

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA “LA RAZA”**



Tesis

**Hallazgos histopatológicos de especímenes
quirúrgicos no tumorales por epilepsia de difícil
control en población pediátrica**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS MARTÍNEZ GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. HÉCTOR RICARDO LARA TORRES

CD. DE MÉXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

DRA. MARÍA DEL ROSARIO MORA CAMPOS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ANATOMÍA
PATOLÓGICA

DR. HÉCTOR RICARDO LARA TORRES
ASESOR DE TESIS

DR. JUAN CARLOS MARTÍNEZ GONZÁLEZ
TESISTA

NO. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

R-2020-3501-179

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES.....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ANEXOS	30

RESUMEN

Título: Hallazgos histopatológicos de especímenes quirúrgicos no tumorales por epilepsia de difícil control en población pediátrica

Material y métodos: Este estudio se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza". Fueron incluidos los estudios histopatológicos de pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia. Los estudios fueron analizados mediante microscopía óptica.

Análisis estadístico: Se realizó a través de pruebas de estadística descriptiva.

Resultados: Del año 2011 al 2020 se identificaron 42 lesiones epileptogénicas, la más frecuente fue la displasia cortical focal y la menos frecuente fue la enfermedad de Rasmussen. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse las displasias focales corticales con y sin heterotopia contra las demás lesiones, se encontró que el género masculino predominó en los distintos tipos de lesiones, se identificaron significancias estadísticas entre las displasias tipo I con las tipo II.

Conclusión: Las displasias son las lesiones epileptogénicas más comunes en pacientes pediátricos, siendo las tipo Ia y Ib las predominantes.

Palabras clave: Epilepsia de difícil control, Displasia Focal Cortical, Heterotopia neuronal, Esclerosis Hipocampal, Enfermedad de Rasmussen

SUMMARY

Title: Histopathological findings of non tumoral surgical specimens obtained by epilepsy surgery on pediatric population

Material and methods: The present study took place at Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" of "La Raza" National Medical Center. The specimens included in this study were obtained from pediatric population with refractory epilepsy that underwent epilepsy surgery with non neoplastic etiologies. The slides were studied by optic microscopy.

Statistical Analysis: Data was reported by descriptive method consistent in percentage and amount of cases

Results: 42 cases were included in this study that included patients from years 2011 to 2020. The most common lesion was focal cortical. Statistically significant differences were found when comparing focal cortical dysplasia and focal cortical dysplasia with neuronal heterotopy vs the other lesions and also when comparing focal cortical dysplasia subtypes I vs II. Male gender preponderance in focal cortical dysplasia was found among the study population.

Conclusion: Focal cortical dysplasia are the most common epileptogenic lesions on pediatric population of which type Ia and Ib were predominant.

Keywords: Refractory Epilepsy, Focal Cortical Displasia, Neuronal Heterotopy, Hippocampal Sclerosis, Rasmussen´s disease.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia afecta aproximadamente a 50 millones de personas a nivel mundial, representa el trastorno neurológico más prevalente en la actualidad, de acuerdo al desenlace esperado, el 70% de los pacientes con epilepsia entrarán en una remisión duradera a largo plazo (1). Según la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE) el 30% de los pacientes con epilepsia desarrollarán epilepsia de difícil control definida como el fracaso del tratamiento constituido por dos anticonvulsivos tolerados y adecuadamente elegidos para el tipo de epilepsia y utilizados en la dosis correcta por tiempo suficiente para lograr controlar las convulsiones de manera sostenida (2). En la población pediátrica del 10 al 20% de los pacientes diagnosticados con epilepsia desarrollarán epilepsia de difícil control, en el mundo occidental las causas más frecuentes son eventos perinatales adversos (46%) e infecciones del sistema nervioso central (24%), sin embargo, las causas son muy variadas, pueden ser de tipo metabólico, estructural, inmunológico, genéticas o estar relacionadas con crisis febriles (3). Es importante dilucidar la causa subyacente de la epilepsia para así poder establecer el pronóstico y tratamiento; en los últimos 20 años el rol de la cirugía de epilepsia ha tomado un papel importante en el tratamiento de las epilepsias de difícil control, debido a que en el seguimiento de pacientes posoperados se han reportado periodos libres de crisis en un 60-70% de los cuales el 50% persisten sin crisis por más de 10 años (4). Son tres las lesiones más frecuentes asociadas a epilepsia de difícil control: la esclerosis mesial del lóbulo temporal, la displasia focal cortical y los gliomas de

bajo grado; en adultos el diagnóstico más frecuentemente asociado a epilepsia de difícil control reportado en la literatura mundial es la esclerosis mesial del lóbulo temporal en un 70-80% de los casos mientras en niños la displasia focal cortical es el diagnóstico más frecuente seguido por la esclerosis hipocampal. Por convención las lesiones asociadas a la esclerosis mesial del lóbulo temporal se dividen en: esclerosis hipocampal y lesiones ocupativas del lóbulo temporal. Cuando la esclerosis hipocampal se asocia con displasia focal cortical se le llama patología dual; cuando no hay una lesión identificable se le conoce como causa criptogénica. Debido a que las crisis epilépticas causan deterioro en el cerebro del paciente de acuerdo a su duración, al grado de madurez del cerebro del paciente (si es niño o adulto), a la frecuencia y a la causa, es indispensable realizar detección oportuna de las lesiones para limitar el daño causado por las crisis convulsivas al cerebro del paciente pediátrico. De los factores previamente mencionados, se ha establecido que la duración de una crisis convulsiva es el factor que mayor impacto tiene dentro del daño cerebral que presenta un paciente; entre mayor duración tiene, más se ve asociada a daño neuronal ocasionado por la hipoxia y el riesgo de sufrir un traumatismo durante su presentación, como es el caso del status epilepticus, una crisis convulsiva que tiene una duración mínima de 30 minutos sin evidencia de recuperación del estado de alerta de un paciente, sin embargo a través de estudios experimentales se ha establecido que las crisis de breve duración no son inocuas debido a que también generan pérdida neuronal en estructuras más sensibles a la hipoxia breve como el hipocampo (6,7). En cuanto al grado de madurez del cerebro se ha visto que pacientes con mayor inmadurez cortical, tienen un umbral de excitabilidad neuronal más bajo y son

más susceptibles a tener déficit cognitivo al presentar crisis epilépticas (8,9,10,15). En estudios posmortem, se ha descrito atrofia cerebelar hasta en el 25% de los casos analizados microscópicamente manifiesta por disminución de neuronas en la capa de Purkinje y gliosis de células de Bergmann(11, 12). Aunque estos casos han sido asociados con status epilepticus (11, 12), también se ha observado este fenómeno como consecuencia de toxicidad por fenitoína, lesiones hipóxico isquémicas y crisis convulsivas de menor duración(12). Otro riesgo adicional que pueden sufrir los pacientes con epilepsia de difícil control son los traumatismos secundarios a las crisis. En un estudio se reportó hasta un 24% (15,16). La epilepsia de difícil control es secundaria a distintas causas y dependiendo de ellas es el desenlace y el pronóstico del paciente. El uso de fármacos anticonvulsivos por tiempo prolongado tampoco es inocuo, por lo que es importante detectar de forma temprana la causa de una epilepsia de difícil control para limitar el daño secundario al sistema nervioso central y establecer la causa específica mediante el estudio histopatológico. A continuación, se abordan las causas más importantes de epilepsia de difícil control excluyendo las causas tumorales desde el punto de vista histopatológico.

Esclerosis hipocampal

El hipocampo es una estructura perteneciente al sistema límbico y desempeña un papel vital en el comportamiento, emociones y memoria. Es una estructura compuesta de tres capas situada en la superficie medial del lóbulo temporal en la parte posterior de cada hemisferio cerebral. Histológicamente, la corteza hipocampal se divide en cuatro sectores: CA1 – CA4, cada uno de ellos varía en tamaño y en cantidad de neuronas. Los campos CA1 y CA2 contienen

pequeñas neuronas piramidales, el campo CA3 está formado forma una amplia y suelta red de neuronas. El campo CA4, también conocido como región hiliar, está formado por células piramidales de estructura flexible, que está rodeada por un área de materia gris en forma de U (giro dentado). La corteza del hipocampo contiene dos grupos de neuronas: principales (piramidales) e interneuronas. La mayoría de las neuronas principales forman sinapsis excitatorias con los cuerpos celulares de otras neuronas en las áreas profundas del cerebro, mientras que las interneuronas generalmente forman sinapsis inhibitorias con las neuronas principales y otras interneuronas. Por lo tanto, la función de las interneuronas es modular el efecto excitador de las neuronas principales y prevenir el exceso de excitación de la red neuronal, evitando así la generación de convulsiones. La mayor parte de las fibras aferentes llegan al hipocampo a través del tracto perforante y forman sinapsis con las dendritas de neuronas principales. Algunas fibras aferentes cambian su disposición en la capa de células granulares del CA3, estas fibras por su apariencia son llamadas “fibras musgosas” y forman sinapsis inhibitorias del mismo modo con células principales -las fibras musgosas solo están presentes en los campos CA3 y CA4-. Los axones de las células principales forman vías aferentes que conducen a los cuerpos mamilares, siguen hacia los núcleos frontales del tálamo y finalizan su trayecto en el hipotálamo. En el campo CA3, la función de las células principales está modulada por proyecciones de células granulares del giro dentado, fibras musgosas, sinapsis de la vía perforante desde la corteza entorrinal e interneuronas colaterales en CA3. La función de las neuronas principales del sector CA1 está modulada por las sinapsis de la vía perforante de vías colaterales de la corteza entorrinal y de Schaffer en CA3.

Histopatológicamente, la esclerosis hipocampal se caracteriza por la pérdida selectiva de neuronas piramidales o principales – especialmente en los sectores CA1 y CA3 del hipocampo –, una proliferación patológica de redes interneuronales, y una reacción glial severa (17-20). Las causas de esclerosis hipocampal son distintas. Algunas series describen un antecedente de crisis febriles en un 10% (21), traumatismos, malformaciones corticales, lesiones vasculares y tumores glioneurales de bajo grado (22,23).

Displasia Focal Cortical

La displasia cortical focal (FCD) es una malformación del neurodesarrollo en la que tanto factores genéticos como adquiridos están involucrados en la patogénesis, clínica y pronóstico. Son un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas histológicamente por alteraciones en la laminación normal de las capas de la corteza, en donde puede observarse una alteración en la laminación inadecuada de forma radial o tangencial que aunadas a la alteración que se observa en la laminación pueden observarse cambios dismórficos en las neuronas. De acuerdo al tipo de alteración encontrada histológicamente se ha dividido en tres grupos:

Tipo I: Laminación cortical inadecuada como resultado de la migración radial anormal de neuronas (FCD tipo Ia) o interrupción de la composición tangencial de la corteza con neuronas inmaduras (FCD tipo Ib) o ambas anomalías (FCD tipo Ic).

Tipo II: malformación resultante de laminación inadecuada de tipo radial o tangencial con anomalías citológicas específicas, tipo IIa con neuronas dismórficas y tipo IIb con neuronas dismórficas y células de Taylor (balonizadas).

Tipo III: malformación caracterizada por alteraciones arquitecturales en la laminación cortical y anomalías citológicas que afectan al mismo lóbulo

Tipo IIIa: Defecto arquitectural y citológico cortical con atrofia del hipocampo.

IIIb - con tumores gliales o glioneuronales (DNET, ganglioglioma).

IIIc - con malformaciones vasculares (como hemangiomas, malformaciones arteriovenosas, telangiectasias, etc.).

IIId - adquirido a temprana edad (trauma, isquemia o hemorragia perinatal, enfermedades infecciosas o inflamatorias) y otras no clasificadas (24-26). La etiología y la patogénesis de la FCD aún es incierta; sin embargo, muchos hallazgos histopatológicos y moleculares apuntan a procesos anormales de proliferación y migración neuronal y glial, se han propuesto varias hipótesis para la displasia focal cortical. La hipótesis del daño extrínseco postula que el daño al cerebro en desarrollo se debe a factores extrínsecos, como la isquemia, la hipoxia o las toxinas. La hipótesis alternativa de la mutación somática apunta a una célula progenitora cortical mutante para producir una población clonal de células anormales, formando lesiones displásicas caracterizadas por dismorfia neuronal y laminación alterada. La última hipótesis se respalda en que las lesiones tienen una distribución morfológica característica en forma de embudo, típica de las neuronas relacionadas clonalmente, así como la coexpresión de antígenos gliales y neuronales en diferentes combinaciones, en células de Taylor y neuronas dismórficas en muestras de FCD (27). Algunos estudios también han sugerido que las lesiones se originan de la retención anormal de células preplaca en las zonas subplaca y marginales, como consecuencia del fracaso parcial de los eventos durante la corticogénesis tardía (28).

Estudios realizados sobre la expresión génica de capa específica en FCD II, revelaron la presencia de laminaciones corticales ocultas entre neuronas de aspecto normal, pero no neuronas dismórficas o células balonizadas, lo que puede sugerir que solo células precursoras selectas podrían sufrir daños durante el desarrollo cortical (29,30).

Heterotopia Neuronal

La heterotopia neuronal se define como la presencia de neuronas en la sustancia blanca subyacente, se ha comprobado que la presencia de heterotopia neuronal puede estar presente en pacientes asintomáticos, sin embargo a comparación de aquellos pacientes que presentan síndromes epilépticos se ha observado una mayor densidad de neuronas. La localización de esta lesión es más frecuente en el lóbulo temporal pudiéndose asociar a esclerosis hipocampal o a displasias corticales focales; la incidencia se desconoce debido a que en el pasado no se reportaba éste diagnóstico. (31)

Enfermedad de Rasmussen

La enfermedad de Rasmussen es un síndrome esporádico poco frecuente de etiología desconocida que se presenta típicamente en la infancia con convulsiones intratables y asociado con la atrofia hemisférica unilateral progresiva y el déficit neurológico. La edad media de inicio es de 6 a 42 años, aunque rara vez se presenta en edad adulta. Las convulsiones suelen ser refractarias al tratamiento farmacológico e incluyen diversos síndromes clínicos. La gravedad del proceso inflamatorio y la extensión de la cicatrización cortical varían con la duración de la enfermedad. Las primeras etapas se caracterizan por una inflamación crónica activa y menor cicatrización a comparación de las etapas posteriores.

El infiltrado inflamatorio crónico cortical se caracteriza por linfocitos T de predominio CD8, con infiltrado perivascular y perineural. Los linfocitos B son menos frecuentes en el infiltrado perivascular. Se observa activación microglial generalizada, así como infiltrado y nódulos microgliales con escasos macrófagos. En las etapas tempranas se observa degeneración neuronal irregular y neuronofagia . Conforme el daño es más progresivo se observan neuronas dismórficas (balonizadas), acumulación de neurofilamento y desorganización laminar. Las neuronas apoptóticas también están presentes. En etapas posteriores, se observan grandes áreas de necrosis cortical panlaminar o irregular que se caracterizan por una pérdida neuronal extensa, gliosis astrocítica, siendo el proceso inflamatorio crónico menos prominente que al inicio. La cicatrización cortical puede ser extensa, involucrando por completo un giro o más, pueden observarse áreas de daño intercaladas con áreas indemnes en forma de cuña. La inflamación de la sustancia blanca y la afectación de la sustancia gris, núcleos profundos e hipocampo, también pueden estar presentes. Es raro encontrar daño inflamatorio bilateral en material de autopsia. (32 y 33).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo que fue sometido a evaluación por el CLIS del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Antonio Fraga Mouret” La Raza. Se utilizó la revisión del sistema electrónico HIS-WEB en el servicio de anatomía patológica del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” en busca de los folios de especímenes enviados por epilepsia de difícil control correspondientes a población pediátrica, posteriormente se hizo la búsqueda de las laminillas y los bloques en el archivo para corroborar su existencia y se realizó una revisión exhaustiva y extensa de dicho material por el becario supervisado por el Dr. Héctor Ricardo Lara Torres, investigador principal de éste proyecto y neuropatólogo del servicio de anatomía patológica de dicha sede para realizar el diagnóstico etiológico causante de la epilepsia de difícil control. Posteriormente el Dr. Antonio García Méndez guio al tesista para la revisión de los expedientes y lo auxilió proporcionando la información clínica de los pacientes pediátricos del servicio de neurología pediátrica del Hospital General “Gaudencio González Garza” del Centro Médico “La Raza” con diagnóstico de epilepsia de difícil control que fueron valorados y evaluados en el servicio de neurocirugía pediátrica de dicho hospital para tratamiento quirúrgico. Fueron incluidos como universo de estudio los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El análisis de los resultados obtenidos en la revisión de laminillas se realizó mediante pruebas de estadística descriptiva. En los resultados se reportó el tipo de lesión epileptogénica y su distribución en cuanto a edad, sexo y tamaño de la lesión, y en el caso de las displasias corticales además se clasificó mediante la escala de la “Liga

Internacional Contra la Epilepsia" (ILAE), para conocer la frecuencia de los tipos específicos de displasia en nuestra población. Toda vez que la información se obtuvo de los expedientes y que la identidad de los pacientes no sería difundida, no se requirió una carta de consentimiento informado. El análisis estadístico se realizó a través de pruebas de estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se identificaron 42 lesiones epileptogénicas a partir del año 2011 de las cuales el mayor porcentaje correspondió a las displasias seguidas por las displasias con heterotopia, las heterotopias y finalmente la esclerosis hipocampal y la enfermedad de Rasmussen. Al comparar los porcentajes de las lesiones epileptogénicas entre sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas de las displasias y las displasias con heterotopia contra todas las demás.

El tamaño de las lesiones no tuvo ninguna diferencia en relación con los distintos tipos de las lesiones epileptogénicas. Una situación semejante se observó al comparar las edades de los pacientes las cuales no difirieron de acuerdo con el tipo de las lesiones. Sucedió diferente al comparar el género de los pacientes con respecto al tipo de lesión, apreciándose una predominancia del género masculino únicamente en las displasias. Todas las demás lesiones no tuvieron diferencias estadísticamente significativas al analizarse el género de acuerdo con cada una de ellas (Tabla 1).

Tabla 1. Las lesiones epileptogénicas más frecuentes fueron las displasias y tuvieron predominio en el género masculino.

Variables	Lesiones epileptogénicas (n=42)						Valor P
	Displasias (n=22)	Displasias con heterotopia (n=10)	Heterotopias (n=5)	Esclerosis hipocampal (n=3)	Enfermedad Rasmussen (n=2)	Total	
Porcentaje (%)	52 ^a	24 ^b	12 ^c	7 ^c	5 ^c	100	
Tamaño de la lesión (mm)*	37.5 (25-70)	37.5 (25-70)	40 (35-50)	20 (10-30)	40 (30-50)	37.5 (10-70)	0.10
Edad (años)*	11 (1-17)	12 (1-16)	9 (8-15)	12 (6-14)	7 (6-8)	11 (1-17)	0.39
Género (Femenino/Masculino)	4/18**	4/6*	3/2*	2/1*	2/0*	15/27	
Valor P	**0.01	*0.51	*0.23	*0.28	*0.12		

* Mediana (mínimo-máximo)

a-b; p<0.001

a-c; p<0.001

b-c; p<0.04

En relación al tipo de displasia se apreció que la mitad de las lesiones fueron la y el resto se distribuyeron entre los tipos Ib, IIa y IIb encontrándose significancias estadísticas al comparar los tipos Ia y Ib con el IIa y el IIb, lo que indica una predominancia de las displasias tipo I sobre las tipo II. Cuando se compararon los diferentes tipos de displasia de acuerdo con los distintos tamaños de las lesiones, a la edad y el género de los pacientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Tabla 2. **Las displasias corticales focales tipo I fueron más frecuentes que las tipo II.**

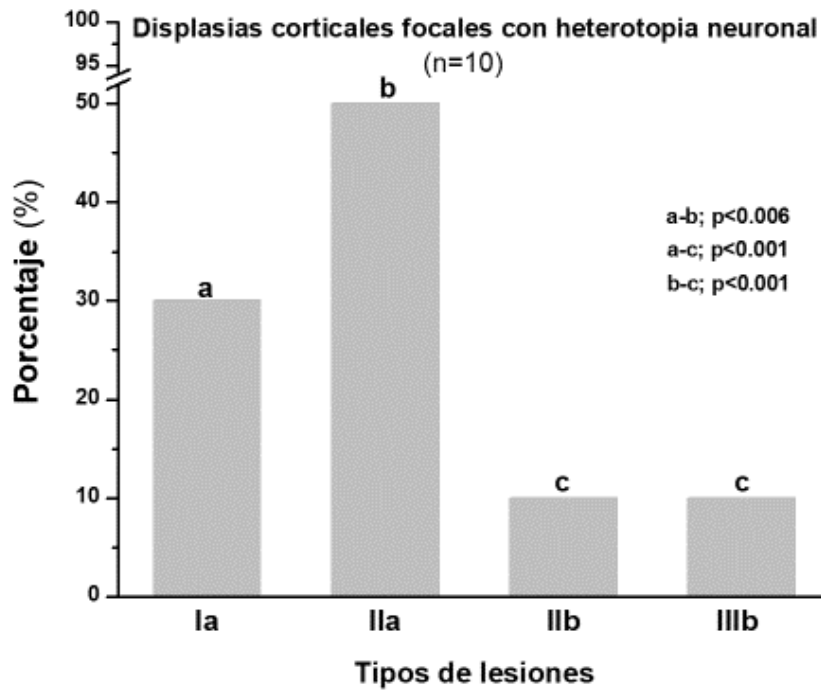
Tipo (n=22)	Porcentaje (%)	Tamaño de la lesión (mm)*	Edad (años)*	Género (Femenino/Masculino)
Ia (n=11)	50 ^a	43 (25-70)	11 (1-15)	2/9
Ib (n=8)	36 ^a	35 (30-60)	11.5 (3-17)	1/7
IIa (n=1)	5 ^b	30	6	1/0
IIb (n=2)	9 ^b	42 (29-55)	9.5 (4-15)	0/2
Total	100	37.5 (25-70)	11 (1-17)	4/18
Valor P		<0.49	<0.82	<0.47

*Mediana (mínimo-máximo)

a-b; p<0.001

En lo concerniente a los tipos de displasia cortical focal con heterotopia neuronal, se encontró que el mayor porcentaje correspondió a las lesiones tipo Ila con la mitad de los casos, seguido de las lesiones Ia con el 30% y el resto lo ocuparon en igualdad de condiciones las lesiones tipo IIb y IIIb, con el 10% respectivamente (gráfica 3).

Al comparar los porcentajes de los tipos de displasia se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las displasias tipo Ia vs IIa, Ia vs IIb vs IIIb, y IIa vs IIb vs IIIb, respectivamente (gráfica 4).



Gráfica 4

En referencia al tamaño de las lesiones, la edad de los pacientes y el género de los mismos, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 3. **El tipo Ila predominó sobre los demás, mientras que la tipo Ia fue más común que la I Ib y la IIIb.**

Tipo	Displasia cortical focal con heterotopia neuronal (n=10)			
	Porcentaje (%)	Tamaño de la lesión (mm)*	Edad (años)*	Género (Femenino/Masculino)
Ia (n=3)	30 ^a	40 (25-40)	15 (12-16)	0/3
Ila (n=5)	50 ^b	35 (35-40)70	10 (9-12)	3/2
I Ib (n=1)	10 ^c	70	1	1/0
IIIb (n=1)	10 ^c	25	14	0/1
Total	100	37.5 (25-70)	12 (1-16)	4/6
Valor P		<0.23	<0.10	<0.26

*Mediana (mínimo-máximo)

a-b; p<0.006

a-c; p<0.001

b-c; p<0.001

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio evidenciaron que las lesiones epileptogénicas más frecuentes fueron las displasias lo cual coincide con los reportes previos realizados por Harvey et al (34), quienes reportaron el 42% de las lesiones en una población semejante a la reportada en este estudio, aunque en el presente estudio el porcentaje de displasias fue 10% superior al mencionado al encontrarse en un 52%, de igual forma nuestros resultados coinciden con los reportados por Piao et al (35) quienes señalan un 52% de displasias focales corticales en su estudio a pesar de que la muestra que ellos incluyeron amplió la edad de los pacientes hasta la edad adulta, no obstante el promedio de edad reportado en su estudio coincidió con el nuestro siendo en ambos casos de 11 años.

En contraste a lo antes mencionado nuestro estudio difiere de los demás en que la segunda causa de lesiones epileptogénicas fueron las displasias corticales focales con heterotopia neuronal y en tercer lugar las heterotopias neuronales, pasando a cuarto sitio las esclerosis hipocampales con el 7% de los casos, cifra que coincide con la reportada por Harvey et al aunque en este estudio la segunda causa de lesiones epileptogénicas fueron los tumores y la tercera causa las lesiones atróficas. En tanto que en el estudio de Piao et al, la segunda causa fueron las lesiones atróficas y la tercera la esclerosis hipocampal en una cifra mayor al doble que la reportada por Harvey y nosotros. De tal manera que nuestro estudio es el primero en reportar las displasias focales corticales con heterotopia neuronal y la heterotopia neuronal como lesiones epileptogénicas, situación que probablemente se deba a que anteriormente no se reportaban las heterotopias neuronales porque se

desconocía su participación en la epilepsia, a diferencia de lo que nosotros hicimos.

En referencia a los tipos de displasia cortical focal en nuestro estudio se encontró una predominancia de las lesiones tipo I sobre las del tipo II, pero no se encontró diferencia entre las lesiones tipo Ia con respecto a la Ib, a diferencia de lo reportado por Piao et al, quienes encontraron a las lesiones Ib como las más comunes, lo que podría ser consecuencia de una característica poblacional. Otra aportación de nuestro estudio fue con relación a las displasias corticales focales con heterotopia neuronal ya que existieron distintos porcentajes al comparar los tipos de displasia entre sí, encontrándose un predominio de las lesiones tipo II sobre las tipo I, pero fue más frecuente la tipo Ia que la Ib y que la IIb, no así en relación con las IIa que fueron más comunes que las Ia. Estos resultados no se pudieron contrastar con la literatura debido a no haberse encontrado ningún otro estudio con características similares al nuestro.

CONCLUSIONES

- 1.- Las displasias son las lesiones epileptogénicas más comunes en los niños.
- 2.- Las displasias tipo Ia y Ib predominan sobre las displasias tipo II pero no difieren entre sí.
- 3.- Las displasias corticales focales con heterotopia neuronal tipo IIa son más frecuentes que las displasias corticales focales tipo Ia, IIb y IIIb.
- 4.- Las displasias corticales focales con heterotopia neuronal tipo Ia son más frecuentes que las IIb y IIIb.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sisodiya S. Etiology and management of refractory epilepsies. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Jun;3(6):320-30. DOI: 10.1038/ncpneuro0521
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010 Jun;51(6):1069-77. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
3. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2002 Sep;27(3):186-91. DOI: 10.1016/s0887-8994(02)00416-2
4. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet.* 2011 Oct 15;378(9800):1388-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8
5. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW; ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia.* 2008 Jan;49(1):146-55. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01421.x
6. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol.* 2006 Dec;5(12):1055-63. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70626-3
7. Holmes GL. Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10(2):101-5. 2004;10(2):101-5. DOI: 10.1002/mrdd.20019

8. Haut SR, Velísková J, Moshé SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol.* 2004 Oct;3(10):608-17. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00881-6
9. Hofman PA, Fitt G, Mitchell LA, Jackson GD. Hippocampal sclerosis and a second focal lesion--how often is it ipsilateral?. *Epilepsia.* DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03021.x
10. Kahane P, Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia.* 2010 Feb;51 Suppl 1:59-62. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02448.x
11. Corsellis JA, Bruton CJ. Neuropathology of status epilepticus in humans. *Adv Neurol.* 1983;34:129-39.
12. Hunter G, Young GB. Status epilepticus: a review, with emphasis on refractory cases. *Can J Neurol Sci.* 2012 Mar;39(2):157-69. DOI: 10.1017/s0317167100013160
13. Lawn ND, Bamlet WR, Radhakrishnan K, O'Brien PC, So EL. Injuries due to seizures in persons with epilepsy: a population-based study. *Neurology.* 2004 Nov 9;63(9):1565-70. DOI: 10.1212/01.wnl.0000142991.14507.b5
14. Liou AK, Clark RS, Henshall DC, Yin XM, Chen J. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog Neurobiol.* 2003 Feb;69(2):103-42. DOI: 10.1016/s0301-0082(03)00005-4
15. Thom M, Liu JY, Thompson P, et al. Neurofibrillary tangle pathology and Braak staging in chronic epilepsy in relation to traumatic brain injury and hippocampal sclerosis: a post-mortem study. *Brain.* 2011 Oct;134(Pt 10):2969-81. DOI: 10.1093/brain/awr209

16. Buck D, Baker GA, Jacoby A, Smith DF, Chadwick DW. Patients' experiences of injury as a result of epilepsy. *Epilepsia*. 1997 Apr;38(4):439-44. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01733.x
17. Zhang JM, Wang HK, Ye CQ, et al. ATP released by astrocytes mediates glutamatergic activity-dependent heterosynaptic suppression. *Neuron*. 2003 Dec 4;40(5):971-82. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00717-7
18. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ*. 1991 Nov 30;303(6814):1373-6. DOI: 10.1136/bmj.303.6814.1373
19. Verkman AS. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci*. 2005 Aug 1;118(Pt 15):3225-32. DOI: 10.1242/jcs.02519
20. Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Aug;6(8):626-40. DOI: 10.1038/nrn1722
21. Hardiman O, Burke T, Phillips J, et al. Microdysgenesis in resected temporal neocortex: incidence and clinical significance in focal epilepsy. *Neurology*. 1988 Jul;38(7):1041-7. DOI: 10.1212/wnl.38.7.1041
22. Cendes F, Cook MJ, Watson C, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology*. 1995 Nov;45(11):2058-64. DOI: 10.1212/wnl.45.11.2058
23. Li LM, Cendes F, Andermann F, et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain*. 1999 May;122 (Pt 5):799-805. DOI: 10.1093/brain/122.5.7997

24. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971 Aug;34(4):369-87. DOI: 10.1136/jnnp.34.4.369
25. Palmini A, Najm I, Avanzini G, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6 Suppl 3):S2-8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000114507.30388.7e
26. Blümcke I, Thom M, Aronica E, 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 Jan;52(1):158-74. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
27. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2168-75. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820203a9
28. Englund C, Folkerth RD, Born D, Lacy JM, Hevner RF. Aberrant neuronal-glial differentiation in Taylor-type focal cortical dysplasia (type IIA/B). *Acta Neuropathol*. 2005 May;109(5):519-33. DOI: 10.1007/s00401-005-1005-9
29. Andres M, Andre VM, Nguyen S, et al. Human cortical dysplasia and epilepsy: an ontogenetic hypothesis based on volumetric MRI and NeuN neuronal density and size measurements. *Cereb Cortex*. 2005 Feb;15(2):194-210. DOI: 10.1093/cercor/bhh122
30. Rossini L, Medici V, Tassi L, et al. Layer-specific gene expression in epileptogenic type II focal cortical dysplasia: normal-looking neurons reveal the presence of a hidden laminar organization. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Apr 15;2:45. DOI: 10.1186/2051-5960-2-45

31. Emery J, Roper S, Rojiani A. White matter neuronal heterotopia in Temporal Lobe Epilepsy: A morphometric and immunohistochemical study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997 Dec;56(12):1276-1282. DOI: 10.1097/00005072-199712000-00002
32. Bien G, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain.* 2005 Mar; 454–71. DOI: 10.1093/brain/awh415
33. Tobias S, Robitaille Y, Hickey F, et al. Bilateral Rasmussen encephalitis: postmortem documentation in a five-year old. *Epilepsia.* 2003 Aug; (44);127:130. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.36602.x
34. Harvey S, Cross H, et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia.* 2008 Nov ;49:146–55. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01421.x
35. Piao Y, Lu DH, et al. Neuropathological findings in intractable epilepsy: 435 Chinese cases. *Brain Pathol* 2010 Sep; 20:902–8. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2010.00386.x

ANEXOS

Tabla 1. Clasificación de la ILAE

Tipo	Descripción
I	Displasia focal cortical con laminación cortical anormal
Ia	Laminación cortical anormal radial
Ib	Laminación cortical anormal en forma tangencial
Ic	Laminación cortical anormal radial y tangencial
II	Displasia focal cortical con neuronas dismórficas
IIa	Sin células balón de Taylor
IIb	Con células balón de Taylor
III	Distorsión arquitectural de la corteza
IIIa	En el lóbulo temporal asociado con atrofia hipocampal
IIIb	Adyacente una lesión glioneural
IIIc	Adyacente a malformación vascular
IIId	Adyacente a otras lesiones adquiridas en la infancia