



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA SILVESTRE FRENK FREUND

**"HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS
SOMETIDOS A CIRUGIA DE EPILEPSIA EN UN HOSPITAL DE
REFERENCIA NACIONAL"**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

ANA MARÍA HARO MACÍAS

TUTORA:

Dra. Araceli Reyes Cuayahuitl

COTUTORAS:

Dra. Sandra Orozco Suárez

Dra. Julia Rocío Herrera Marqués

Ciudad de México, Julio 2017



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.



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **05/06/2017**

DRA. ARACELI REYES CUAYAHUITL

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS SOMETIDOS A CIRUGIA DE EPILEPSIA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA NACIONAL

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3603-31

ATENTAMENTE

DR. (A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

RESUMEN.....	2
MARCO TEORICO.....	3
JUSTIFICACION.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	9
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
TAMAÑO DE MUESTRA.....	10
ANALISIS ESTADISTICO	10
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	11
CONSIDERACIONES ETICAS	13
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	32

RESUMEN

”HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS SOMETIDOS A CIRUGIA DE EPILEPSIA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA NACIONAL”

Se define la epilepsia de difícil control cuando fracasa el tratamiento antiepiléptico para que una persona se encuentre libre de crisis, a pesar del uso de dos antiepilépticos adecuados en tolerancia y terapéutica para el tipo de crisis.

Las displasias corticales focales (FCD) son la primera etiología de cirugía de la epilepsia pediátrica. El éxito de la cirugía depende, en gran medida, de la adecuada identificación de la lesión y de la posibilidad de realizar una resección completa del tejido displásico.

OBJETIVO: Describir los hallazgos histopatológicos en pacientes sometidos a cirugía de epilepsia en un hospital de referencia nacional.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó en la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund CMNSXXI, recabando expedientes de pacientes que fueron sometidos a cirugía de epilepsia del 2005 – 2016 en CMN Siglo XXI Pediatría.

RESULTADOS: Se sometieron al Comité de Cirugía de epilepsia 73 pacientes, de los cuales 61 se obtuvo biopsia, sólo 53 pacientes cumplieron criterios de inclusión. 38 pacientes presentaron FCD de los cuales, FCD III (n = 20, 52%) FCD IIIb (n = 14, 36.8%), FCD II (n = 10, 30.3%), FCD IIb (n = 7, 21.2%), y FCD I (n = 8, 24.2%), FCD Ia (n = 6, 18.2%). Trece pacientes se clasificaron acorde a Robitaille para Rasmussen, encontrando enfermedad remota (n = 7, 53.8%), y activa (n = 4, 30,7%), y enfermedad activa/remota (n = 2, 15.3%).

CONCLUSIONES: Los hallazgos histopatológicos de pacientes pediátricos intervenidos quirúrgicamente por epilepsia de difícil control, se registraron en dos formas de categorización: las displasias corticales focales (FCD I, II, III) siendo el 71.6% con sus subtipos (a, b, c) correspondientes; y el grupo de Encefalitis de Rasmussen correspondió un 24.52% con sus subgrupos correspondientes: enfermedad activa, activa/remota y remota. Encontrándose un caso, con enfermedad dual: FCD I y enfermedad remota. Es necesario un seguimiento y recolección de pacientes futuros, este estudio contribuye con información estadística para estudios posteriores.

MARCO TEÓRICO

La ILAE describe a la epilepsia como “la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro “. (1)

Definida por la OMS como una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes, con una incidencia aproximada de 50 millones en el mundo, lo que convierte a esta enfermedad en la causa neurológica de defunción más común. Las personas con epilepsia responden al tratamiento en aproximadamente un 70% de los casos. Alrededor de tres cuartas partes de las personas que viven en países de ingresos bajos y medianos no reciben el tratamiento que necesitan. (2)

Los episodios de convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales. (3). Provocando con ello la imposibilidad del paciente para llevar un estilo de vida acorde a su capacidad individual por la presencia de crisis, efectos secundarios del tratamiento y/o problemas psicosociales.(4) La ILAE define la epilepsia de difícil control cuando fracasa el tratamiento antiepiléptico para que una persona se encuentre libre de crisis, a pesar del uso de dos antiepilépticos adecuados en tolerancia y terapéutica para el tipo de crisis presentado. Aproximadamente un 5-10% de los pacientes epilépticos no pueden controlarse con los medicamentos actualmente conocidos y se catalogan como pacientes con epilepsia de difícil control, refractaria o intratable. Para otros autores, los pacientes que padecen epilepsia intratable son aquellos que tienen crisis que no están bajo control absoluto después de un año con una terapia apropiada, y que se documente con la determinación de la concentración sanguínea de los medicamentos administrados. (5)

Se presenta con una incidencia de un 17 a un 40 % de los pacientes con epilepsia pueden resultar refractarios al tratamiento farmacológico.(6)

Las razones por las que una epilepsia puede ser refractaria a tratamiento son múltiples, posiblemente las más importantes son anormalidades ontogénicas de maduración, otra posibilidad es que existan alteraciones gliales o neuronales especialmente relacionadas con problemas de displasias o heterotopias neuronales que mediante una descarga repetitiva sincrónica neuronal anormal facilitan la presencia de un fenómeno de Kindling en el paciente que finalmente lleva a una reorganización neuronal que también puede estar asociada a otros problemas como la hipoxia. (7)

Se comenta en el acta del 2015 Avances del programa prioritario de la epilepsia del Sector Salud en México, sobre el problema epidemiológico de los pacientes con epilepsia de difícil control es enorme, ya que hay alrededor de 200,000 pacientes con epilepsia de difícil control y sólo se operan 300 de ellos al año. Además hay que considerar que el 31.6% de los pacientes persisten con crisis después de la cirugía.(8)

La toma de decisiones sobre si los casos de epilepsia de difícil control son candidatos o no para ser sujetos a cirugía es compleja, pues entre el 30 y el 80 % de los casos logran una libertad de crisis, pero hay un porcentaje de morbilidad y mortalidad asociada a la cirugía.(8)

Actualmente existen en América Latina programas formales de cirugía de epilepsia únicamente en 5 países: Argentina, Brasil, Chile, Colombia y México. Se están iniciando programas en Uruguay, República Dominicana y Cuba.

En cualquier programa quirúrgico de epilepsia, debe intervenir un equipo con una formal y adecuada instrucción académica que incluye al menos un neurólogo, epileptólogo, un electroencefalografista con intereses clínicos, un neuroimagenólogo, un neuropsicólogo, un neuropsiquiatra y un neurocirujano adiestrado en cirugía de epilepsia.(9)

Las displasias corticales focales (DCF) son la primera etiología de cirugía de la epilepsia pediátrica. La evaluación prequirúrgica en DCF a menudo es compleja, ya que son lesiones que pueden ser altamente epileptógenas y, a la vez, conservar función neurológica, y no visualizarse en la resonancia magnética. El éxito de la cirugía depende, en gran medida, de la adecuada identificación de la lesión y de la posibilidad de realizar una resección completa del tejido displásico. (10)

La ILAE propone un sistema de clasificación de tres tipos de displasias. DCF Tipo I se refiere a lesiones aisladas, que presentan como radiales (DCF Tipo Ia) o tangencial (DCF Tipo Ib) dislaminación del neocórtex, identificada microscópicamente en uno o múltiples lóbulos. DCF Tipo II es una lesión aislada caracterizada por dislaminación cortical y neuronas dismórficas sin células globo(Tipo IIa) o con células de globo (Tipo IIb). El cambio principal desde una clasificación anterior representa la introducción de DCF Tipo III, que se produce en combinación con la esclerosis del hipocampo (DCF Tipo IIIa), o con la epilepsia asociada con tumores (DCF Tipo IIIb). DCF Tipo IIIc se encuentra adyacente a las malformaciones vasculares, mientras que DCF Tipo IIId se puede diagnosticar en asociación con lesiones epileptogénicas adquiridas en la vida temprana (es decir, lesión traumática, lesión isquémica o encefalitis).(11)

La Dra. Estupiñán-Díaz et al, determinaron los cambios histopatológicos en la neocorteza de pacientes con esclerosis mesial del temporal farmacorresistente sometidos a cirugía y evaluar la relación entre los cambios histopatológicos, los antecedentes patológicos y la evolución clínica en los pacientes operados. Encontrando histológicamente diagnóstico de DCF tipo I en un 46.15% y tipo 1b en el 38,46%, concluyendo que la resección completa de

la zona epileptogena, garantizada por la lobectomía ajustada por electrocorticografía, permite buena evolución posquirúrgica al año de cirugía. (12)

En el mismo Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), en Cuba, se muestran los resultados resultados anatomopatológicos obtenidos de los primeros pacientes operados con diagnóstico clínico de epilepsia del lóbulo temporal medial refractaria a tratamiento médico, encontrando en los 10 pacientes daño neuronal crónico. En 6 casos se observó trastornos de la migración, 1 asociado a displasia cortical, 4 a cambios espongióticos, 2 a cuerpos amiláceos y 2 a espacios vasculares amplios. Cambios espongióticos relacionado a daño neuronal crónico en 4 pacientes, uno de estos con quiste aracnoideo y otro con espacios vasculares amplios. (13)

Displasias corticales focales están entre las causas más comunes de epilepsia de difícil control en niños. Su reconocimiento ha crecido con el uso de la neuroimagen, y los últimos avances en tecnología de imagen mejorará aún más la detección. El electroencefalograma, la clínica y los hallazgos de imágenes son a menudo de diagnóstico, lo que es imprescindible para el clínico para reconocer los patrones característicos. El tratamiento de la discapacidad del desarrollo y del comportamiento permanece en gran parte sintomático, y medicamentos contra la epilepsia son a menudo ineficaces. Sin embargo la cirugía de epilepsia , puede ser exitosa en pacientes seleccionados. (14)

El Dr. Hernán Acevedo Gallardo et al en el 2013, se describen los pacientes con diagnóstico histopatológico de displasia cortical en un grupo de 16 pacientes, utilizando electrocorticografía intraoperatoria, con el fin de determinar patrones de actividad

características según grado de displasia encontrando cierta relación con actividad rápida y muy rápida de trenes de onda aguda y polipuntas en displasias tipo 2. Los hallazgos histopatológicos refieren el tipo I de displasia cortical fue observada en el 6,25% de los pacientes, las de tipo 2A en el 25%, siendo la 2B la más frecuente, alcanzando un 56,25%. Un 6,25% se presentó, tanto para el grupo de displasia tipo 2b y tumor, como para la asociación de 2 grados de displasia 2A y 2B en la muestra. Sólo hubo 3 pacientes (18,75%) donde no se logró identificar como hallazgo histopatológico esclerosis mesial temporal estos tres pacientes, sí presentaban displasia tipo 2B en neocorteza. (15)

Xilma R. Ortiz-González et al, realizaron estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico de distribución por sexo en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia , analizándose la población según el diagnóstico histopatológico encontrando que 63% eran varones. El análisis de subgrupos encontró que de los 90 pacientes con un diagnóstico histopatológico de displasia cortical focal, el 72% eran varones, dando un odds ratio (OR) de 2,5 (IC 95%, 1,34 a la 4,62) para el sexo masculino. (16).

Sun Jun Kim et al observaron correlación entre las imágenes por resonancia magnética y los hallazgos histopatológicos en el síndrome de Rasmussen. Los grados histopatológicos de las lesiones fueron subdivididos en 3 fases : activas, resuelta e inflamatoria crónica. Las imágenes fueron correlacionadas con los hallazgos histopatológicos. Los hallazgos neuropatológicos en las áreas centrales en la RM demostraron sólo los grados crónicos y de resolución, pero alteraciones inflamatorias activas estaban presentes no sólo en los márgenes de las lesiones, sino también en las áreas de anormalidad de la RM, sugiriendo con esto que la zona perilesional puede ser el sitio más ideal para una biopsia. Se

encontraron zonas atróficas en la RM y todos los grados de alteraciones histopatológicas, pero las lesiones crónicas y en resolución fueron los grados más predominantes. La duración de las crisis convulsivas de menos de 6 meses se asoció con grados muy activos, la duración de 1-2 años con grados variables, y la duración de más de 6 años sólo con grados crónicas y resolución. Las imágenes de resonancia magnética se encuentran altamente correlacionados con el análisis histopatológico. (17)

JUSTIFICACIÓN

En el UMAE Hospital De Pediatría Silvestre Frenk Freund contamos con programa nacional de cirugía de epilepsia, donde se intervienen pacientes pediátricos con epilepsia de difícil control, sin embargo no se contaba con una descripción de los hallazgos histopatológicos en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia. Por lo que este estudio contribuye a proporcionar información estadística para estudios posteriores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país existen alrededor de 200,000 pacientes con epilepsia de difícil control la cual está asociada a pérdida de la memoria, depresión, bajo rendimiento escolar, daño psicosocial para el paciente y la familia, y un incremento del 15% en el riesgo de muerte comparado con las epilepsias controladas con fármacos; y solo se operan aproximadamente 300 de ellos al año de ellos el 31.6% persiste con crisis convulsivas, el reporte de los hallazgos histopatológicos no ha sido descrito en ningún estudio a nivel nacional.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles con los hallazgos histopatológicos en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia en un hospital de referencia nacional?

OBJETIVOS:

Objetivo general

- Describir los hallazgos histopatológicos en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia en un hospital de referencia nacional.

Objetivos específicos

- Describir el tipo de cirugía realizada en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia.
- Describir los tipos de crisis epilépticas de pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia.
- Relacionar el tipo de cirugía realizada en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia y los hallazgos histopatológicos encontrados.
- Relacionar los tipos de crisis epilépticas de pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia y los hallazgos histopatológicos descritos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de estudio: Servicio de Neurología de la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tipo de estudio: Transversal Analítico.

Universo de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos que fueron sometidos a cirugía de epilepsia del 2005 – 2016 en CMN Siglo XXI Pediatría.

Criterios de selección:

Expedientes de pacientes de ambos géneros, entre 0-16 años 11 meses que fueron sometidos a cirugía de epilepsia del 2005 – 2016 en CMN Siglo XXI Pediatría.

Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes sometidos a cirugía de epilepsia que no cuenten con reporte de patología o que se encuentren incompletos.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluyeron todos los expedientes de pacientes sometidos a cirugía de epilepsia que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de 2005 al 2016 por lo que la muestra es no probabilística, por conveniencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó análisis descriptivo con medidas de resumen y dispersión, para el caso de variables cualitativas se calcularon frecuencias, proporciones e intervalos, en el caso de variables cuantitativas medias y desviaciones estándar.

VARIABLES

TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la actualidad	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa Continua	Años
Género	Condición orgánica que distingue lo femenino de lo masculino.	Masculino o Femenino	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Descripción histopatológica	Descripción vista microscopio los tejidos orgánicos: las anomalías que se detecten permitirán realizar un diagnóstico de una patología determinada.	Descripción vista microscopio los tejidos orgánicos.	Cualitativa Nominal	1. Displasia cortical focal (FCD) 2. Clasificación de Robitaille
Tipo de cirugía realizada	Tipo de intervención quirúrgica que se realiza con la finalidad de control de epilepsia	Tipo de intervención quirúrgica realizada en pacientes con epilepsia refractaria.	Cualitativa nominal	1. Lesionectomía 2. Cortisectomía 3. Hemisferectomía 4. Callosotomía
Tipos de crisis epilépticas	Presentación transitoria de signos o síntomas debidos a actividad neuronal excesiva e hipsincrónica en el encéfalo.	Tipo de manifestación epiléptica debida a actividad neuronal excesiva e hipsincrónica en el encéfalo.	Cualitativa nominal	1. Focal 2. Generalizada

Encefalitis de Rasmussen / Clasificación de Robitaille:

- **Grupo 1 (Patológicamente activo):** Los casos más precoces presentaban un patrón inflamatorio con numerosos nódulos microgliales, con o sin neuronofagia, células redondas perivasculares y cicatrización glial.
- **Grupo 2 (Enfermedad activa y remota):** Se caracteriza por nódulos microgliales, grupos de células perivasculares redondas, y algunos segmentos de girus corticales con necrosis completa.
- **Grupo 3 (Enfermedad remota):** Pérdida neuronal y gliosis con células redondas perivasculares moderadamente abundantes y algunos nódulos microgliales.
- **Grupo 4 (quemado):** Los casos más tardíos muestran pocos o ningún nódulo microglial, pérdida neuronal e inflamación perivascular media combinada con varios grados de gliosis y cicatrización glial. (18)

El sistema de clasificación ILAE de tres niveles de displasia cortical focal (FCD) clasifica de la siguiente forma: (19)

FCD Tipo I (aislado)	Displasia Cortical Focal Con laminación cortical radial anormal (FCD I a)	Displasia cortical focal con laminación cortical tangencial anormal (FCD Ib)	Displasia cortical focal con laminación cortical anormal radial y tangencial (FCD Ic)	
FCD Tipo II (aislado)	Displasia Cortical Focal con neuronas dismórficas (FCD IIa)	Displasia Cortical Focal con neuronas dismórficas y células de globo (FCD IIb)		
FCD Tipo III (asociado con Lesión principal)	Laminación cortical anomalías en el lóbulo temporal asociado con esclerosis hipocampal (FCD IIIa)	Anomalías en la laminación cortical adyacentes a tumor de glial o glioneuronal (FCD IIIb)	Anomalías en la laminación cortical adyacentes a malformación vascular (FCD IIIc)	Anomalías, laminación cortical adyacentes a cualquier otra lesión adquirida durante vida temprana, por ejemplo, trauma, lesión isquémica, encefalitis (FCD IIId)

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se sometió a aprobación del Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Se siguió la NORMA Oficial Mexicana NOM-024-SSA3-2010, que establece los objetivos funcionales y funcionalidades que deberán observar los productos de Sistemas de Expediente Clínico Electrónico para garantizar la interoperabilidad, procesamiento, interpretación, confidencialidad, seguridad y uso de estándares y catálogos de la información de los registros electrónicos en salud.

Fue realizada la autorización del Comité Local de Investigación y Ética en Salud, con el número de registro: **R-2017-3603-31**

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Materiales: Se requirió de expedientes solicitados en el archivo clínico del CMNS XXI Pediatría y los resultados obtenidos de los archivados de patología, de las muestras enviadas de encéfalo en pacientes intervenidos de cirugía de epilepsia.

Recursos Humanos: Investigador encargado de la elaboración del protocolo, asesores.

Factibilidad: Fue factible su realización ya que en la unidad se cuenta con los recursos necesarios para realización de la investigación.

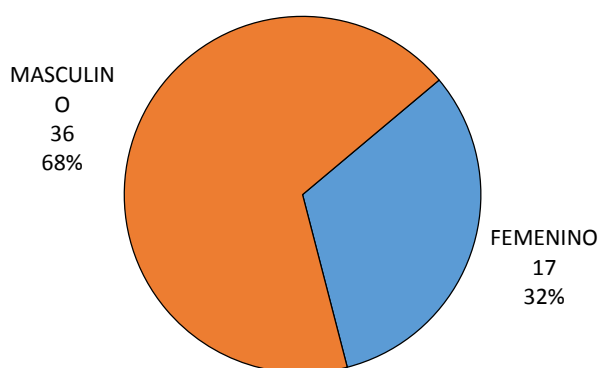
Financiamiento: Los costos fueron asumidos por los investigadores del proyecto y no se requirió de financiamiento externo, ya que únicamente fue de recolección de datos.

RESULTADOS

Se incluyeron todos los resultados de pacientes sometidos a cirugía de epilepsia del 2005 al 2016 que cumplieron con los criterios de inclusión resultando 73 pacientes, sin embargo solo en 61 de ellos se realizó toma de biopsia, el resto de los pacientes fueron candidatos a otros tipos de intervención como callosotomía o estimulador del nervio vago. De las 61 tomas de biopsia, únicamente fueron candidatos 53 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Se incluyeron 53 resultados de pacientes encontrando una media de edad de 9.2 ± 4.9 años, con un rango de 5 meses hasta 16 años, mediana de 10 años. El género de los pacientes fue en su mayoría masculino (n = 36, 67.9%) y una tercera parte femenino (n = 17, 32.1%, Figura 1). Debieron descartarse en total 20 casos que no cumplían los criterios de selección para el estudio, incluyendo la ausencia de reporte histopatológico.

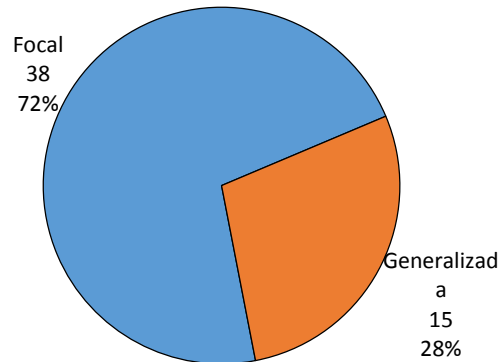
Figura 1. Género de la muestra en estudio



Se muestra frecuencia y proporción del género de los pacientes.

En los tipos de crisis epilépticas, la mayoría fueron de tipo focal (n = 38, 71.7%) y el resto de tipo generalizada (n = 15, 28.3%, Figura 2).

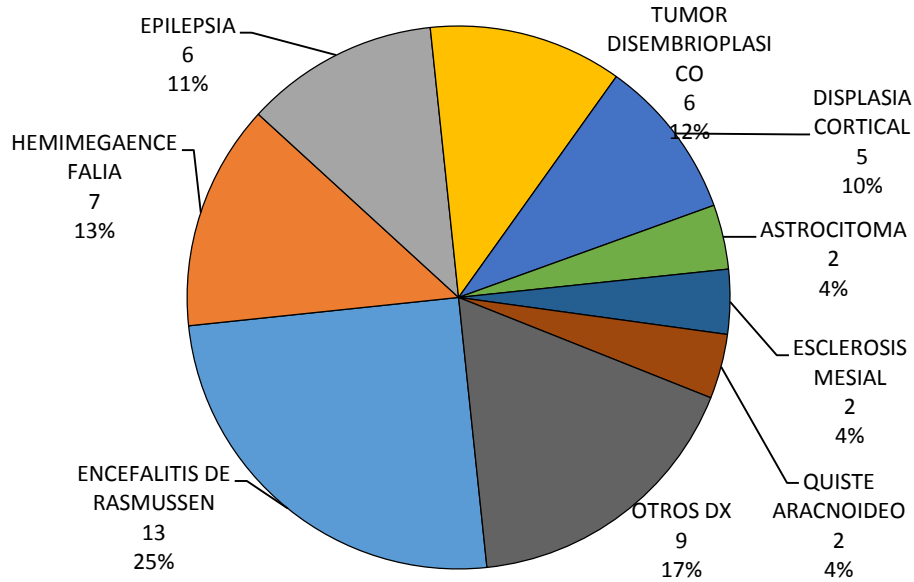
Figura 2. Tipo de crisis epilépticas en los pacientes estudiados



Se muestra frecuencia y proporción del tipo de crisis epilépticas de los pacientes

Los diagnósticos inicialmente mostraron 38 variedades sin embargo para fines de revisión se distribuyeron en 9 grupos donde la más frecuente fue la encefalitis de Rasmussen (n = 13, 25%), seguida de hemimegaencefalia (n = 7, 13.5%), el subgrupo con epilepsia de difícil control (n = 6, 11.5%), el tumor disembrionárico (n = 6, 11.5%), y la displasia cortical (n = 5, 9.6%); también se reportó astrocitoma, esclerosis mesial, y quiste aracnoideo (n = 2, 3.9% para cada uno). Dado que el número de pacientes del resto de diagnósticos no superó la unidad, se decidió englobarlos en el grupo de otros diagnósticos (17.2%) incluyendo deficiencia de proteína c y s, oligodendroglioma, hamartoma hipotalámico, tumor frontal derecho, angioma cavernoso izquierdo prefrontal, infarto frontoparietal, lesión temporal, cavernoma temporal izquierdo, y probable lipofuscinosis. (Figura 3).

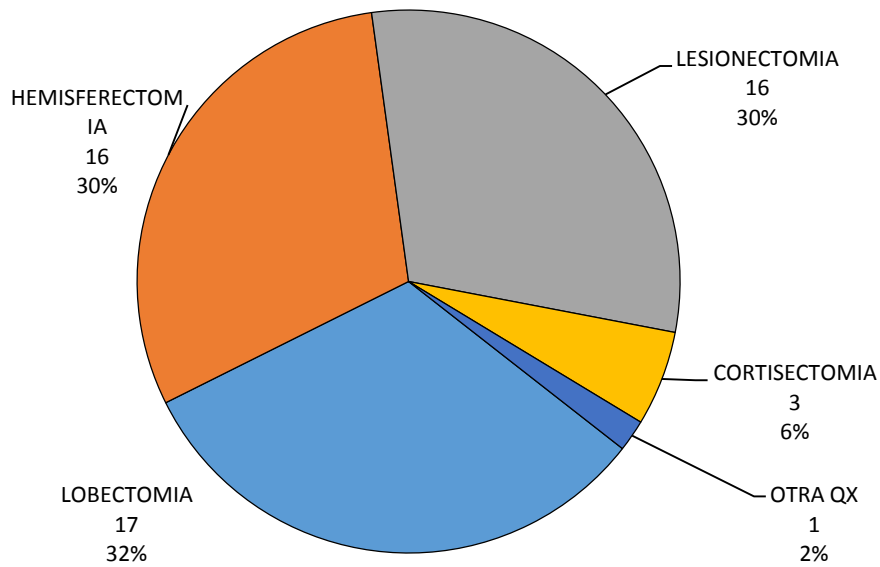
Figura 3. Diagnósticos de la muestra en estudio



Se muestra frecuencia y proporción del tipo de crisis epilépticas de los pacientes

Las cirugías realizadas se unificaron en 4 grupos principales, la cirugía más frecuente fue la lobectomía (n = 17, 32.1%), luego la hemisferectomía (n = 16, 30.2%) y la lesionectomía (n = 16, 30.2%); con menor frecuencia se llevó a cabo la cortisectomía (n = 3, 5.6%) y en otras cirugías (3.8%) se englobaron la toma de biopsia occipital. (Figura 4).

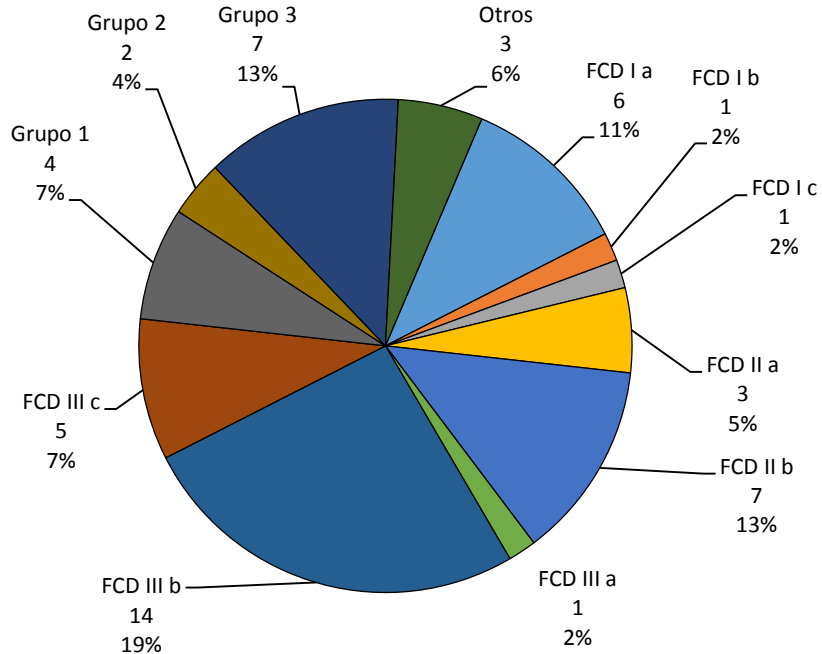
Figura 4. Cirugías realizadas para los pacientes en estudio



Se muestra frecuencia y proporción de cirugía realizadas para los pacientes

En los reportes histopatológicos se registraron dos formas de categorización según el método más apropiado para el diagnóstico; por un lado tenemos a los tres tipos de displasias corticales focales (FCD I, II, III) y sus subtipos (a, b, c) usados en la mayoría de los casos (n = 38, 71.6%); por otro lado tenemos a los tres grupos (1, 2, 3) referentes a la enfermedad activa, activa/remota y remota (n = 13, 24.52%), más frecuentemente usados para encefalitis. Encontrándose enfermedad dual en una muestra, donde se describe FCD I y enfermedad de Rasmussen grupo 3, En otros hallazgos histopatológicos (5.6%) se englobaron a los 3 siguientes: esclerosis no hipocampal, encefalitis anti-GAD y una muestra no concluyente. Se pueden ver todos los subgrupos (n = 53) en la Figura 5.

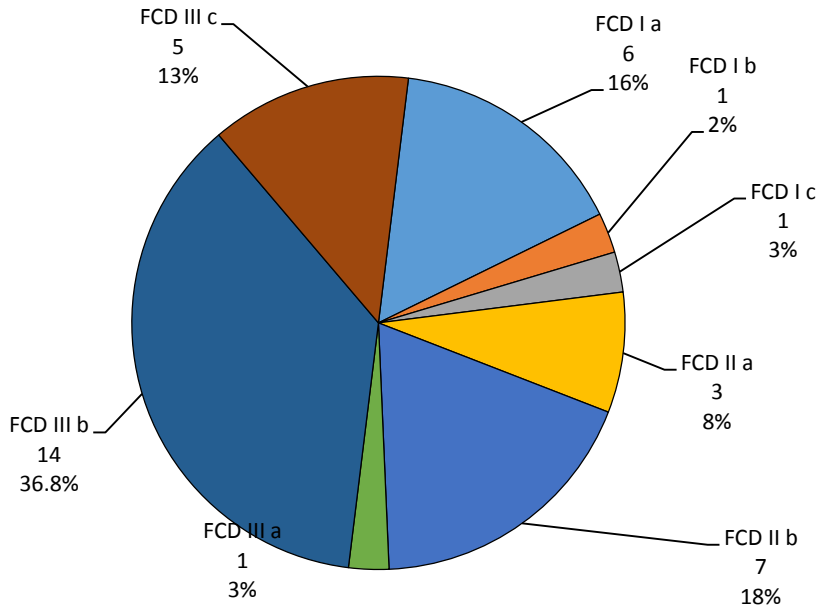
Figura 5. Reporte histopatológico con todos los subtipos



Se muestra frecuencia y proporción de todos los subtipos y grupos reporte histopatológico de la muestra en estudio

Entre los 38 pacientes con la clasificación por tipo de FCD se reportó predominancia de FCD III (n = 20, 52%) especialmente de FCD IIIb (n = 14, 36.8%), FCD II representó casi un tercio (n = 10, 30.3%) con mayoría de FCD IIb (n = 7, 21.2%), y un cuarto correspondió a FCD I (n = 8, 24.2%) con más casos para FCD Ia (n = 6, 18.2%). Un caso diagnosticado como encefalitis de Rasmussen fue clasificado en FCD-Ia y a la vez en grupo 3 enfermedad remota, para fines de análisis sólo se incluyó en la categoría FCD Ia. Los subtipos FCD se pueden ver (n = 38) en la Figura 6.

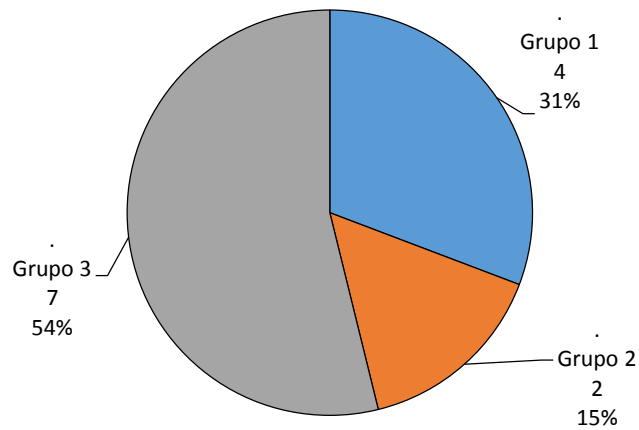
Figura 6. Reporte histopatológico por subtipo FCD



Se muestra frecuencia y proporción de subtipos FCD en el reporte histopatológico de la muestra en estudio

Entre los 13 pacientes con la clasificación de enfermedad activa/remota, la mitad perteneció al grupo 3 enfermedad remota (n = 7, 53.8%), un tercio fue del grupo 1 enfermedad activa (n = 4, 30,7%), y el resto del grupo 2 enfermedad activa/remota (n = 2, 15.3%, Figura 7).

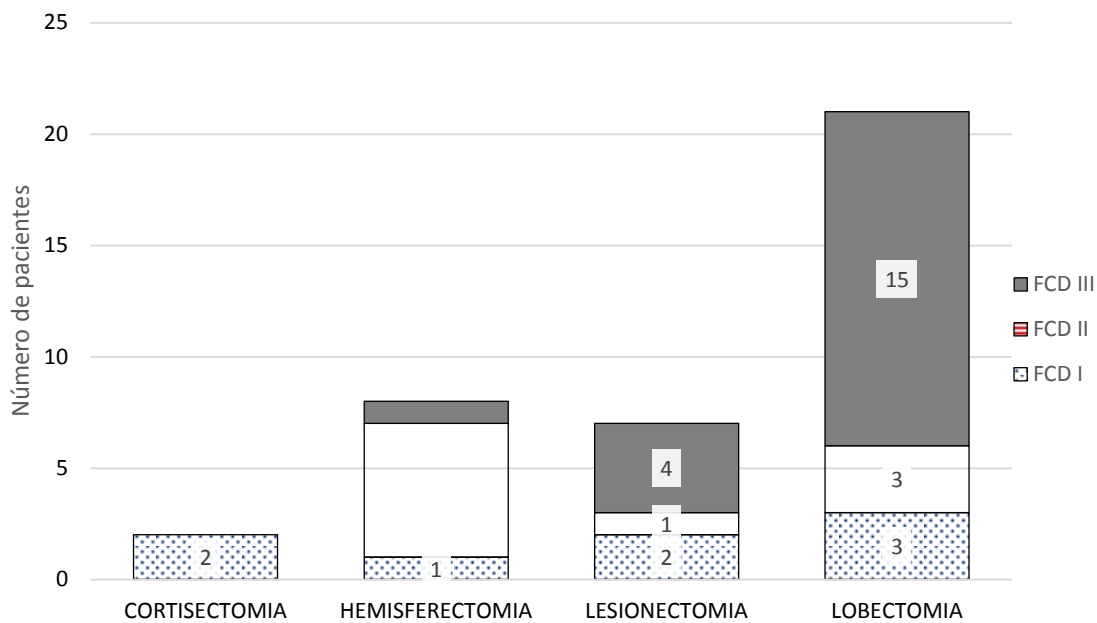
Figura 7. Reporte histopatológico por enfermedad activa/remota



Se muestra frecuencia y proporción por grupo de enfermedad activa/remota en el reporte histopatológico de los pacientes.

En la estadística inferencial se encontró asociación significativa entre la cirugía proyectada y el reporte histopatológico, al confrontar la cirugía (4 subgrupos) con todos los subtipos/grupos de ambas clasificaciones histopatológicas ($p = 0.0405$), al confrontar la cirugía con los 3 tipos de FCD ($p = 0.0103$, Figura 8), y al confrontar la cirugía con los 8 subtipos FCD ($p = 0.0247$); no fue significativo al confrontar la cirugía con los 3 grupos de enfermedad activa/remota ($p = 0.4530$) tomando en cuenta sólo cortisectomía, hemisferectomía y lobectomía, pues las demás cirugías mostraron frecuencias de cero.

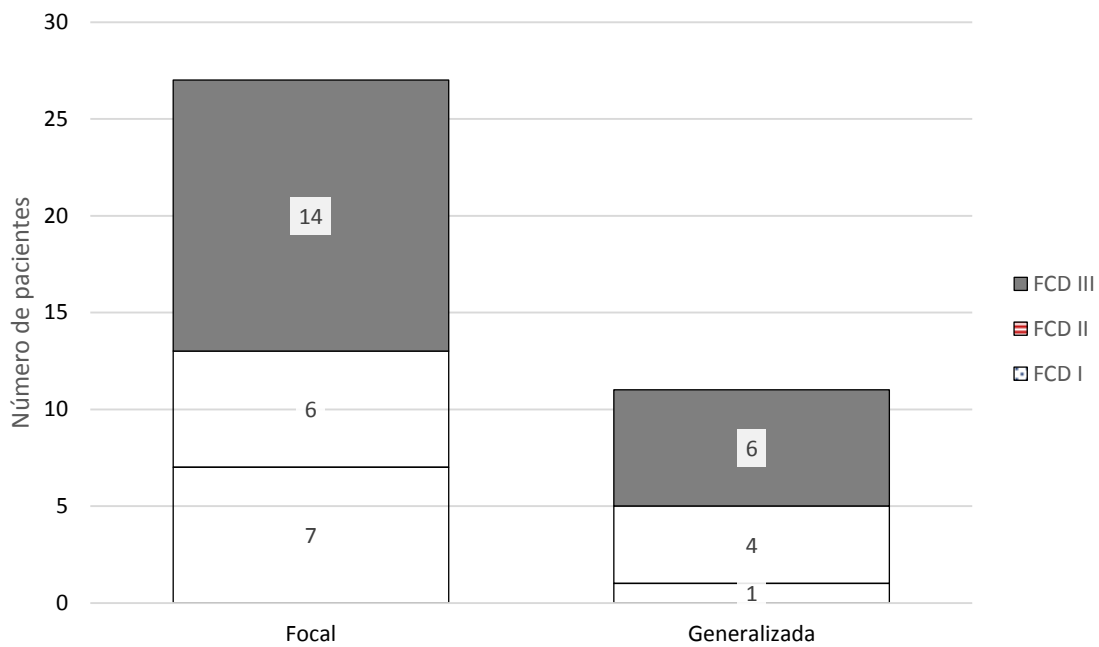
Figura 8. Cirugías por tipo FCD histopatológico



Se muestra frecuencia de pacientes por cirugía según tipo de FCD ($n = 38$, $p = 0.0103$)

La asociación entre el tipo de crisis epiléptica y el reporte histopatológico no fue estadísticamente significativa, al confrontar el tipo de crisis con todos los subtipos/grupos de ambas clasificaciones histopatológicas ($p = 0.3173$), al confrontar el tipo de crisis con los 3 tipos de FCD ($p = 0.4251$, Figura 9), al confrontar el tipo de crisis con los 8 subtipos FCD ($p = 0.2241$), ni al confrontar la cirugía con los 3 grupos de enfermedad activa/remota ($p = 0.3012$).

Figura 9. Tipo de crisis epiléptica por tipo FCD histopatológico



Se muestra frecuencia de pacientes por tipo de crisis epiléptica según tipo de FCD ($n = 38$, $p = 0.4251$)

Debemos tomar en cuenta que al incrementar la cantidad de pequeños subgrupos aumenta la imprecisión de la inferencia estadística, pero la estimación es suficiente para observar la relación entre la clasificación histopatológica y la cirugía proyectada o el tipo de crisis epilépticas, tal como se planeó para nuestro estudio.

DISCUSIÓN

Las razones por las que una epilepsia puede ser refractaria a tratamiento son múltiples, posiblemente las más importantes son anomalías ontogénicas de maduración, alteraciones gliales o neuronales especialmente relacionadas con problemas de displasias o heterotopias neuronales que mediante una descarga repetitiva sincrónica neuronal anormal facilitan la presencia de un fenómeno de Kindling en el paciente que finalmente lleva a una reorganización neuronal, (7) por lo anterior es importante mencionar que la manifestación clínica inicial de epilepsia refractaria se presenta con mayor frecuencia en la edad pediátrica, con algunas particularidades que merecen ser descritas. En referencia a la distribución de género en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia, Xilma R. Ortiz-González y cols(16), realizaron estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico de distribución por sexo en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia, analizándose la población según el diagnóstico histopatológico encontrando que 63% eran varones. El análisis de subgrupos encontró que de los 90 pacientes con un diagnóstico histopatológico de displasia cortical focal, el 72% eran varones, dando un odds ratio (OR) de 2,5 (IC 95%) para el sexo masculino, similar a nuestro estudio, donde hubo mayor frecuencia en varones 68%.

De acuerdo al programa prioritario de epilepsia en México, los pacientes con epilepsia de difícil control se han convertido en un problema epidemiológico donde menos del 1% de los pacientes son sometidos a cirugía, de ahí que en nuestra unidad en 11 años se sometieron a cirugía 73 pacientes, es decir, alrededor de 6 por año, donde en 12 pacientes las cirugías realizadas incluyeron colocación de estimulador del nervio vago y callosotomía; y en 61 de los pacientes se realizó estudio neuropatológico.

En el presente estudio se muestran los resultados histopatológicos de los especímenes obtenidos en la toma de biopsia de 53 pacientes de cirugía de epilepsia de difícil control, que cumplieron con los criterios de inclusión, y que por medio de características histopatológica y de biomarcadores morfológicos nos permitió tener un mejor conocimiento de las lesiones focales e identificación de displasias corticales.

Como ya se ha documentado, una de las razones más importantes por las que la epilepsia puede ser refractaria a tratamiento son las anomalías ontogénicas de maduración que concuerda con lo hallado en este estudio donde dos terceras partes de los pacientes presentaron características de displasias corticales, según la nueva clasificación de la ILAE (19) con sus diversos subtipos, cabe comentar que, todos los pacientes fueron sometidos a valoración por el comité de cirugía de epilepsia, y que dentro de esta valoración incluye estudio de neuroimagen y electroencefalograma cuyos hallazgos de focalidad orientó a la sospecha de lesión estructural, lo cual es semejante a lo reportado en la literatura, sin embargo los estudios realizados principalmente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, en esta tesis la población fue heterogénea en cuanto a tipo de epilepsia se refiere, no obstante, la mayoría de la población estudiada presentó focalidad en cuanto a semiología descrita, el tamaño de muestra no nos permitió realizar una subclasificación de tipo de epilepsia, a pesar de ello a este estudio se le puede dar continuidad con la finalidad de, en lo ulterior hacer asociaciones entre el tipo de epilepsia y los hallazgos de patología.

A pesar de ser un centro de referencia nacional, en el resto de los pacientes estudiados los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con encefalitis de Rasmussen en sus respectivos grupos acorde a la clasificación de Robitaille y sobresale un paciente en quien se encontró en la muestra obtenida de encéfalo, patología dual, tanto FCD Ia y Rasmussen remota, lo cual finalmente nos habla de focalidad pero de etiología diferente. Un aspecto

interesante en los estudios reportados en la bibliografía es lo observado en el registro corticográfico, que si bien en la unidad se realiza no se reporta como tal en el expediente del paciente, esto sería un aspecto atractivo que se puede agregar a estudios posteriores.

Como se ha mencionado anteriormente, en un estudio realizado en el Instituto de Neurología, Hospital de Clínica en Montevideo, Uruguay (20) se describen 15 pacientes sometidos a cirugía, documentando 7 pacientes con esclerosis temporal mesial, cinco tumores primitivos del sistema nervioso central, reportados dos angiomas cavernosos, que estos entrarían en la nueva clasificación de FCD III b y c respectivamente (19) y únicamente un caso de encefalitis de Rasmussen, esto se explica porque en nuestra unidad es un centro de referencia nacional.

De igual manera, en comparación con el estudio de la Dra. Estupiñán-Díaz y col, (12) determinaron los cambios histopatológicos en la neocorteza de pacientes con esclerosis mesial del temporal. Encontrando histológicamente diagnóstico de DCF tipo Ia en un 46.15% y Tipo Ib en el 38,46%, en este caso coincidiendo con los resultados del presente escrito, coincidiendo también en la frecuencia de displasias focales corticales, aunque de diferente tipo ya que nuestro estudio mostro que la tipo Ia, conformo el 16% del total, sobre un 2% reportado en las DCF tipo Ib, siendo más frecuente la tipo IIIb que es aquella epilepsia relacionada con tumores, nuevamente es prudente mencionar que nuestra unidad recibe pacientes de todo el país, lo que puede ilustrar los resultados expuestos. En contraparte el doctor Hernán A. et al en el 2013, (15) reportó hallazgos histopatológicos en pacientes sometidos a cirugía de epilepsia, donde la displasia focal cortical Tipo I fue observada en el 6,25% de los pacientes, las de tipo II A en el 25%, siendo la II b la más frecuente, alcanzando un 56,25%. Estos hallazgos son meritorios de continuidad en cuanto a investigación y reporte se refiere.

Al igual que en nuestro estudio, Vijay M. et al (21), presentan un caso de encefalitis de Rasmussen, en el cual describen el caso de una niña de 12 años en quien se identificó encefalitis de Rasmussen con displasia cortical (patología dual), sin embargo a diferencia de nuestro caso de la misma manera reportado, no se presentaba clínicamente epilepsia, la patología dual es una condición poco frecuente pero digna de estudio, hay casos reportados con esta combinación, encefalitis de Rasmussen y displasia cortical, lo cual es plausible su estudio y vigilancia.

En cuanto a la clasificación de Rasmussen, Sun Jun Kim et al, (17) observaron correlación entre las imágenes por resonancia magnética y los hallazgos histopatológicos en este síndrome. Los grados histopatológicos de las lesiones fueron subdivididos en 3 fases: activas, resuelta e inflamatoria crónica, encontrando que en los hallazgos neuropatológicos en las áreas centrales en la RMN demostraron sólo los grados crónicos y de resolución, pero alteraciones inflamatorias activas estaban presentes no sólo en los márgenes de las lesiones, sino también en las áreas de anormalidad de la RM, sugiriendo con esto que la zona perilesional puede ser el sitio más ideal para una biopsia. Por nuestra parte fueron descritos los hallazgos histopatológicos, de acuerdo a la clasificación de Robitaille: Grupo 1 (Patológicamente activo), Grupo 2 (Enfermedad activa y remota), Grupo 3 (Enfermedad remota), Grupo 4 (quemado o crónico), encontrando mayor frecuencia la enfermedad remota, en los pacientes con Encefalitis de Rasmussen, sin embargo en nuestro estudio, no fue posible, ni la finalidad del mismo la correlación de la neuroimagen con los hallazgos histopatológicos, empero es un dato que se debe tomar en cuenta para futuros estudios, en los que se deberán valorar los hallazgos de neuroimagen tomando en cuenta que la RM cualitativa, realizada a los pacientes no siempre evidencian lesiones a nivel de la corteza cerebral lo que concuerda con lo notificado por Tassi et al (24), y Blumcke et al (22)

quienes señalaron que un gran número de pacientes con anomalías arquitecturales en la corteza (DCF tipo Ia) y (DCF tipo Ib), mostraron una RM normal (24). Sin embargo, Fauser et al (25) reportan que casi la totalidad de los casos con formas leves de DCF al examen histológico se evidenció en la RM (23). Sin embargo, en nuestra serie este tipo de displasia solo correspondió al 6%, el mayor fue la FCD IIb y FCD IIIb, los cuales corresponden a las formas más severas de displasia y que son visualizados con la RM, este tipo de displasia está caracterizado por una severa desorganización laminar cortical y subcortical, también por presencia de neuronas dismórficas, megalocíticas y balonadas (26), lo que indica que la maduración neuronal es anormal, se encuentran marcadores gliales neuronales expresados en los mismos tipos de células (27/28).

Dada la población de estudio, se decidió buscar la asociación entre el tipo de crisis epiléptica y el reporte histopatológico, tipo de crisis y subtipos y grupos de ambas clasificaciones histopatológicas, tipo de crisis con tipos de FCD y tipo de crisis y hallazgos de acuerdo a la clasificación de Robitaille sin encontrar significancia estadística, lo cual habla de la diversidad de manifestaciones clínicas de epilepsia, o el tamaño de muestra no nos permitió encontrar resultados estadísticamente significativos.

Por otro lado, se aplicó estadística inferencial con la que se encontró asociación significativa entre la cirugía realizada y el reporte histopatológico, al confrontar la cirugía (4 subgrupos) con todos los subtipos/grupos de ambas clasificaciones histopatológicas ($p = 0.0405$), al confrontar la cirugía con los 3 tipos de FCD ($p = 0.0103$, Figura 8), y al confrontar la cirugía con los 8 subtipos FCD ($p = 0.0247$), hallazgo interesante que nos obliga a continuar y mejorar el trabajo realizado por el Comité de Cirugía de Epilepsia de este complejo hospitalario.

CONCLUSIONES

- Los hallazgos histopatológicos de pacientes pediátricos intervenidos quirúrgicamente por epilepsia de difícil control, en nuestro hospital, se registraron en dos formas de categorización: las displasias corticales focales (FCD I, II, III) siendo la mayoría 71.6% con sus subtipos (a, b, c) correspondientes; por otro lado tenemos el grupo de Encefalitis de Rasmussen correspondió a un 24.52% con sus subgrupos correspondientes: enfermedad activa, activa/remota y remota.
- Un caso, con reporte de enfermedad dual (FCD I y enfermedad de Rasmussen grupo 3).
- No hay asociación estadísticamente significativa entre el tipo de crisis epiléptica y los hallazgos histopatológicos.
- Es necesario continuar un seguimiento y recolección de datos de pacientes futuros, este estudio contribuye con información estadística para estudios posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Fisher RS, Van Emde BW, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizure and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy and the International Bureau of Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 470–472.
- 2.- Megidido I, Colson A, Chisholm D. *Epilepsia*. Nota descriptiva N°999. Febrero de 2016 disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
- 3.- Leppik IE. Intractable epilepsy in adults. In Theodore WH ed. *Surgical treatment of epilepsy (Epil Res suppl 5)*. Amsterdam, Elsevier 1992.
- 4.- Juul-Jensen P, *Intractable Epilepsy*, Raven Press 1986.
5. - Chukwuka K, Alexander S, Al-Nashmi N, Abbas A. Epidemiology of primary brain tumors in childhood and adolescence in Kuwait. *Springer Open Journal* 2013;2:58.
- 6.- Hauser WA, Kurland LT. *Epilepsia*,1975, Vol. 16 pp 1-66
- 7.- Regesta G, Tanganelli P. *Epil Res* 1999, 34: 109-132
- 8.- Dr. Francisco Agustín Rubio-Donnadieu.”Avances del programa prioritario de la epilepsia del Sector Salud”. Acta de la Sesión de la ANM del 12 de agosto del 2015. <http://anmm.org.mx/actas2015/Acta-SO-12agosto2015.pdf>
- 9.- Sin autor – Cirugía de epilepsia – Capitulo XII. Disponible en : http://www.epilepsiamexico.gob.mx/seguro/infomedico/libros/libro_epilepsia/cap12.pdf
- 10.- Francisco J. Villarejo-Ortega, Juan Álvarez-Linera Prado, M. Ángeles Pérez-Jiménez. Cirugía de la epilepsia en niños con displasias corticales focales. *Rev Neurol* 2013; 57:S221-S227.
- 11.- Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV,Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focalcortical dysplasias: a consensus classification proposedby an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic.

- 12.- B. Estupiñán-Díaz a, L.M. Morales-Chacón b, L. Lorigados-Pedre . Hallazgos patológicos neocorticales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial farmacorresistente sometidos a cirugía. REV NEUROL 2008; 46 (4): 203-209
- 13.- Bárbara Estupiñán Díaz, De Armas Fernández . Resultados neuropatológicos en pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia en el CIREN.7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 2005.
- 14.- John N. Gaitanis, Focal Cortical Dysplasia, MDa, Pediatric Neurology. Volume 49, Issue 2, August 2013, Pages 79–87.
- 15.- Hernán Acevedo Gallardo, Mario Alonso Vanegas. Evaluación electrocorticográfica y resultados neuroquirúrgicos en displasias corticales del lóbulo temporal. Rev. Chil. Neurocirugía 39: 114 - 122, 2013.
- 16.- Xilma R. Ortiz-González, Annapurna Poduri. Focal cortical dysplasia is more common in boys than in girls. Epilepsy & Behavior. April 2013 Volume 27, Issue 1, Pages 121–123.
- 17.- Sun Jun Kim, MD, Yong D. Park Correlation Between Magnetic Resonance Imaging and Histopathologic Grades in Rasmussen Syndrome. Pediatric Neurology. March 2010 Volume 42, Issue 3, Pages 172–176.
- 18.- Anne G. Osborn MD, Karen L. Salzman MD, A. James Barkovich MD. Diagnostic Imaging-Brain Second Edition, Amirsys, Inc 2011.
- 19.- Ingmar Blümcke, Maria Thom, Eleonora Aronica et al. The clinico-pathological spectrum of Focal Cortical Dysplasias: a consensus classification proposed by an *ad hoc* Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia. 2011 January ; 52(1): 158–174.

- 20.- Cirugía de epilepsia. Experiencia en el Hospital de Clínicas de Montevideo. Programa de Cirugía de Epilepsia. Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay. Rev Med Uruguay 2006; 22: 36-45.
- 21.- Vijay M. Ravindra, Marcus D. Mazur, Carrie A. Mohila. Rasmussen encephalitis with dual pathology in a patient without seizures: case report and literature review. Child's Nervous System, November 2015, Volume 31, pp 2165–2171.
- 22.- Blumcke I., Sarnat H., editors, Surgical Neuropathology of focal epilepsies: Textbook and Atlas Mountrouge France, John Libbey Eurotext; 2015.
- 23.- Montegazza R, Bernasconi P, Baggi F, Spreafico R, Ragona F, Antozzi C, Bernardi G, Granata T: Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. J Neuroimmunol, 2002, 131, 179–185.
- 24.- Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. Brain 2002; 125: 1719-32.
- 25.- Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, Carmona H, Huppertz HJ, Pantazis G, et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. Brain 2004; 127: 2406-18.
- 26.- Sarnat HB. Immunocytochemical markers of neuronal maturation in human diagnostic neuropathology. Cell Tissue Res. 2015 ;359(1):279-94.
- 27.- Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Morphogenesis timing of genetically programmed brain malformations in relation to epilepsy. Prog Brain Res. 2014; 213:181-98.

28.- Arai A, Saito T, Hanai S, Sukigara S, Nabatame S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells o focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res.* 2012; 27(1470):89-97

ANEXO 1 Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI PEDIATRÍA

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

**”HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS
SOMETIDOS A CIRUGIA DE EPILEPSIA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA
NACIONAL”**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NUMERO DE CASO: _____

NOMBRE: _____

NSS: _____

EDAD: _____ GENERO: _____

LOCALIZACION DE LA LESIÓN A RESECAR _____

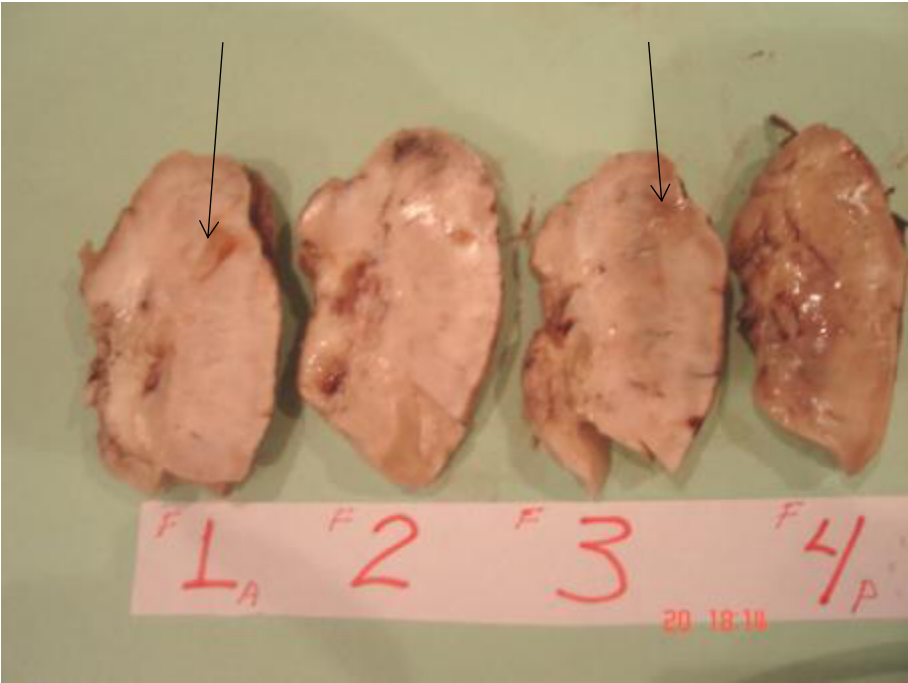
TIPO DE CIRUGIA _____

DESCRIPCION DE LA LESIÓN _____

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS _____

OBSERVACIONES _____

ANEXO 2.- IMÁGENES HISTOPATOLÓGICAS REPORTADAS



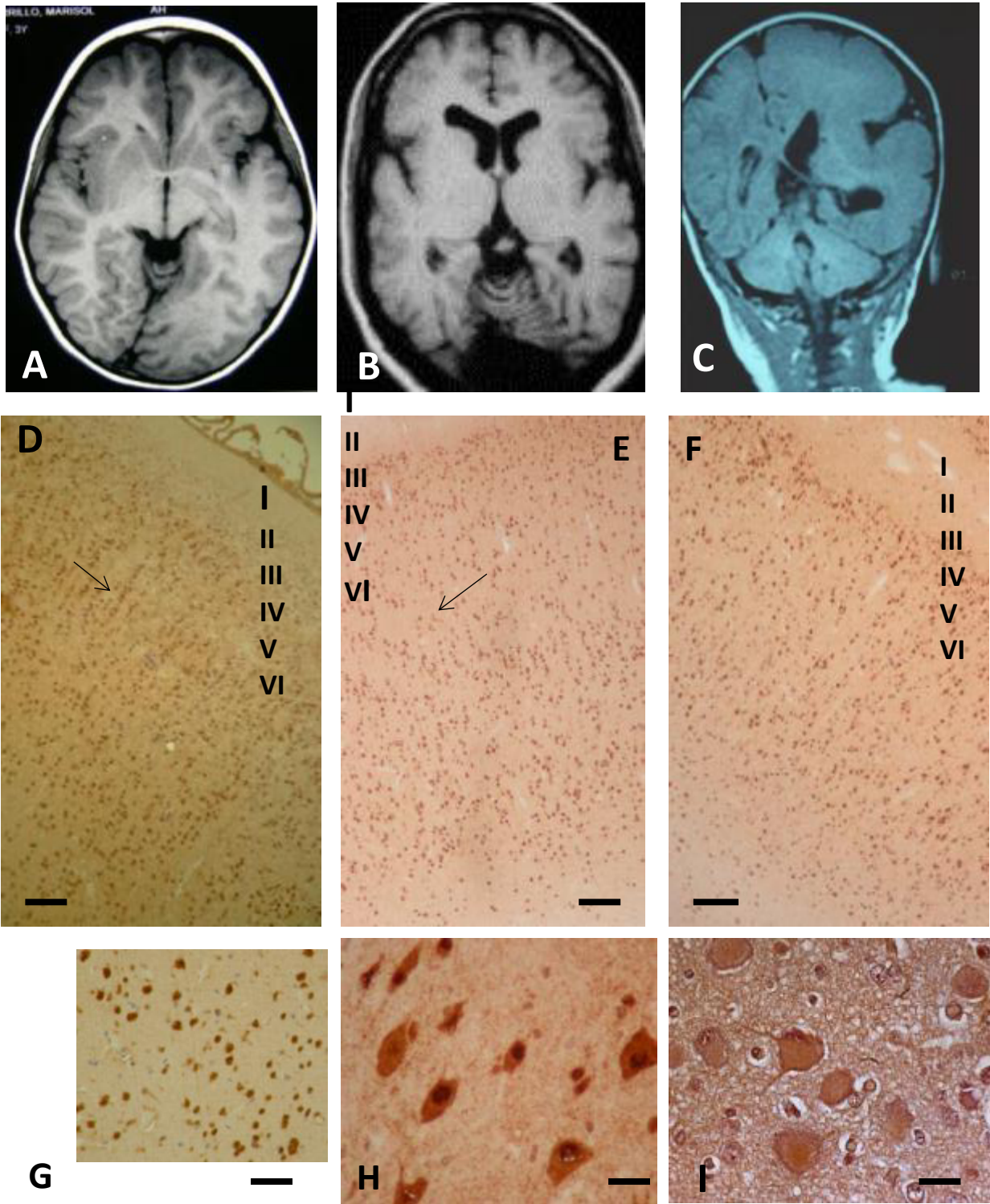


Fig. 1. Imágenes MRI que muestran las imágenes de los diferentes tipos de displasia en A y B y en C un caso de hemimegalencefalia. NeuN inmunohistoquímica muestra en D un caso de DFC Ia donde las neuronas se arreglan en microcolumnas (flecha) principalmente en la capa 3, en E se muestra un caso de FCD Ic con irregular pérdida neuronal por debajo de la capa granular, en F un caso de hemimegalencefalia, que muestra dislaminación e irregular distribución de las capas corticales. Barra de calibración 200 μ m. En G se muestra neuronas inmaduras de tamaño pequeño ($< 5 \mu$ m, inmunoreactivas a nestina), en H neuronas dismórficas con grandes núcleos (NeuN) en I células balonadas contienen neurofilamentos intracitoplásmico. Barra de calibración 20 μ m

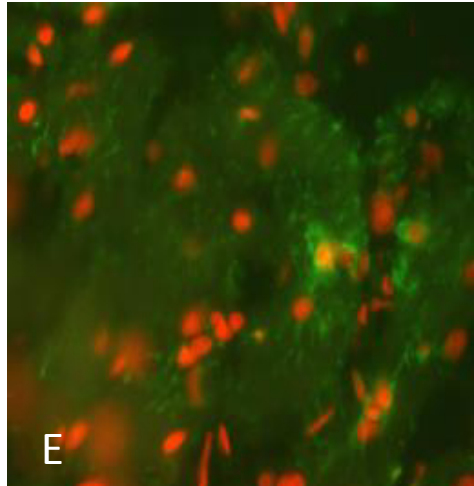
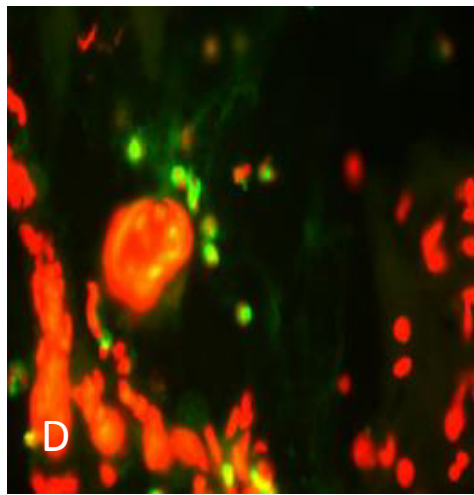
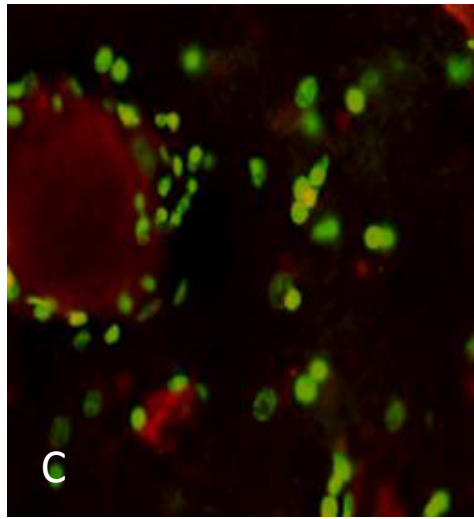
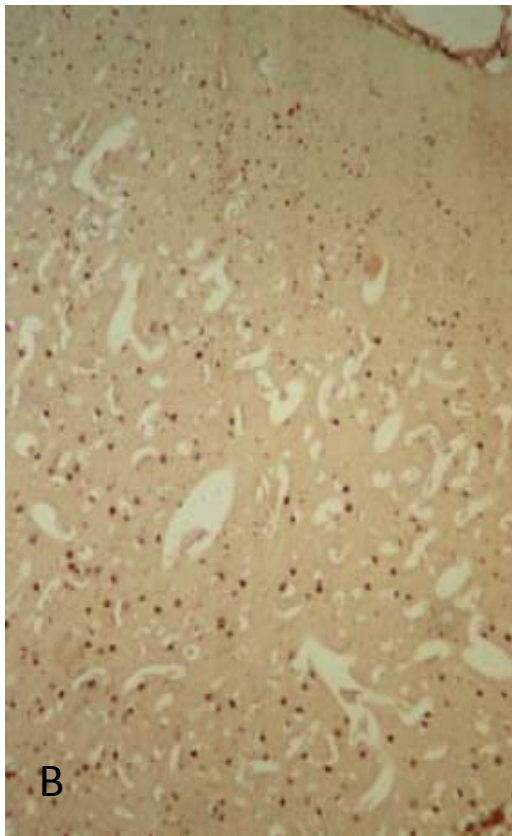
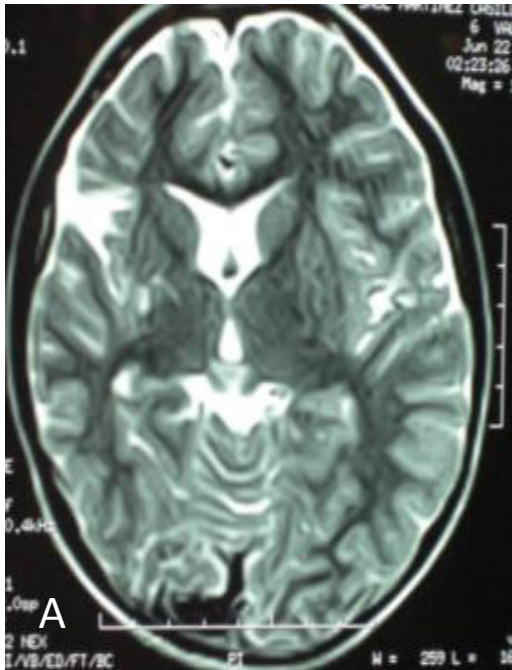


Fig.2.- Imagen MRI que revela anomalías en la señal en el lóbulo parietal en A, Que se correlaciona con la imagen en B donde se observa pérdida neuronal visualizado por los grandes espacios(NeuN núcleos de neuronas en café), correspondiente a la enfermedad remota de Encefalitis de Rasmussen. En la enfermedad activa en C se muestra infiltrado perivascular de linfocitos CD4+, CD8 en D y nódulos de microglia activa marcado con HLA-D. Barra de calibración en B 200 μ m, en C,D Ye 20 μ m

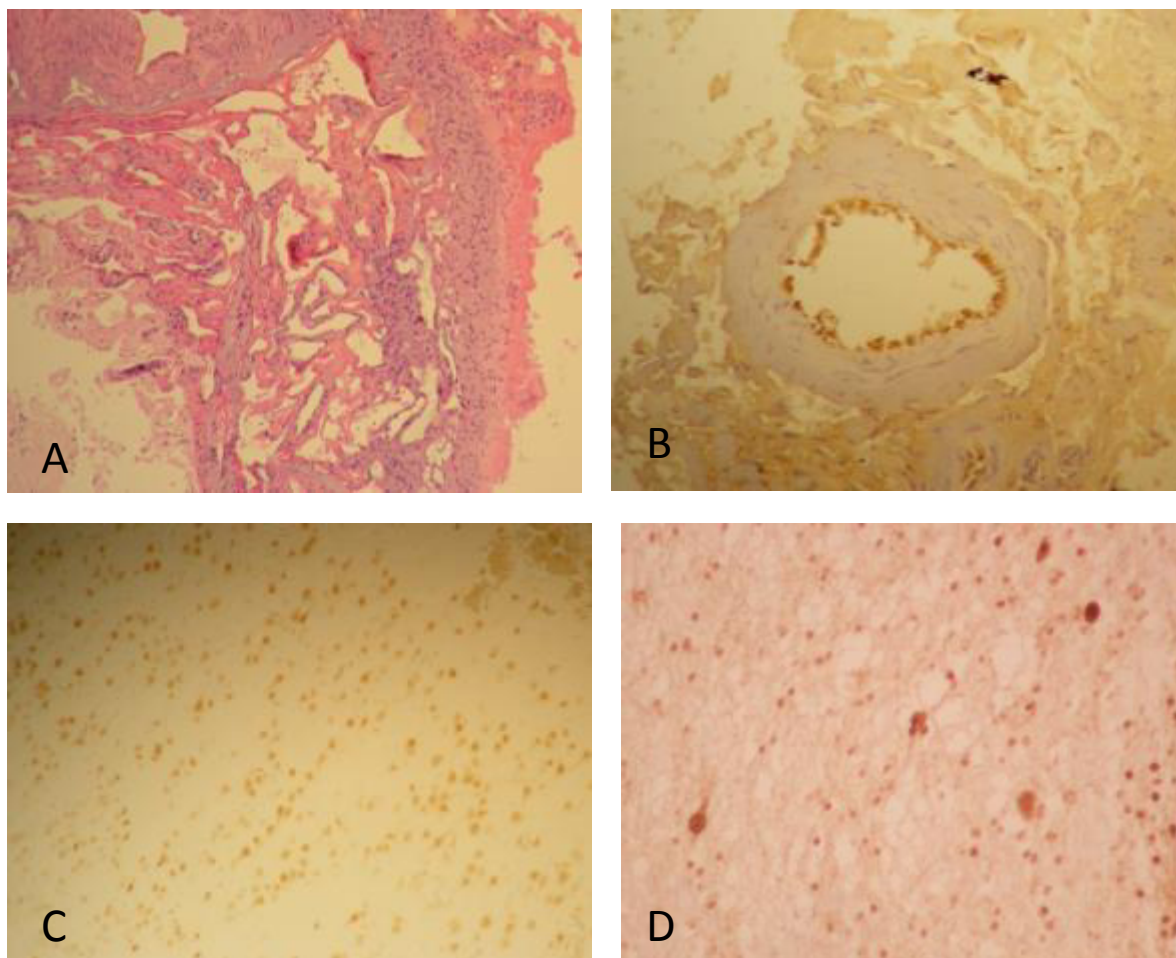


Fig 3.- Tinción de H y E en A muestra lesión vascular sobre la superficie meníngea con compromiso de la sustancia gris en B vasos de paredes gruesas sin intervenir en el parénquima, la pared del vaso se observa lesionada inmunoreactiva a vimentina, la corteza por debajo de la lesión vascular muestra pérdida neuronal y arreglo microcolumnar correspondiente a FCD III c, en D inmunoreactividad a NeuN muestra un tumor glío neuronal isomórfico con moderada celularidad, con estructuras microquísticas, correspondiente a un tumor desmopláptico (WHO 1°). Barra de calibración en A y b, 200µm en C 30 µm y D 20 µm.