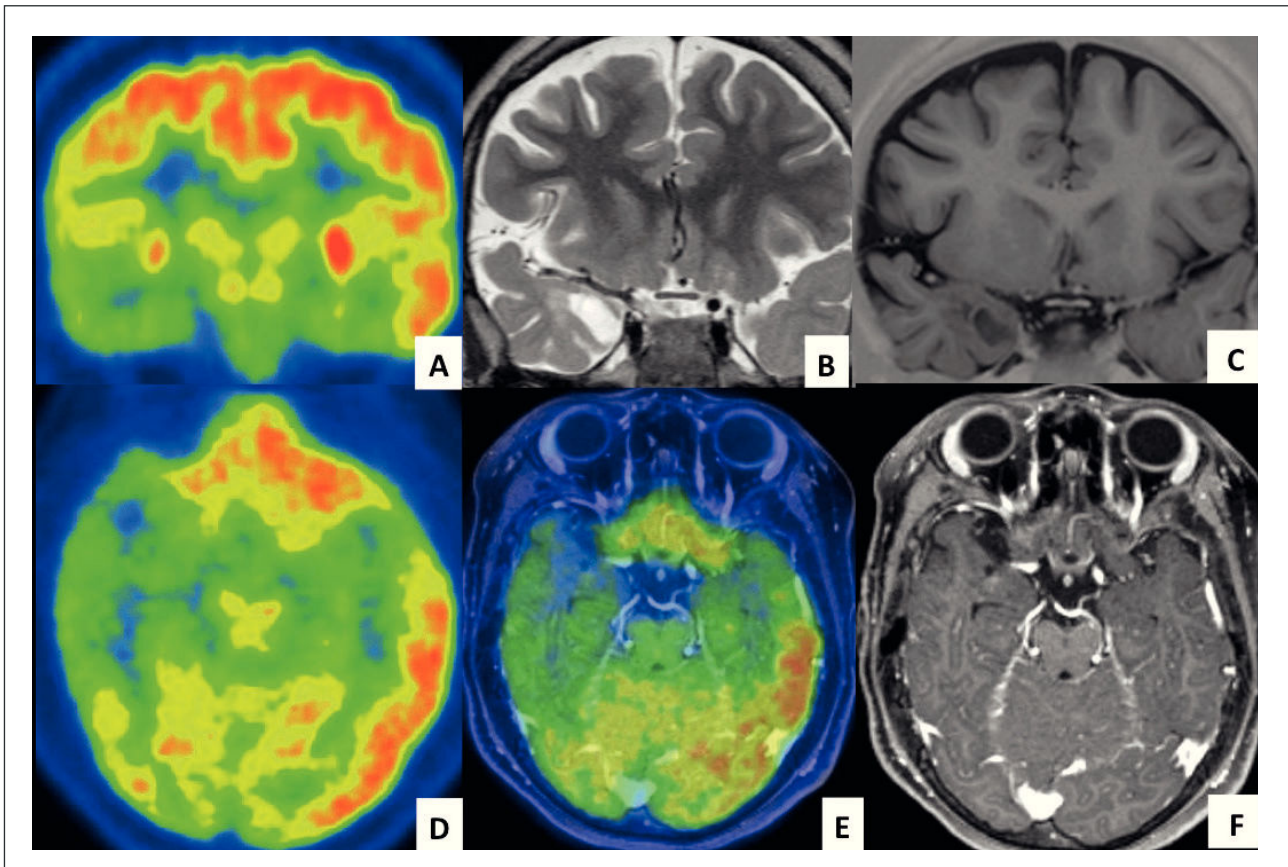
Los déficit neurológicos focales dependen de la ubicación del tumor. En la región infratentorial estos son raros de encontrar, así como el aumento de presión intracraneana. Esto debido a que es un tumor de lento desarrollo e incluso se puede plantear que muchos casos se tratarían de lesiones estáticas (29-32).

Anaplasia: Dada su baja incidencia se sabe poco sobre su historia natural y conducta biológica. El GG se considera más bien un tumor de baja malignidad, de lento crecimiento, no infiltrante, su malignización es rara y cuando esta ocurre es a partir del componente glial, especialmente de la parte astrocítica (41). No existe actualmente guías clínicas que orienten al grado de recurrencia o malignización (7).

Neuroradiología

1- Tomografía axial computarizada (TAC): Tiene un bajo rendimiento en la detección de GG pequeños, sólo supera a la RM en la detección de pequeños focos de calcificación en la masa tumoral, que pueden pasar desapercibidos en la RM. El GG suele ser hipodenso entre un 40 a 100%, con calcificaciones entre un 20 a 50% y tomar el medio de contraste entre un 16 a 80% (30,34,42,43).

FIGURA 1. IMÁGENES DE PACIENTE DE 9 AÑOS, OPERADO AL AÑO DE VIDA DE GANGLIOMA, CON RESECCIÓN SUB-TOTAL



Consulta por epilepsia refractaria y severo deterioro cognitivo. Las imágenes muestran: A) PET (tomografía por emisión de positrones), corte coronal, con hipo-metabolismo temporal mesial y lateral derecho (color verde), B) RM fase T2 coronal, con lesión quística temporal mesial delante de la amígdala, con alteración de la sustancia blanca. C) RM fase T1-IR con lesión sin edema, ni efecto expansivo. D) PET axial con extenso hipometabolismo temporal lateral derecho. E) Fusión de RM volumétrica T1 con contraste y PET, donde se hace más evidente el área alterada funcionalmente. F) RM fase T1 con gadolinio, donde no se ve impregnación anormal.

2- Resonancia magnética: No ofrece un patrón clásico (30,34,42,43). Se suele encontrar: A) Falta de efecto expansivo sobre el parénquima cerebral peri-tumoral, incluso con amplias cisternas de la base en tumores temporo-mediales. Estos son signos que indicarían una larga permanencia del tumor. B) Ausencia de edema peri-lesional. C) Presencia de quiste, generalmente único (Figura 2). Dado lo anterior, las imágenes en la RM son generalmente: A) una señal hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 producto de la lesión quística. B) Las lesiones sólidas aparecen homogéneamente hiperintensa en la fase T2, pudiendo incluso aparecer isointensas en T1. Todos los puntos anteriores son sólo una orientación, dada la alta similitud en la RM de GG con astrocitomas de bajo grado. Sólo la histopatología certifica el correcto diagnóstico.

3-Tomografía por emisión de positrones (PET-CT):

Este examen se puede realizar inter-ictal (entre crisis) o peri-ictal (muy cercano a las crisis), siendo el peri-ictal el más frecuente. Los hallazgos pueden mostrar hipo-metabolismo en la zona funcionalmente comprometida o hiper-metabolismo en la zona tumoral. En nuestra institución realizamos la inyección del radio-fármaco (FDG-glucosa marcada), mientras el paciente está video-EEG en una habitación al lado del equipo de PET-CT, de modo de conocer su actividad eléctrica al momento de

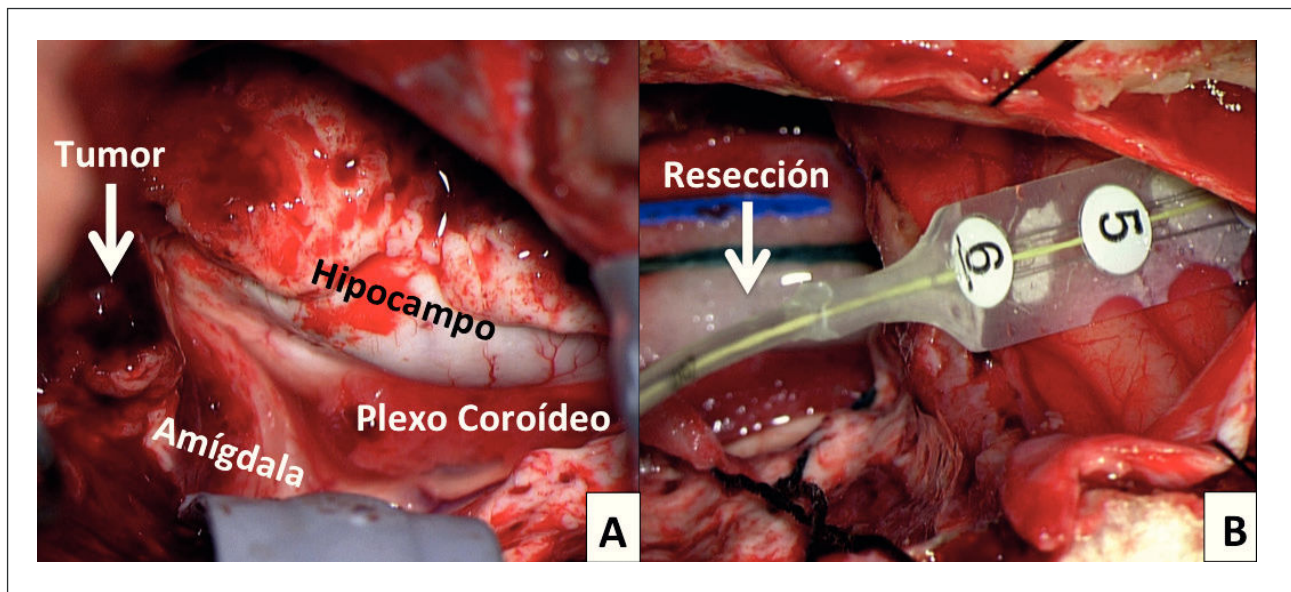
examen; ya que sea el paciente está con crisis clínicas o sub-clínicas se puede incluso encontrar hiper-metabolismo en la zona epileptógena.

Tratamiento: La resección tumoral completa es el tratamiento de elección, el cual es considerado curativo en los casos de GG de bajo grado de malignidad (29-34). Dado que muchos pacientes presentan EFRC, se debe hacer en estos casos, una completa evaluación funcional prequirúrgica, para la localización del foco epileptógeno, ya que como se mencionó, la lesión cerebral no es sinónimo de foco epileptógeno. Entonces en muchos casos la sola resección del tumor no bastará para controlar las crisis epilépticas (44,45). Nosotros recomendamos el uso de electrocorticografía (EcoG) intra operatoria, para determinar mejor el área irritativa, los estudios invasivos solo en casos seleccionados (Figura 2).

El control de las crisis fluctúa entre el 50-90%. Los resultados son mejores en los centros, que realizan cirugía funcional, es decir, la localización pre-operatoria del foco epileptógeno y su resección junto al tumor (8,9,29-34).

La radioterapia hasta ahora no ha mostrado utilidad. Dado los pocos casos de anaplasia, el beneficio de la radioterapia o quimioterapia no ha sido comprobado (41).

FIGURA 2. FOTOS INTRA OPERATORIAS DE PACIENTE DE FIGURA 1



A) Post-resección de neocorteza del polo temporal derecho. Tumor (flecha) en porción anterior de la amígdala e hipocampo. B) Electrocorticografía final en corteza temporal lateral posterior, post resección de ganglioglioma + tejido epileptógeno (amígdala e hipocampo).

TUMOR DISEMBRIOPLÁSTICOS NEUROEPITELIALES (DNET)

Historia: El DNET es una lesión muy infrecuente del SNC. Este fue descrito por primera vez en el año 1988 por la neuropatóloga Daumas-Duport (46) e incluido el 1993 en la clasificación de tumores cerebrales de la OMS, dentro de la categoría de tumores neuronales y por combinación neuroglial.

El DNET se caracteriza por ser una lesión asociada frecuentemente a epilepsia crónica, usualmente sin otro déficit neurológico agregado. Su ubicación es generalmente supratentorial y frecuentemente localizado en el lóbulo temporal (5,7,45,46).

Neuropatología: el DNET es una lesión intracortical asociada con DCF, su arquitectura es multinodular y está compuesta por astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. Estas últimas están situadas generalmente en una matriz mixoidea (7,46,47). La misma autora, 11 años después (48), lo sub-clasificó en tumor DNET simple, es decir, conteniendo sólo elementos glioneuronales, y complejo, en el que a los elementos glioneuronales se añadían estructuras columnares, nódulos gliales y focos de displasia cortical. Esta especial relación entre el tumor y la displasia cortical es la causa principal del debate que aún existe sobre esta entidad, ya que algunos no lo consideran verdaderamente un tumor, sino parte del espectro de las displasias.

DNET y epilepsia: Se introdujo el término DNET luego de un estudio retrospectivo en un grupo de pacientes jóvenes con complejos tumores neuroepiteliales muy difíciles de clasificar en la lista de tumores de la OMS y asociados a epilepsia fármaco-resistente (46), quienes fueron operados en el Hospital Santa Ana de París y en la Clínica Mayo de Rochester. Estos pacientes habían sido previamente clasificados generalmente como oligodendrogliomas, pero llamaba la atención su sobrevida prolongada y su libertad de crisis epilépticas. Las series de DNET lo confirman como una lesión asociada a epilepsia, pero que no es sólo propia de pacientes jóvenes (49).

En un estudio a lo largo de 10 años sobre 327 resecciones consecutivas en pacientes con epilepsia parcial, mostró al DNET, como el tumor más frecuente en EFRC (50).

Localización y probable origen: Los DNET son de ubicación supratentorial. La localización es usualmente en el lóbulo temporal especialmente en el hipocampo o cerca de él. Esto se puede asociar al probable origen de los DNET, ya que el hipocampo tiene una matriz germinal que aparece en la 12ª semana del desarrollo embrionario, estas células son neuro-epitelio primitivo, las cuales se expanden rápidamente

y cubren completamente la convexidad de la corteza entre las 16 a 18 semanas de gestación, originando así la capa granular de la corteza. Esta capa involuciona producto de la migración de estas células dentro de la corteza cerebral, donde ellas madurarán entre las células gliales (51). También han sido reportados casos de DNET con compromiso multifocal de diversos sitios del SNC (52).

Cabe hacerse la pregunta: ¿Es realmente el DNET un tumor (neoplasia) o es una lesión malformativa del desarrollo cortical? Los argumentos a favor de una lesión malformativa son:

- 1) Se han comunicado escasos casos de DNET con anaplasia, recurrencia o malignización luego de una resección (53).
- 2) La hipótesis del origen embrionario del DNET permite relacionar esta lesión a una malformación del desarrollo (MDC) más que a un tumor propiamente tal. Puede ser que el DNET, así como el GG y las displasias corticales, sean sólo diferentes grados de manifestación de una MDC durante la embriogénesis (10,54).

Histología: Histológicamente el DNET presenta múltiples nódulos de diferentes tamaños (0.5-3 mm) (47,54), a menudo rodeando la corteza extra-nodular el tumor presenta el llamado "componente específico", el cual consiste en una gran cantidad de oligodendrocitos y cambios micro-quísticos con acumulación de una matriz musinosa entre las células, donde las neuronas parecen "flotar" (51). Esta última característica puede ser la responsable del aspecto poli-quístico del DNET en la RM. Los tumores de la serie original de Daumas-Duport fueron previamente clasificados como: oligodendrogliomas, astrocitomas u oligoastrocitomas (46).

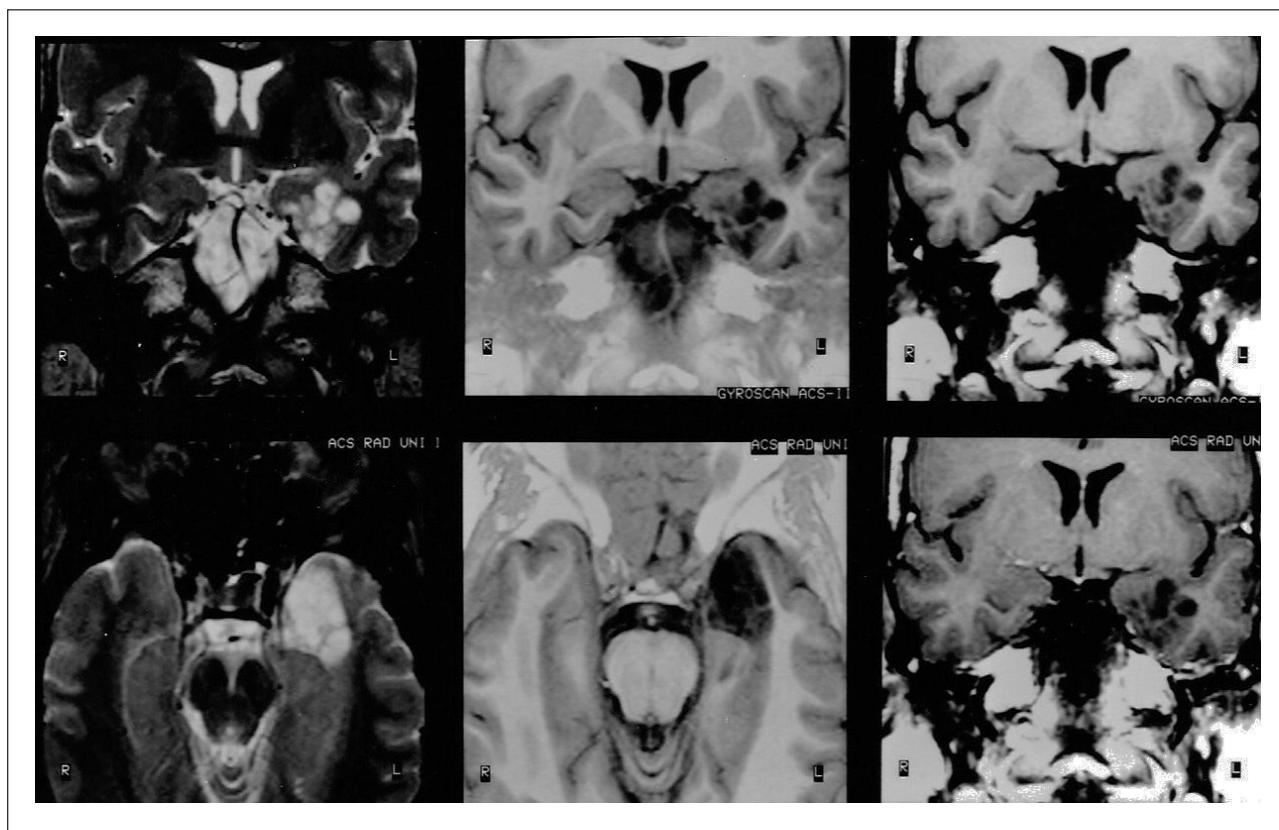
Neuroradiología:

1- TAC: Las imágenes más características muestran una lesión hipodensa, con variable aspecto pseudo-quístico, alteración de la tabla interna del hueso supra-yacente en 1/3 de los casos, como signo de larga evolución (55).

2- RM: El DNET se presenta generalmente como una lesión poli-microquística que da una imagen tipo "panal de abejas" (Figura 3). El DNET tiene baja intensidad de señal en T1 y señal hiperintensa en T2 (47,51,55, 56). La matriz musinosa del DNET da en general una intensidad de señal más baja al LCR en T1, pero no difiere del LCR en T2. En FLAIR se suele ver hiperseñal en la lesión. El componente sólido del DNET puede presentar captación del medio de contraste como otros tumores.

3- PET-CT: Presenta las mismas características que en GG, pero dadas las lesiones poli-quísticas es más frecuente de encontrar hipo-metabolismo en la zona tumoral.

FIGURA 3. RM EN FASES



T2 a izquierda (coronal arriba, axial abajo), al centro T1-IR (coronal arriba, axial abajo) y a derecha T1 coronales. Todas las imágenes muestran un tumor temporal mesial izquierdo, con lesiones poli-micro-quísticas, tipo panal de abejas, sin edema, ni efecto expansivo. Estos son los hallazgos típicos de un DNET.

Tratamiento quirúrgico: La cirugía debe realizarse reseccando completamente la lesión y el tejido epileptogénico perilesional, intentando no lesionar zonas elocuentes (5,8). En cirugía de la epilepsia temporal las resecciones pueden ser estándar o resecciones a la medida del paciente (6,10,15,22), esta última parece ser la más aconsejable.

Las neuroimágenes de control muestran tumor residual hasta en el 20% de los pacientes, pero con control satisfactorio de las crisis (30,48,57).

SÍNTESIS

Las neoplasias cerebrales suelen presentarse con crisis epilépticas hasta en el 40% de los casos, generalmente con

crisis focales y su semiología depende de su ubicación. La imagen de elección es la RM de cerebro en todo paciente que inicia crisis epilépticas especialmente en adultos jóvenes. Los tumores de bajo grado se asocian a epilepsia de largo tiempo de evolución. El GG y el DNET son las lesiones más frecuentemente asociadas a epilepsia refractaria y se encuentran en la frontera entre lesiones malformativas y tumores propiamente tales. La cirugía puede ser lesional en casos de reciente aparición de la epilepsia o funcional (identificación del foco epileptógeno), en casos de epilepsia refractaria. En general los tumores asociados a epilepsia crónica presentan una excelente conducta biológica (baja morbi mortalidad) y un buen control de crisis post-operatoria, llegando a un promedio de un 70% de libertad de crisis en el largo tiempo.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LeBlack FE, Rasmussen T. Cerebral seizures and brain tumors. In: Vinken PJ, Eds. *Handbook of Clinical Neurology*, vol.15. Amsterdam: North-Holland 1974:295-310.
2. Maschio M. Brain Tumor-Related Epilepsy. *Current Neuropharmacology*, 2012, 10:124-133.
3. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:267-285.
4. Campos MG, Wiebe S. Epilepsy Surgery: Access, cost and quality of life. Lüders H, Eds. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa, UK, 2008: 223-229.
5. Rivello JJ, Honavar M, Holmes GL. Tumors and partial seizures. In: Oxbury J, Polkey Ch, Duchowny M, Eds. *Intractable Focal Epilepsy*. WB Saunders UK, 2000: 195-212.
6. Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, et al. Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy. *J Neurosurgery* 1997; 41:378-387.
7. Blümcke I, Aronica E, Urbach H, Alexopoulos A, Gonzalez-Martinez JA. A 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;128:39-54.
8. Campos MG, Pomata HB, Vanegas MA, Sakamoto AC. Essentials for the establishment of an epilepsy surgery program. Lüders H, Eds. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa, UK, 2008: 1537-1544.
9. Kanner A, Campos MG. Evaluación pre-quirúrgica. Campos MG, Kanner A, Eds. En: *Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias*. Editorial Mediterráneo, Santiago-Buenos Aires-Montevideo, 2004: 574-596.
10. Campos MG. Cirugía de las epilepsias: Estado del arte. *Rev Med Clin Condes* 2008;19:601-609.
11. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinical spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia* 2011, 52:158-174.
12. Cetin E, Isler C, Uzan M, Özkara C. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure* 2017;44:93-97.
13. Wolf HK, Campos MG, Zentner J, et al. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:499-506.
14. Campos M, Otayza F. Consideraciones quirúrgicas propias de la epilepsia en niños. *Rev Med Clin Condes* 2013;24:1019-1026.
15. Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, et al. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical, radiological and histopathological findings in 178 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:666-673.
16. Fallah A, Weil AG, Sur S, et al. Epilepsy surgery related to pediatric brain tumors: Miami Children's Hospital experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16:675-80.
17. Blumcke I, Löbach M, Wolf HK, Wiestler OD. Evidence for developmental precursor lesions in epilepsy-associated glioneuronal tumors. *Microsc Res Tech* 1999;46:53-58.
18. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54(3):551-63.
19. NICE Guidance. *Epilepsies: diagnosis and management*, 2016, www.nice.org.uk
20. Weston J, Shukralla A, McKay AJ, Marson AG. Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 16;(6):CD008841.
21. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagaus GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-54.
22. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn J, y col. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizures outcome. *Epilepsia* 1991;32:179-186.
23. Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, y col. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 1994;34:567-576.
24. Duffau H. Diffuse low-grade gliomas and neuroplasticity. *Diagn Interv Imaging* 2014;95:945-55
25. Berger M, Ghatan S, Haglund MM, Dobbins J, Ojemann GA: Low-grade gliomas associated with intractable epilepsy: seizure outcome utilizing electrocorticography during tumor resection. *J Neurosurg* 1993;79:62-69.
26. Bulacio JC, Jehi L, Wong C, et al. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia*. 2012;53:1722-30.
27. Jayakar P, Gaillard WD, tripathi M, et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2014;55:507-18.
28. Perkins OC. Ganglioglioma. *Arch Pathol Lab Med* 1926;2:11-17
29. Haddad SF, Moore SA, Menezes AH, VanGilder JC. Ganglioglioma: 13 Years of Experience. *Neurosurgery* 1992;31:171-178.
30. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, et al. Surgical treatment of extratemporal lobe epilepsy: Clinical, radiological, and histopathological findings in 60 patients. *Epilepsia* 1996;37:1072-1080.
31. Silver JM, Rawlings CE, Rossitch E Jr, et al. Ganglioglioma: A Clinical Study with Long-Term Follow-Up. *Surg Neurol* 1991;35:261-266.
32. Blümcke I, Wiestler OD. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 575-584.
33. Haddad SF, Moore SA, Menezes AH, VanGilder JC. Ganglioglioma: 13 Years of Experience. *Neurosurgery* 1992;31:171-178.
34. Morris HH, Matkovic Z, Estes ML, et al. Ganglioglioma and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic

- features and predictors of outcome after surgery. *Epilepsia* 1998;39:307-313.
35. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-820.
 36. Russell DS, Rubinstein LJ (Eds). *Pathology of the tumors of the Nervous System*, ed 5, 1989, Williams & Wilkins, Baltimore: 289-306.
 37. Cheung YK, Fung CF, Chan FU, et al. MRI features of spinal ganglioglioma. *Clin Imag* 1991;15:109-112.
 38. Epstein N, Epstein F, Allen JC, et al. Intractable focal pain associated with a ganglioglioma of the cervico-medullary junction: report of a case. *Neurosurgery* 1982;10:612-616.
 39. Mizuno J, Nishio S, Barrow DL, et al. Ganglioglioma of the Cerebellum: Case report. *Neurosurgery* 1987;21:584-588.
 40. Roberts GW, Done DJ, Bruton C, et al. A "Mock Up" of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. *Biol Psychiatry* 1990;28:127-143.
 41. Campos MG, Zentner J, Ostertun B, et al: Anaplastic Ganglioglioma. Case report and Review of the literature. *Neurol Res* 1994;16:317-320.
 42. Castillo M, Davis PC, Takei Y, Hoffman JC Jr. Intracranial ganglioglioma: MR, CT, and Clinical Findings in 18 Patients. *AJNR* 1990;11:109-114.
 43. Tampieri D, Moumdjian R, Melanson D, Ethier R. Intracerebral Gangliogliomas in Patients with Partial Complex Seizures: CT and MR Imaging Findings. *AJNR* 1991; 12:749-755.
 44. Cascino DG. Epilepsy and brain tumors: Implications for treatment. *Epilepsia* 1990 31:37-44.
 45. Kirkpatrick PJ, Honovar M, Janota I, Polkey CE. Control of temporal lobe epilepsy following en bloc resection of low grade tumors. *J Neurosurg* 1993;78:19-25.
 46. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER, y col. Dysembrioplastic Neuroepithelial tumor: A surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. *Neurosurgery* 1988;23:545-556.
 47. Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MB, Vanden Berg SR: Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT): an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:184-195.
 48. Dumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, et al. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors: Nonspecific Histological Forms - A Study of 40 Cases. *Journal of Neuro-Oncology* 1999;41:267-80.
 49. Gottschalk J, Korves M, Stotzek-Konrad B, Goebel S, Cervós-Navarro J: Dysembryoplastic neuroepithelial micro-tumor in a 75-year-old patient with long-standing epilepsy. *Clin Neuropathol* 1993;12:175-178
 50. Pasquier B, Peoc'h M, Fabre-Bocquentin B, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disorders* 2002;4:99-119.
 51. Dumas-Duport C: Dysembrioplastic Neuroepithelial tumours. *Brain Pathol* 1993; 3:283-285.
 52. Leung SY, Gwi E, Ng HK, Fung CF, Yam KY: Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. A tumor with small neuronal cells resembling oligodendroglioma. *Am J Surg Pathol* 1994;18:604-614.
 53. Morr S, Qiu J, Prasad D, et al. Radiologic response to radiation therapy concurrent with temozolomide for progressive simple dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:1363-6.
 54. Wolf HK, Wellmer J, Müller MB, Wiestler OD, Hufnagel A, Pietsch T: Glioneuronal malformative lesions and dysembryoplastic neuroepithelial tumors in patients with chronic pharmaco-resistant epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:245-254.
 55. Ostertun B, Wolf WK, Campos MG, Matus C, y cols. Dysembryoplastic Neuroepithelial tumors: MR and CT evaluation. *AJNR* 1996;17:419-430.
 56. Ray WZ1, Blackburn SL, Casavilca-Zambrano S, Barrionuevo C, Orrego JE, Heinicke H, et alA. Clinicopathologic features of recurrent dysembryoplastic neuroepithelial tumor and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literatura. *J Neurooncol* 2009;94:283-92.
 57. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996;38:872-879.