



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE PIEZAS QUIRÚRGICAS CON  
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA REFRACTARIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS**

**TESIS  
QUE PRESENTA:  
DRA. MARTHA LUCERO MIRAFUENTES MERINO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
SUB-ESPECIALISTA DE PATOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**TUTOR: DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES**

Jefe de Servicio de Anatomía Patológica, HP CMN SXXI

Tel: 5532242128. Correo-e: [alicia.siordia@imss.gob.mx](mailto:alicia.siordia@imss.gob.mx)



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.

## ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Marco teórico	3
3. Planteamiento del problema	13
4. Justificación	14
5. Pregunta de Investigación	14
6. Objetivos	15
7. Material y Métodos	15
8. Población de estudio	15
9. Variables	17
10. Aspectos Éticos	19
11. Presentación de resultados	21
12. Referencias bibliográficas	31

## **RESUMEN:**

### **TÍTULO: Hallazgos histopatológicos de piezas quirúrgicas con diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento en pacientes pediátricos**

**INTRODUCCIÓN:** La epilepsia es la segunda patología neurológica más común, y afecta aproximadamente al 1-2% de la población. Abarca un grupo heterogéneo de patologías de origen muy variado con diversos factores implicados. De la población pediátrica de un 25 a 37% de los pacientes tienen epilepsia refractaria al tratamiento, y hasta un 50% de estos niños requerirá tratamiento quirúrgico. Estos pacientes son más susceptibles a sufrir accidentes, lesiones y muerte súbita. Los síndromes quirúrgicos y sus etiologías son más diversos en niños que en adultos, entre estos se encuentran la displasia cortical, esclerosis hipocampal, esclerosis tuberosa, polimicrogiria, tumor neuroepitelial disembrionoplásico, entre otros.

**OBJETIVO:** Determinar los Hallazgos histopatológicos de piezas quirúrgicas con diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento en pacientes pediátricos.

## **MATERIAL Y MÉTODO:**

**Tipo de estudio:** Estudio transversal, observacional, y descriptivo de pacientes que derechohabientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, a los que se les tomó biopsia de cerebro durante el periodo de enero del 2017 a junio del 2021, con diagnóstico clínico de epilepsia resistente al tratamiento. De los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se revisaron los cortes histológicos y se clasificaron de acuerdo con los hallazgos histológicos relacionados con la epilepsia refractaria a tratamiento. Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva.

**Aspectos éticos:** Se considera un estudio sin riesgo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud de Materia de Investigación en Salud, al realizar sólo el análisis de expedientes.

**Resultados;** Se identificaron un total de 18 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se identificó 1 caso de DCF IB, 1 caso de DCF IC, 2 casos de DCF IIA, 5 casos de DCF IIB, 4 casos de DCF IIIB, 1 caso con DCF IIIC, 2 casos de DCF IID, un tumor neuroepitelial disembrionoplásico y una encefalitis de Rasmussen.

**Conclusión:** Los hallazgos descritos concuerdan con lo descrito previamente en la literatura. Los resultados de este estudio complementan el estudio previo que se había realizado Al incrementar el número de casos estudiados.

## MARCO TEORICO

La epilepsia es la segunda patología neurológica más común, tras el ictus, y afecta aproximadamente al 1-2% de la población. <sup>(1)</sup> De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, existen 50 millones de personas con enfermedad en el mundo. La incidencia de la epilepsia en los países desarrollados oscila entre 42 y 61 por 100 mil habitantes, la cifra suele acercarse al doble o más en los países en desarrollo. <sup>(2, 3, 4)</sup> En México la prevalencia estimada es entre 349 a 680 por 100 mil habitantes en la población general. <sup>(2)</sup>

La epilepsia provoca lesiones irreparables en la corteza cerebral y tienen que diferenciarse de las consecuencias de otras enfermedades neurológicas primarias que ocasionen susceptibilidad para convulsionar. <sup>(5)</sup> Los efectos ocasionados por las convulsiones se encuentran influenciadas por la madurez cerebral, por lo consiguiente es importante tomar en cuenta si las convulsiones se están llevando a cabo en un cerebro en maduración o en uno adulto, así como su frecuencia, duración y causa. Los infantes y los escolares tienen un riesgo mayor de convulsiones, y aunque la mayoría son benignas, los episodios frecuentes de crisis convulsivas aumentan el riesgo de alteraciones a largo plazo en se desarrolló cognitivo y adaptativo al medio. <sup>(5)</sup>

La Clasificación de los tipos de crisis convulsivas de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) en 2017, los clasifica según su forma de inicio en focal, generalizado o desconocido. A su vez, las focales las subdivide en cuanto a la alteración o preservación de la conciencia y su inicio motor o no motor, o en su caso en focal que se transforme en bilateral tónica-clónica. Las crisis convulsivas de inicio generalizado las subdividieron en motor (tónica-clónicas y otros motores) y no motor (ausencia), de igual forma que los de inicio desconocido. Los tipos de crisis convulsivas que no se pudieron encuadrar en los apartados anteriores, se les otorgó el término “No Clasificada”. <sup>(6)</sup>

Las crisis parciales representan el 50% aproximadamente de los casos de epilepsia. Su génesis está relacionada con malformaciones del desarrollo cortical cerebral, así como diversos tumores (por lo general glioneuronales), los cuales actúan como focos epileptógenos. <sup>(1)</sup>

Las lesiones producidas por la epilepsia son acumulativas, por lo que es importante dar el tratamiento adecuado para estos eventos, y si estos llegan a ser resistentes a fármacos, el manejo quirúrgico se convierte en una opción muy plausible y solventadora. <sup>(1, 7)</sup>

El manejo quirúrgico se aplica tanto a las crisis parciales de localización tanto temporal como extratemporal, siendo el porcentaje de éxito mayor en las extratemporales. Las cirugías que se pueden llevar a cabo con estos fines son lobectomías, amigdalohipocapeptomías o lesionectomías. La localización del foco epileptógeno es un factor fundamental a la hora de predecir recurrencias posquirúrgicas. <sup>(1)</sup>

El foco epileptógeno por lo general está localizado en las estructuras mesiales del lóbulo temporal, incluyendo el hipocampo y estructuras vecinas, como la amígdala. Se debate mucho la resección adicional del hipocampo cuando se presenta un tumor cerebral como foco epileptógeno, debido a la alta posibilidad de patología dual. <sup>(1)</sup>

Sillanpää et al. en el año 2006 en Finlandia, realizaron un estudio en una población de 144 niños con epilepsia de reciente diagnóstico y con un seguimiento de 37 años, el cual mostró que el 67% tiene excelente pronóstico con remisión total de sus crisis, el 33% tendrá epilepsia de pobre pronóstico sin remisión de éstos, un 19% son farmacorresistentes desde el inicio y un 14% de mal curso, con crisis que remiten y luego regresan. <sup>(7)</sup>

En los pacientes pediátricos es importante observar varias consideraciones, en los primeros años existe un desarrollo muy rápido cerebral que provoca varios cambios dinámicos en el electroencefalograma y en la expresión clínica de las crisis convulsivas. Las crisis convulsivas de inicio temprano se asocian con pronósticos catastróficos detención en el desarrollo y regresión de este. Así mismo, el sistema límbico inmaduro es muy susceptible a factores estresantes y las consecuencias pueden no ser aparentes en un largo tiempo, además de que, a diferencia del cerebro adulto, el del niño se recupera más rápidamente de cualquier lesión, pero el proceso de recuperación puede ser incompleto. <sup>(8)</sup>

De los pacientes pediátricos que cursan con epilepsia refractaria a tratamiento que son candidatos a cirugía, por lo general cuentan con retraso en el desarrollo o déficit progresivo en su función cognitiva, alteraciones de comportamiento y estado psiquiátrico (encefalopatía epiléptica). Siendo crucial la intervención quirúrgica temprana en esta etapa del desarrollo, que tengan epilepsia catastrófica, para así prevenir el retraso del desarrollo con su regresión. <sup>(8,9)</sup> Shurtleff et al., demostraron que la intervención quirúrgica temprana tiene mejores efectos a largo plazo en la capacidad intelectual que la tardía. <sup>(8,10)</sup>

Es importante así mismo, denotar los traumatismos que puede conllevar la epilepsia, ya que los pacientes diagnosticados con epilepsia tienen mayor incidencia de presentar lesiones cerebrales leves a severas, las cuales incluyen hemorragias y contusiones. Se ha reportado que las lesiones cefálicas se presentan en el 24% de los pacientes con epilepsia. En una serie de estudios de autopsias, de 138 pacientes diagnosticados con epilepsia, en el 30% se encontraron traumatismos craneoencefálicos, siendo las más comunes las contusiones frontotemporales, en la mayoría a consecuencia de la epilepsia. <sup>(5)</sup>

## FACTORES PSICOSOCIALES

La epilepsia, así como causa daño a nivel neurocognitivo también causa daño a nivel psicosocial, principalmente en los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento. El paciente con epilepsia pediátrico por lo general es un paciente sobreprotegido, obstaculizando el desarrollo de sus potenciales individuales. <sup>(8)</sup> Aunque la adaptación relativamente mala y la lentitud en el aprendizaje que presenta el niño con epilepsia no suele ser consecuencia directa de su enfermedad. <sup>(8,11)</sup>

## MECANISMOS DE LA LESION NEURONAL

El término excitotoxicidad (1969), se refiere a un efecto tóxico prolongado de la activación excitatoria de los aminoácidos, la cual modula la lesión neuronal en diversas alteraciones neurológicas. Posterior a una convulsión prologada, existe una descarga excesiva de neurotransmisores con sobreestimulación de receptores de glutamato y de los canales de calcio, resultando en la entrada de iones de  $Ca^{++}$ , así como la movilización de otros iones como potasio y cloro. El incremento del calcio produce disfunción mitocondrial, y así mismo la liberación del calcio mitocondrial activa varias enzimas (lipasas, endonucleasas, proteasas y enzimas catabólicas), incluyen la activación de la vía MAPK/ERK2. Esta disfunción mitocondrial contribuye a la muerte celular producida por las convulsiones, por las vías relacionadas con apoptosis y necrosis. <sup>(5,7)</sup> Algunos estudios han demostrado la relación que existe entre la lesión neuronal por convulsiones prolongadas con activación de las vías apoptóticas con activación de la familia de BCL-2 y sobreexpresión de caspasas. <sup>(5)</sup>

Los efectos de la lesión celular neuronal, puede dividirse por el tiempo de presentación en lesión inmediata (minutos a horas), intermedia (horas a días) y tardía a crónica (días a meses). Los efectos de las lesiones tempranas son el incremento en las concentraciones de calcio, la actividad cinasa alterada, la activación de la vía

MAPK/ERK2 y la expresión génica inmediata, incluyendo c-jos y c-jun; los efectos intermedios son el incremento de los mediadores de la inflamación, la síntesis proteica, la expresión de factores del crecimiento, la alteración de la expresión de los receptores de glutamato y GABA, plasticidad dendrítica estructural, expresión génica asociada a la alteración de la sinapsis y muerte de células neuronales; por último, las lesiones crónicas se caracterizan por brotes axonales, recuperación de neurogénesis, gliosis astrocítica reactiva y capacidad alterada o reducida para la neurogénesis. <sup>(5)</sup>

Durante décadas se mantuvo la creencia de que las neuronas epileptógenas eran las iniciadoras de las convulsiones, sin embargo, evidencias recientes han puesto de manifiesto la importancia de la relación entre las células cerebrales, neuronas, pero también células gliales y las células inmunes periféricas. <sup>(4)</sup> La relación entre la activación del sistema inmune y la presencia de crisis fue posteriormente consolidada por la identificación de autoanticuerpos circulantes en ciertos pacientes con epilepsia, así como por la alta frecuencia de epilepsia en diferentes enfermedades autoinmunes. <sup>(4)</sup>

Los tratamientos antiinflamatorios y o inmunomoduladores han mostrado ser útiles desde hace tiempo en pacientes con epilepsia con un claro componente inmunológico, en particular el efecto de la inhibición de cox-2, como factor antiepileptogénico. <sup>(4)</sup>

## EPILEPSIA REFRACTARIA A TRATAMIENTO

En la actualidad la ILAE, es la institución que se encarga de pautar los criterios para realizar la cirugía de epilepsia. Se realizó un consenso en Francia en el año 2003 viendo como resultado la publicación en el año 2006 de Los criterios de la referencia y evaluación de niños para cirugía de epilepsia. En este consenso se acordó que no existe suficiente evidencia clase 1 para recomendar guías de práctica clínica, pero se llegó a varios consensos <sup>(8,9)</sup>:

1. Los pacientes con convulsiones que son incontrolables con tratamiento médico o que son incapacitantes son posibles candidatos quirúrgicos (fallo de dos o tres medicamentos apropiados o que tengan efectos adversos a medicamentos) <sup>(8,9)</sup>
2. La epilepsia en la niñez ya no puede ser clasificada como un claro y definido síndrome epiléptico Electro clínico o en quién es la resonancia magnética revela una lesión que se puede someter a una resección quirúrgica, deberá ser evaluada por un centro especializado de epilepsia. <sup>(8,9)</sup>

3. Un niño con discapacidad intelectual, enfermedad psiquiátrica o con edad muy pequeña, no debería de ser excluido para considerarse como candidato quirúrgico. <sup>(8,9)</sup>

Entre las causas de epilepsia resistente a fármacos se encuentran la esclerosis hipocampal, las displasias corticales focales, neoplasias (entre estos los más relevantes son los tumores glioneuronales como el tumor neuroepitelial disembrionoplásico y el ganglioglioma entre otros; el astrocitoma pilocítico, el astrocitoma difuso, oligodendroglioma, xantoastrocitoma pleomorfo, complejo de la esclerosis tuberosa; así como malformaciones vasculares, hamartomas, la encefalitis de Rasmussen y lo denominado como “patología dual”. <sup>(1)</sup>

Un registro realizado por la ILAE con base en los eventos quirúrgicos llevados a cabo en edades pediátricas en países desarrollados mostró que las principales etiologías al estudio histopatológico fueron displasia cortical en 42.4%, tumores en 19.1%, atrofia o secuela vascular 10%, esclerosis del hipocampo 6.5% y el resto otras patologías asociadas. Esto es muy diferente en adultos donde la principal etiología es la esclerosis hipocampal en 43.5%, seguida de los tumores en 30% y las displasias corticales ocupan el tercer lugar con 13% de los casos. <sup>(13)</sup>

Los síndromes quirúrgicos y sus etiologías son más diversos en niños que en adultos, algunos de estos se describen a continuación:

- A) Displasia cortical: Bajo este término se agrupan un conjunto de lesiones cerebrales relacionadas con defectos del desarrollo de la corteza cerebral relacionadas con las crisis focales, con patología subyacente a este hasta en el 40% de los casos de epilepsia. Este tipo de malformaciones se producen por la alteración en el desarrollo de la corteza cerebral durante la embriogénesis del Sistema Nervioso Central, el cual es un proceso complejo que se puede dividir en tres fases: proliferación celular, migración neuronal y organización cortical. Se define como una malformación del desarrollo cortical de la placa cortical. <sup>(5)</sup> Se ha propuesto por diversos estudios que la patogenia de estas lesiones puede ser multifactorial, incluyendo mutaciones génicas y lesiones intrauterinas o perinatales. <sup>(13)</sup> Se han propuestos diversas clasificaciones a través de los años, las cuales se basan en los hallazgos histopatológicos (basándose en la presencia de neuronas balonzadas, neuronas dismórficas, neuronas hipertróficas, dislaminación cortical, exceso de neuronas en la sustancia blanca, exceso de

neuronas en la capa I y alteraciones de la laminación de las capas corticales adyacentes), Taylor et al. en 1971, nombraron estos hallazgos como Displasia Cortical Focal; Palmini et al. en el 2004, las clasificó como Tipo IA, IB, IIA y IIB; por último Blumcke et al. en el 2011 (Clasificación utilizada actualmente por la ILAE), las clasificaron como TIPO I (A,B,C), en relación a las alteraciones de la dislaminación, Tipo II (A,B), en relación a la presencia de neuronas balonizadas o dismórficas y Tipo III (A, B, C, D), ésta última cuando se presenta asociado a otra patología adyacente. <sup>(5)</sup>

B) Esclerosis hipocampal: Es la histopatología más frecuentemente encontrada en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a medicamentos. La ILAE la define como la pérdida selectiva de neuronas con astrogliosis concomitante en el hipocampo, la cual involucra las capas CA1 y CA4/3 <sup>(8,5)</sup> El hipocampo es una estructura del lóbulo temporal localizada posterior a la amígdala e incluye tres regiones: giro dentado, asta de Ammon y complejo subicular; el Asta de Ammon está formado por cuatro áreas, CA1 a CA4 (en la actualidad algunos autores consideran a CA4 como parte del hilio del giro dentado. El hipocampo se encuentra estrechamente relacionado con el desarrollo de las epilepsias debido a la interconectividad neuronal entre sus estructuras, áreas neocorticales, subcorticales, límbicas, precomisurales y ganglios basales. Aún no se ha podido esclarecer si esta patología es causa o consecuencia de las crisis, aunque existen evidencias que sugieren que ésta es el resultado de la alteración del desarrollo de ésta. Se ha llegado a esta suposición basándose en la desorganización arquitectural de la capa granular en el giro dentado hallada en pacientes con crisis tempranas, y la persistencia de las células de Cajal-Retzius. Macroscópicamente se observan hipocampos adelgazado, atróficos, con su estructura apenas reconocible. Histológicamente se identifican dos formas de esta patología, la esclerosis clásica y la esclerosis total. Se clasifica histológicamente en tipo 1, tipo 2, tipo 3 y no esclerosis hipocampal. <sup>(8)</sup> La ILAE ha propuesto clasificar los patrones clásicos de esclerosis hipocampal como Tipo 1, la esclerosis hipocampal de la capa CA1 como Tipo 2, la del extremo como Tipo 4 y la gliosis hipocampal sola sin pérdida neuronal no se clasifica como un subtipo de esclerosis hipocampal. <sup>(5)</sup>

La patología dual hace referencia a la presencia de Esclerosis Hipocampal asociada a una segunda patología, ya se tumoral o displasia focal cortical tipo II, no se debe utilizar este término en caso de presentar displasia cortical focal tipo III o malformaciones leves del desarrollo cortical del lóbulo temporal. <sup>(5)</sup>

- C) Esclerosis tuberosa: El complejo de esclerosis tuberosa es un síndrome neurocutáneo que puede afectar el cerebro, la piel, los ojos, los riñones, el corazón y los pulmones. Altera la proliferación celular y la diferenciación resultando en hamartomas, formación de tumores y alteración de la migración neuronal. En la clínica los pacientes tienen convulsiones, espasmo infantil asociados a discapacidad intelectual y autismo. A pesar de que pueden existir varias lesiones tuberosas en el cerebro, es posible identificar el foco epileptógeno activo. <sup>(21)</sup>
- D) Polimicrogiria: Existen circunvoluciones de la corteza que son muy pequeñas y en gran cantidad con manifestaciones clínicas heterogéneas. La polimicrogiria puede ser focal o diseminada y puede ser causada por anomalías genéticas o lesiones como infección, hipoxia o trauma. La mielinización incompleta en los niños puede complicar su identificación. <sup>(8, 22, 23)</sup>
- E) Tumor Neuroepitelial disembrionárico: Se trata de una entidad que se origina en la corteza cerebral que generalmente se localiza en el lóbulo temporal. Se describió en 1988 por Daumas-Duport et al, como un tumor que simula un glioma y se asocia a crisis focales. Este tumor es típico de la infancia o adolescencia, aunque se han descrito casos en la adultez, así como casos de presentación familiar. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un tumor de bajo grado (grado I). <sup>(1)</sup> Clínicamente es benigno, aunque se han descrito transformaciones malignas (hacia gliomas de bajo y alto grado). Histológicamente el Tumor Neuroepitelial disembrionárico simple es un tumor mixto, glial y neuronal, localizado en la corteza, pero se extiende a la sustancia blanca. Estos elementos glioneuronales se disponen en columnas perpendiculares a la superficie cortical, formadas por axones, sobre estas columnas se aponen células redondas de aspecto oligodendroglial, acompañado de neuronas ganglionares esparcidas entre los cordones y astrocitos reactivos de morfología estrellada.. Si a este patrón histológico se le añade un contexto de displasia cortical focal o de nódulos gliales o de microhamartomas que incluyen componentes neural, astrogial y vascular, se le subclasifica en Tumor Neuroepitelial Disembrionárico complejo. <sup>(1)</sup>
- F) Ganglioglioma: Tumor de bajo grado, grado I de la OMS, aunque se han descrito casos anaplásicos (grado 3 de la OMS). Es la causa más común de epilepsia del lóbulo temporal, el cual debe distinguirse de los localizados en otras regiones a causa de sus diferencias tanto clínicas como radiológicas, clínicamente puede estar asociado a patología dual, esto se refiere a que, si clínicamente el foco epileptógeno se encuentra en el lado contralateral al tumor, puede existir

esclerosis hipocampal al mismo nivel, pero contralateral. Radiológicamente muestra focos de calcificación o cambios quísticos asociados a un polo sólido. Histológicamente es un tumor bien delimitado, separado del tejido cerebral adyacente, no encapsulado. Los vasos muestran un manguito linfoide característico. Pueden existir cuerpos de Rosenthal (como en los astrocitomas pilocíticos), pero no se observan cuerpos granulares. <sup>(1)</sup>

- G) Hamartoma hipotalámico: Son tumores benignos compuestos por tejido ectópico neuronal y glial. <sup>(24)</sup> Los pacientes pueden presentarse con crisis gelásticas, pubertad precoz y retardo mental, además de que cuenta con convulsiones farmacorresistentes. <sup>(25)</sup>
- H) Síndromes hemisféricos: Entre estos se incluyen la hemimegalencefalia (es un agrandamiento y sobre crecimiento de uno de los hemisferios) y displasia cortical hemisférica (displasia cortical difusa que afecta un hemisferio). <sup>(8, 26, 27)</sup> Estas entidades son congénitas, producen epilepsias refractarias y se manifiestan con epilepsia temprana, retraso mental, hemianopsia y hemiplejia contralateral. <sup>Y</sup> La evaluación neurológica detallada es crítica para guiar la decisión de hacer una desconexión hemisférica o una resección focal. <sup>(8)</sup>
- I) Síndrome de Sturge-Weber: Es un síndrome neurocutáneo que afecta las venas intracerebrales, los ojos y la piel. Se caracteriza por la presencia de una marca facial conocida como la Mancha en vino de oporto (nevus flameus). La mayoría de los pacientes presentan problemas neurológicos (epilepsia, hemiparesia, cefalea) y retraso del crecimiento. Es una causa frecuente de convulsiones parciales simples, seguidas de hemiparesia. Son candidatos potenciales para resecciones focales y hemisféricas, podrían requerir evaluación especializada urgente cuando las convulsiones se empiezan a edades tempranas o están asociadas con retraso del desarrollo o hemiparesia progresiva. <sup>(25, 28, 29)</sup>
- J) Síndrome de Rasmusen: Es una enfermedad inflamatoria crónica idiopática que usualmente afecta un hemisferio del cerebro, la cual se caracteriza por presentar convulsiones focales asociadas con epilepsia parcial continúa, deterioro neurológico progresivo, atrofia hemisférica e histopatología inflamatoria. Se presenta por lo general en la niñez y las recepciones parciales no son efectivas. El tratamiento se basa en hemisferectomía o desconexiones hemisféricas. La resonancia magnética seriada muestra atrofia hemisférica progresiva. <sup>(30, 31)</sup>

En otras situaciones se puede presentar la epilepsia resistente a tratamiento, dependiendo de la edad a la cual aparecen las convulsiones, algunas epilepsias con lesiones comunes tanto para adultos como niños pueden requerir evaluación en centros especializados debido a su alto riesgo de morbilidad cognitiva y de comportamiento. <sup>(25)</sup>

En 2017 se realizó un estudio en esta unidad que abarcó el periodo de 2005 a 2016 en CMN Siglo XXI Pediatría. Se incluyeron 53 paciente en el estudio, de los cuales en 71.6% de los casos se encontraron displasias corticales focales (I, II y III) con sus subtipos (a, b, c) y el grupo de encefalitis de Rasmussen representó un 24.52% con sus subgrupos correspondientes: enfermedad activa, activa/remota y remota.

De estos casos estudiados 38 pacientes presentaron Displasia cortical Focal de los cuales 20 fueron III (52%), 10 fueron tipo II (30.3%) y 8 tipo I (24%). Tres pacientes se clasificaron acorde a Robtaille para Rasmussen, encontrando enfermedad remota en 7 (53%), activa en 4 (30.7%) y enfermedad activa remota en 2 (15.3%). <sup>(30)</sup>

Este estudio concluyó que la mayoría de los casos corresponden a displasias corticales focales. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tipo de crisis y los hallazgos histopatológicos. Además de concluir la necesidad de seguimiento y recolección de pacientes futuros <sup>(30)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El 25 a 37% de los pacientes con epilepsia en la población pediátrica tienen epilepsia resistente al tratamiento. Estos pacientes son más susceptibles a deterioro cognitivo, a sufrir accidentes, lesiones y muerte súbita. De manera tal que, el 50% de los niños que cursan con epilepsia refractaria requerirán tratamiento quirúrgico. De estos pacientes pediátricos que son candidatos a cirugía, por lo general cuentan con retraso en el desarrollo o déficit progresivo en su función cognitiva, alteraciones de comportamiento y estado psiquiátrico (encefalopatía epiléptica). Siendo crucial la intervención quirúrgica temprana en esta etapa del desarrollo, para así prevenir el retraso del desarrollo con su regresión.

El examen histológico de biopsias cerebrales juega un importante rol en el pronóstico de los pacientes con epilepsia resistente a tratamiento.

## **JUSTIFICACIÓN**

La epilepsia es una enfermedad prevalente en los pacientes en edad pediátrica, la cual tiene muchas alteraciones tanto en el desarrollo cerebral como en el desarrollo psicosocial de los pacientes

El presente estudio dará seguimiento al estudio de esta entidad, incrementando la población estudiada con este padecimiento y con lo cual podremos aportar información y mayor conocimiento de los hallazgos histopatológicos encontrados en epilepsia refractaria a tratamiento en la población pediátrica mexicana, población en la que hay pocos estudios realizados.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son los Hallazgos histopatológicos de piezas quirúrgicas con diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento en niños de la UMAE de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI en el periodo de 2017 a 2020?

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Describir los Hallazgos histopatológicos de piezas quirúrgicas con diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento en niños de la UMAE de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI en el periodo de 2017 a 2020

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir los hallazgos demográficos en los pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento.
- Clasificar los hallazgos histopatológicos de las biopsias y/o piezas quirúrgicas de acuerdo con los criterios de ILAE.
- Referir clínicamente el tiempo transcurrido del diagnóstico al evento quirúrgico, tipo de epilepsia.-

## **MATERIALES Y MÉTODO.**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio transversal, observacional, y descriptivo que dará continuidad al trabajo de investigación titulado “Hallazgos histopatológicos en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia en un hospital de referencia nacional”, Llevado a cabo en el periodo de 2005 a 2016. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **POBLACION DE ESTUDIO.**

La población de referencia está constituida por niños y niñas menores de 17 años, derechohabientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, a quienes se hayan sometido a biopsia y/o resección quirúrgica, con diagnóstico clínico de epilepsia resistente a tratamiento. durante el periodo de 2017 a 2020.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN: INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

- CRITERIOS DE SELECCIÓN:
  - Criterios de Inclusión

1. Pacientes con solicitud de estudio patológico en biopsia y/o pieza quirúrgica con diagnóstico clínico de epilepsia resistente a tratamiento.
  2. Pacientes que cuenten con laminillas o en su defecto con bloques de parafina para realizar nuevos cortes y reclasificación.
  3. Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.
- Criterios de eliminación
    1. Laminillas con daño tisular que no permita una adecuada interpretación.

Previa autorización del Comité de Ética e Investigación del protocolo titulado **“Hallazgos histopatológicos de piezas quirúrgicas con diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento en pacientes pediátricos”**. Se realizó la revisión de los reportes de patología de biopsias o piezas quirúrgicas recibidas con el diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento durante el periodo comprendido de 2017 a 2021. Se analizaron los expedientes e identificaron datos demográficos generales como: número de identificador, sexo, edad, fecha de nacimiento, duración de la epilepsia, localización de la lesión, así como las características de la epilepsia (tiempo y tipo). Se revisaron las laminillas por un patólogo experto (Dra. Siordia), junto con la tesista (Dra. Mirafuentes). Se reclasificaron los casos de displasia cortical de acuerdo con ILAE (liga internacional contra la epilepsia, 2017), así como otras categorías:

EH = Esclerosis hipocampal

ET = Esclerosis tuberosa

HAM = Hamartoma hipotalámico

HEM = Síndromes hemisféricos

SW = Síndrome de Sturge -Weber

RAS = Síndrome de Rasmussen

NEO = Neoplásico

O = Otros

Toda la información fue recabada en un programa de Excel y posteriormente se realizó el análisis estadístico.

**VARIABLES:**

<b>Definición de variables que se utilizarán en el estudio</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>
<b>Sexo</b>	Categoría de un individuo basada en las características fenotípicas de que lo distinguen en mujer u hombre.	Género que se encuentra consignado en el expediente.	Cualitativa nominal	1. Hombre 2. Mujer
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Se obtendrá esta información de la ficha de identificación del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años
<b>Duración de la epilepsia</b>	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el evento quirúrgico.	Se obtendrá esta información del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años
<b>Localización de la lesión</b>	Localización anatómica del foco con alteraciones asociadas a las crisis convulsivas	Se obtendrá esta información del expediente clínico	Cuantitativa nominal	1. Frontal 2. Parietal 3. Temporal 4. Occipital 5. Hipocampal 6. Línea media 7. Mixto

**VARIABLES:**

**Definición de variables que se utilizarán en el estudio**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>
<b>Tipo de eventos epilépticos de acuerdo con el tipo de inicio del evento convulsivo, así como su subtipo</b>	La Clasificación de los tipos y subtipos de crisis convulsivas de acuerdo con la ILAE en 2017	Se obtendrá esta información del expediente clínico y se reclasificará de acuerdo a la clasificación de ILAE 2017.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Focal sin alteración del nivel de conciencia e inicio motor</li> <li>2. Focal sin alteración del nivel de conciencia e inicio no motor</li> <li>3. Focal con alteración del nivel de conciencia e inicio motor</li> <li>4. Focal con alteración del nivel de conciencia e inicio no motor</li> <li>5. Focal a bilateral tónica-clónica</li> <li>6. Generalizado con inicio motor tónica-clónica</li> <li>7. Generalizado con inicio motor no tónica-clónica</li> <li>8. Generalizado con inicio no motor</li> <li>9. Inicio desconocido motor tónica-clónica</li> <li>10. Inicio desconocido motor no tónica clónica</li> <li>11. Inicio desconocido no motor</li> <li>12. No clasificada</li> </ol>
<b>Hallazgos histopatológicos en pacientes con epilepsia resistente a tratamiento</b>	Convulsiones no controladas después de 2 medicamentos antiepilépticos, o fallo en el control de convulsiones, pudiendo presentar crisis dentro del 1er año o periodo menor a 3 veces el intervalo interconvulsiones	Se revisarán y reclasificarán histopatologicamente.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Displasia Cortical</li> <li>2. Esclerosis hipocampal</li> <li>3. Esclerosis tuberosa</li> <li>4. Hamartoma hipotalámico</li> <li>5. Sx hemisféricos</li> <li>6. Sx de Sturge -Weber</li> <li>7. Síndrome de Rasmussen</li> <li>8. Neoplásico</li> <li>9. Otros</li> </ol>

## **FACTIBILIDAD, RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS**

Para el desarrollo de la investigación planteada se involucrará el investigador principal quien es medico residente de la subespecialidad en patología pediátrica, el asesor de tesis quien funge como jefe del departamento de anatomía patológica y personal adscrito al mismo como son una secretaria y tres histotecnólogos.

La evaluación de las laminillas se llevará a cabo en el Departamento de anatomía Patológica, la evaluación se realizará con un microscopio de luz convencional

Se utilizará material de papelería y equipo de cómputo con paquetería de Microsoft office además de conexión a internet, para la captura de datos y búsqueda en línea de estudios previos en revistas indexadas

El presente estudio no implico modificación alguna en la operación habitual del departamento de anatomía patológica. No se requirió de financiamiento, dado que el hospital cuenta con infraestructura, material y recurso técnico suficientes para la elaboración de este proyecto de tesis.

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un Hospital de tercer nivel de atención que cuenta con el servicio de Anatomía Patológica en el que se reciben biopsias de pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento

### **VALIDACIÓN DE DATOS:**

Se utilizará estadística descriptiva:

Las variables cualitativas se expresarán mediante frecuencias absolutas y relativas (proporciones y porcentajes) y las variables cuantitativas mediante los estadísticos de centralización y de dispersión de acuerdo con la distribución de la población.

### **ASPECTOS ÉTICOS:**

De acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se consideró dentro de la categoría I, Investigación sin riesgo: "Son estudios que empujan técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes

clínicos y otros, en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta “.

El presente estudio se conducirá de acuerdo con los estándares de comportamiento ético y científico aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud y el Reglamento en Materia de Investigación para la Salud de México, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la Organización Mundial de la Salud, así como la Declaración de Helsinki

Con base a la guía de ConBioetica 2018 en su apartado numero 14 que aborda las consideraciones éticas para el uso de material biológico en investigaciones, se expone que del presente estudio los niños no recibirán un beneficio directo, sin embargo, el conocimiento generado ayudara a caracterizar las lesiones asociadas a epilepsia para conocer mejor su comportamiento biológico, lo cual resultara en un beneficio para la población pediátrica mexicana.

En cada uno de los expedientes existe una hoja de consentimiento informado de obtención u procesamiento de la muestra biológica obtenida para estudio histopatológico, normado por el Instituto Mexicano del Seguro Social. Los datos de los participantes del estudio se encuentran en una base de datos bajo resguardo del jefe del departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el investigados principal fue el único que conoció dicha información de cada uno de los casos, la cual fue resguardada durante todo el estudio, así como para estudios y/o protocolos en el futuro.

Las muestras obtenidas a partir del Departamento de Anatomía Patológica del mismo hospital se encuentran archivadas y clasificadas de acuerdo con un código alfanumérico, dicho código identifica a cada muestra, las cuales se encuentran bajo el resguardo de el servicio de patología, almacenadas en una memoria USB durante un periodo de 3 años. Las laminillas que se evaluarán serán marcadas de acuerdo a dicho código

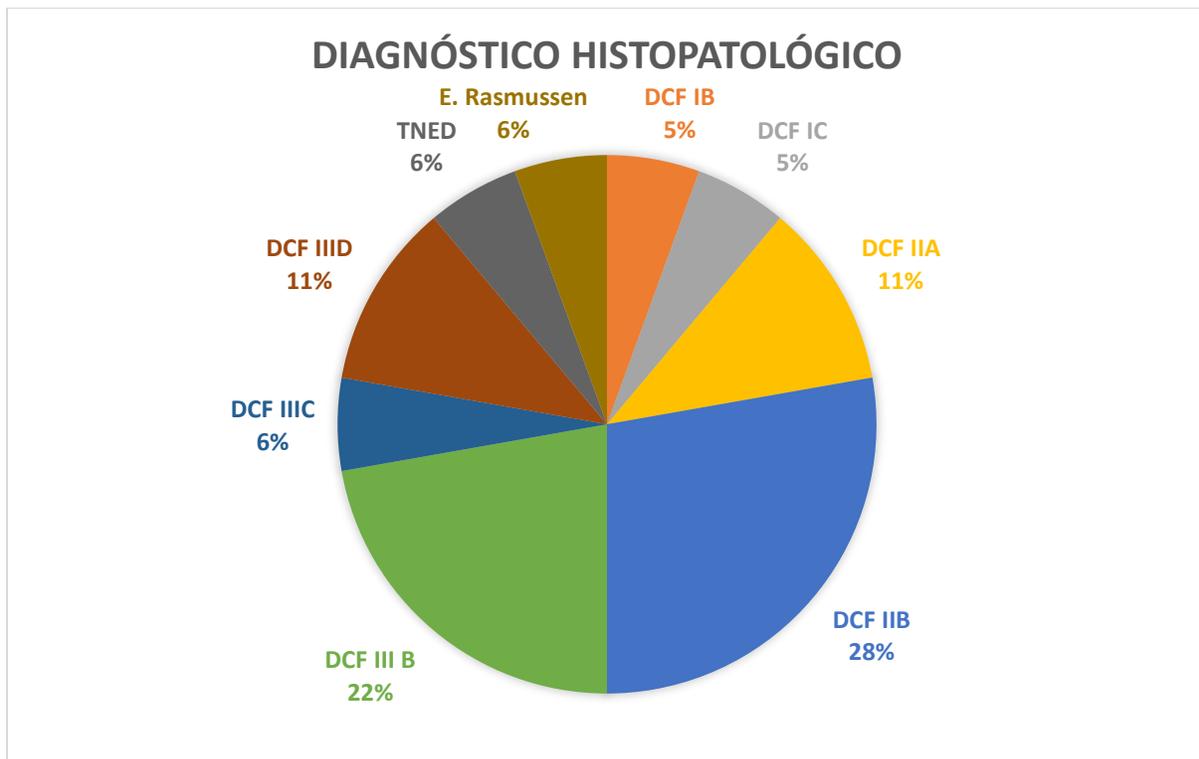
## RESULTADOS

Se revisaron todos casos de piezas quirúrgicas de pacientes sometidos a cirugía de por epilepsia refractaria al tratamiento realizadas en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, a los cuales se les haya tomado biopsia de cerebro durante el periodo de enero del 2017 a junio del 2021, con diagnóstico clínico de epilepsia resistente al tratamiento

Se identificaron 18 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. De estos casos el 13 (66.6%) fueron hombres 6 (33.3%) mujeres. La media de edad fue de 10 años. La mediana de edad fue de 12 años (rango 2 -15 años)].

Respecto al tipo de inicio de la crisis epiléptica, se identificaron 8 casos (50%) de inicio focal y 8 casos (50%) de inicio generalizado. De las de inicio focal 5 casos (27%) se presentaron sin alteración del estado de consciencia, 2 casos (27%) con alteración del estado de consciencia, y en las dos restantes no fue referida esta característica

Las crisis de tipo motor fueron las más frecuentes tanto para las de inicio focal como para las de inicio generalizado, siendo de ese tipo en 16 de los 18 casos (88%). El sitio más frecuente de lesión fue el lóbulo temporal con 8 casos (44%), seguida de la localización frontal con 4 casos (22%), hemisférica en 4 casos (22%) y parietal en 2 (11%). Fue más frecuente la afectación en hemisferio izquierdo con 9 casos (50%),



## CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Del total de casos se identificaron 2/18 casos (11%) pertenecientes al grupo I; 1 caso correspondió a DCF IB, caracterizada por presentar delaminación tangencial y 1 caso con DCF IC. Este caso se encontró asociado además a polimicrogiria y áreas extensas de calcificación que se encontraron limitadas a la corteza cerebral. (Figura 1) Del tipo IA no se identificó ningún caso.

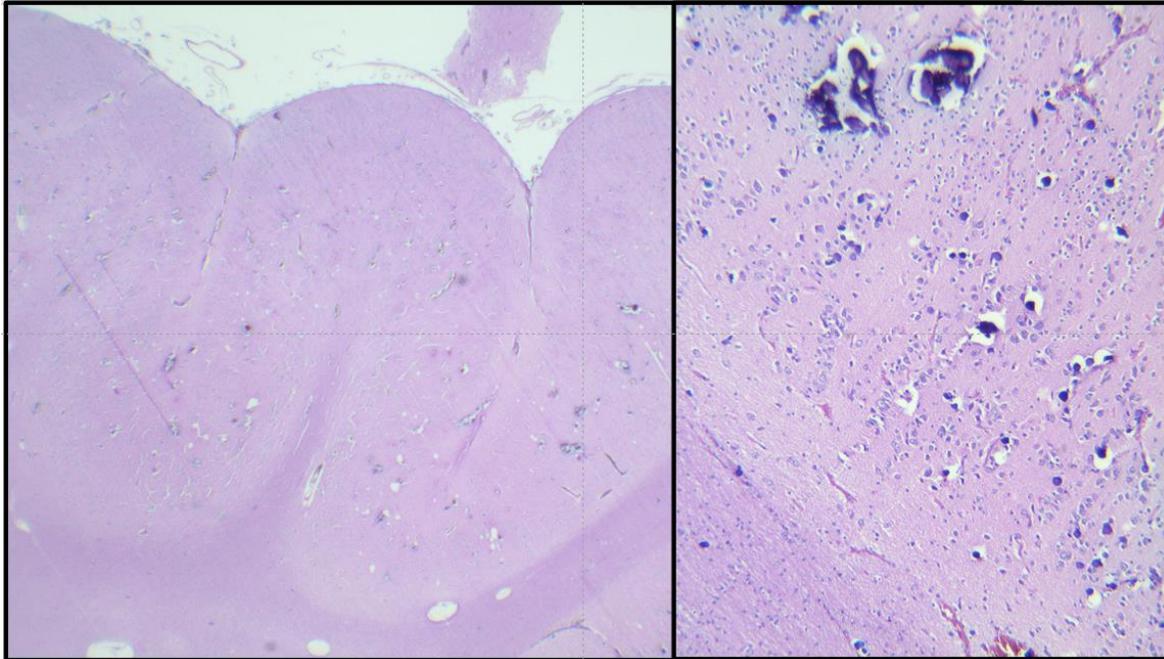


Figura 2. DCF IC. Masculino de 12 años con crisis motoras de inicio focal. A) HE muestra corteza anormal que muestra plegamiento excesivo (polimicrogiria) con áreas fusionadas se muestra disminución de la sustancia blanca con áreas focales de calcificación. B) Corteza cerebral en la que se observa dislaminación radial de neuronas y áreas de calcificación distrófica que se encuentran limitadas a la corteza cerebral. 10 x.

En el grupo II, se encontraron 7/18 casos (38%). 2 de tipo IIA y 5 casos fueron del tipo IIB, estos presentaban las características típicas de este tipo de DCF, presencia de neuronas dismórficas morfológicamente de tamaño anormal, característicamente con marginación de la sustancia de Nissl y células balonzadas. En los casos 10 y 15, ambos pacientes de 15 años con crisis motoras de inicio generalizado además encontraron nódulos de neuronas desorganizadas dispuestas de manera aleatoria (figura 2).

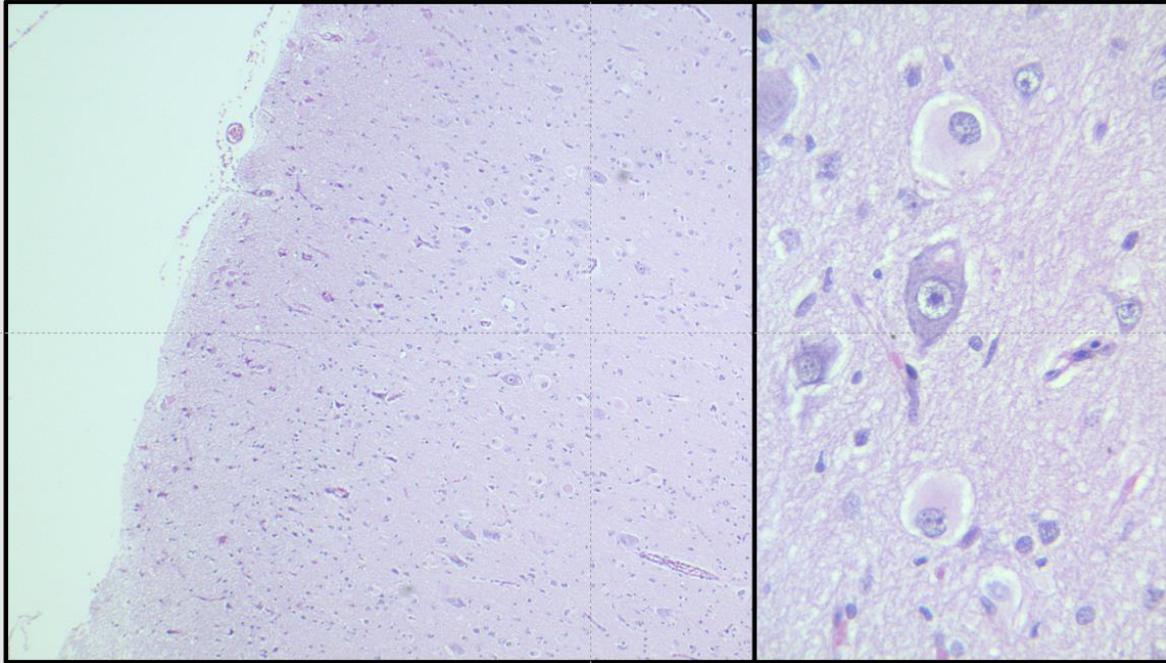


Figura 2. DCF IIB (caso 7) HE muestra corteza anormal con neuronas dismórficas dispuestas de manera radial. Acercamiento muestra neuronas dismórficas (centro) , con marginación de la sustancia de Nissl junto con dos neuronas balonizadas

Del grupo de DCF tipo III, caracterizado por estar asociada a otra lesión principal. Se identificaron un total de 7/18 casos (38%), que quedaron distribuidos de la siguiente manera:

- DCF IIB. Se recolectaron cuatro casos. Este tipo de displasia cortical se caracteriza por estar en combinación con un tumor asociado a epilepsia. Uno de los casos fue asociado a un tumor glioneuronal papilar (caso 5). En los otros tres casos, la combinación fue con un tumor neuroepitelial disembrionario. En el caso 12, correspondiente a masculino de 10 años con epilepsia de 1 años de evolución que presentó crisis de inicio generalizado. Se identificaron áreas con las características clásicas del TNED con algunos focos de mayor celularidad, con pleomorfismo leve a moderado en las que incluso se observaron inclusiones nucleares, sin embargo, no se encontró alguna otra característica que sugiriera una neoplasia de mayor grado (figura 3).

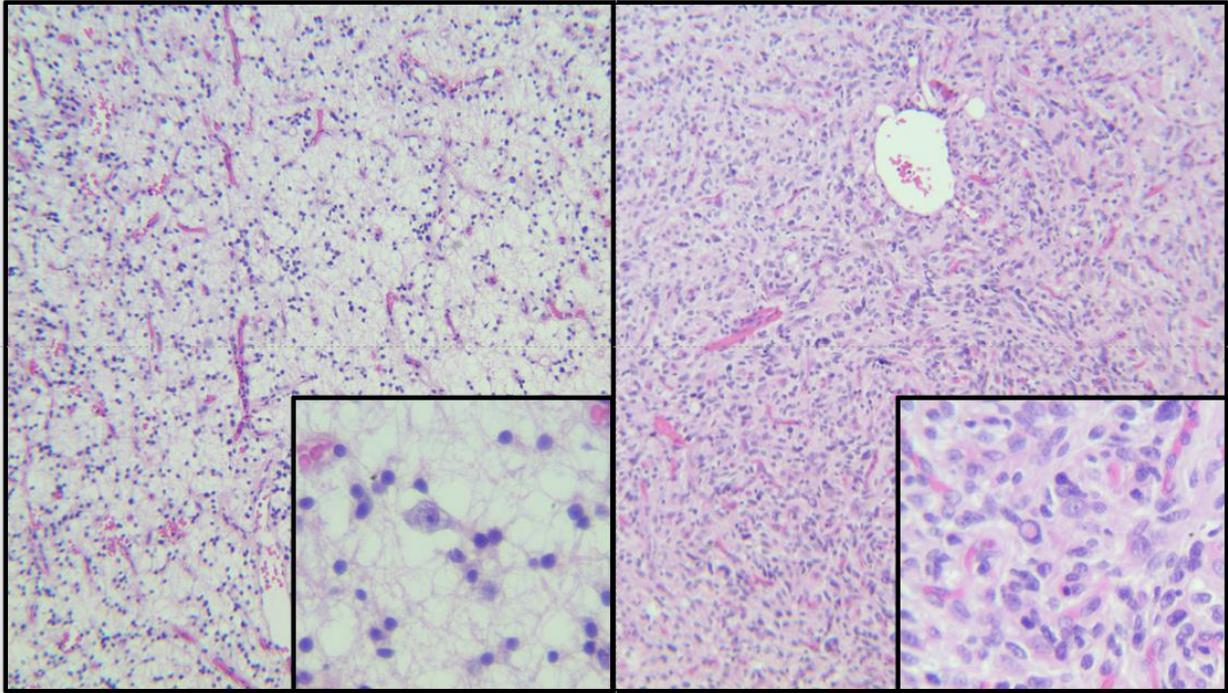


Figura 3. Caso 12. Se muestran las características típicas del TNET con estroma laxo rico en mucina y células similares a oligodendrocitos . Acercamiento en el que se observa neuronas flotantes rodeadas de células monótonas similares a oligodendrocitos. B, se muestran áreas solidas de mayor pleomorfismo con inclusiones nucleares (acercamiento)

- DCF IIIC. se identificó un caso. En este subtipo la displasia cortical se combina con una malformación vascular. En el caso identificado mostró malformación mixta de predominio venoso (figura 4), además de áreas de hemorragia antigua y reciente, y se asoció con displasia cortical con escasas neuronas de aspecto dismórfico.

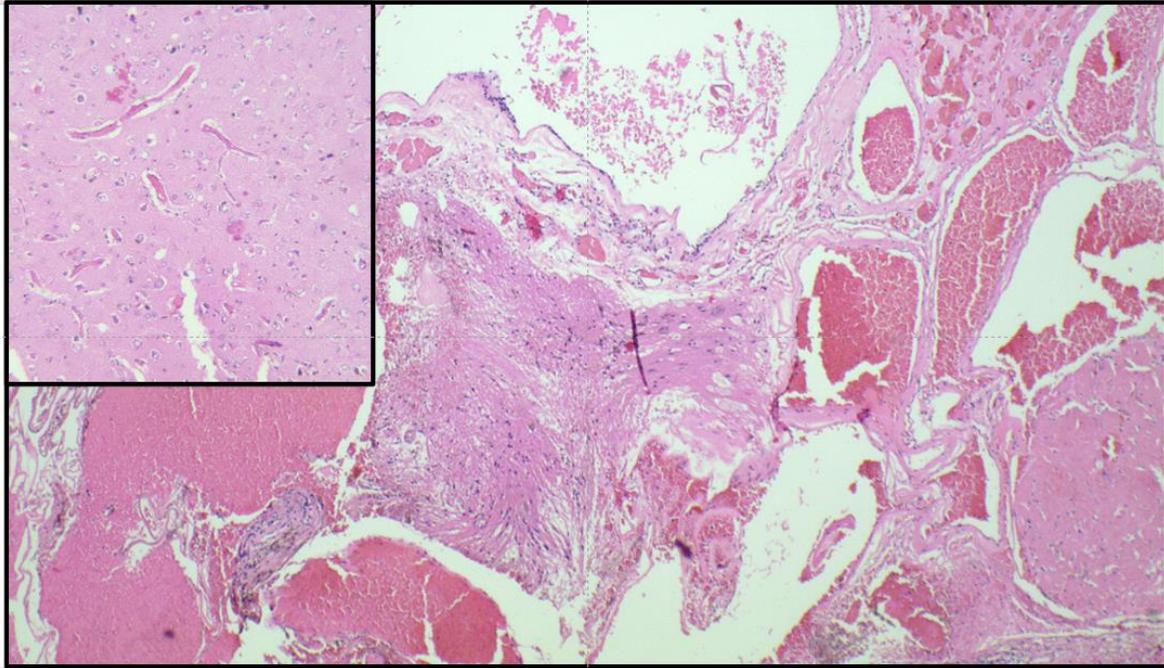


Figura 4. Masculino de 12 años con crisis motoras de inicio generalizado (caso 14). HE muestra malformación vascular predominantemente venosa con vasos de paredes delgadas, congestivos, en la porción central de la imagen se muestra parénquima atrapado con gliosis. En el acercamiento se muestra corteza adyacente a la lesión en la que se observa displasia y vasos congestivos.

- DCF IIID 2 casos Estos dos casos se encontraron en combinación con encefalitis de Rasmussen, En el caso 3 se identificaba atrofia de la corteza con degeneración micro quístico, acompañado de infiltrado inflamatorio conformado por macrófagos espumosos dispuestos en patrón difuso y perivascular, cambios que corresponden a una fase tardía de la enfermedad. Había áreas de la corteza en donde solo se identificaba la capa molecular. en la sustancia blanca se identificaba gliosis. En las de displasia se identificó dislaminación tangencial, las neuronas aumentadas de tamaño, ovoides, con escasa a moderada cantidad de citoplasma y núcleos aumentados de tamaño, redondos de cromatina abierta con nucleolos evidentes. En el caso 16 se encontró distorsión de la arquitectura, con disminución de la densidad neuronal, acompañado de gliosis, y activación de la microglía además de infiltrado linfocitario multifocal con formación de manguitos perivasculares, edema y formación de pequeñas cavitaciones

Solo se encontraron dos casos (22%) en los que no hubo asociación de la lesión con algún tipo de DCF. Uno de ellos correspondiente a un tumor neuroepitelial

disembrioplásico (caso 9) y el otro a un paciente con diagnóstico de encefalitis de Rasmussen (caso 18).

**Tabla 1. Características de la población**

No	Año	Sexo	Edad	Tiempo de evolución	Localización de la lesión	Tipo de crisis	Hallazgos histopatológicos	Hallazgos asociados
1	2017	M	6a	1 a	Temporal izquierdo	Generalizada motora	DCF IIA	
2	2017	M	6a	2a	Parietal izquierdo	Focal motora	DCF IIB	
3	2017	F	14 a	1a	Hemisferio derecho	<i>Generalizada motora</i>	Encefalitis Rasmussen DCF IIID	
4	2017	F	12 a	5a	Temporal	Focal motora sin pérdida del estado de alerta	DCF IIA	
5	2018	M	8a	8 m	Temporal derecho	<i>Generalizada motora</i>	T. glioneuronal papilar y DCF IIIB	
6	2018	M	12	10 a	Temporal y occipital	Focal motora con alteración del estado de consciencia	DCF IC	Polimicrogiria y ectopia de sustancia gris. Calcificaciones en banda.
7	2018	F	12 a	9 a	Temporal y parietal	Focal motora y sensitiva	DCF IIB	
8	2018	F	15 a		Temporal	<i>Generalizada motora</i>	TNED DCF IIIB	
9	2018	F	2a	1a	Lesión parietal derecha	Focal motora sin pérdida del estado de alerta	TNED	
10	2019	M	2a	1ª10m	Hemisferio izquierdo	generalizado motora	DCF IIB	Heterotópia,

**Tabla 1. Continuación**

No	Año	S e x o	Ed ad	Evolu ción	Localizaci ón de la lesión	Tipo de crisis	Hallazgos histopatológic os	Hallazgos asociados
11	2019	F	14 a	5 a	Frontal izquierda	Focal con perdida del estado de alerta	DCF II B	
12	2019	M	10 a	3 a	Temporal izquierdo	generalizado no motora	TNED, DCF IIIB	Áreas parecidas a astrocitoma difuso
13	2019	M	9a	1 a	Frontal izquierdo	Generalizada motora	TNED IIIB	
14	2019	M	12 a	8 m	Frontal izquierdo	Inicio generalizado motora	DCF IIIC Malformación vascular mixta	Malformación vascular mixta de predominio venoso y arterial lesión. Hemorragia antigua y reciente
15	2020	M	15	9 m	Temporal derecho	Generalizada motora	DCF II B	Nódulo periventricular temporal derecha compatible con heterotopía neuronal
16	2021	M	7a	1 a	Hemisferio izquierdo	Focal motora sin alteración del estado de consciencia	DCF IIID	
17	2021	M	12 a	7 a	Frontal derecho	Focal motora sin alteración del estado de consciencia	DCF IB	
18	2021	M	13 a	11 m	Hemisferio izquierdo	Focal motora sin alteración del estado de consciencia	Encefalitis de Rasmussen	

## DISCUSIÓN

La epilepsia comprende un grupo heterogéneo de patologías que comparten manifestaciones electro-clínicas comunes, así como su respuesta a fármacos antiepilépticos. <sup>(5)</sup>

La incidencia de epilepsia en niños es de 500 casos por millón de habitantes al año, de los cuales el 25.4% llegan a ser refractarios. De 127 casos por millón de habitantes al año, cerca de la mitad de estos necesitará evaluación prequirúrgica y 21 niños por millón de habitantes al año necesitarán ser sometidos a una cirugía de la epilepsia, lo cual supera por lejos a las cirugías de tumores intracraneales en niños 6 niños por millón de habitantes al año. <sup>(29)</sup>

El origen de la epilepsia es muy variado, se ha propuesto que esto se debe a los factores genéticos y epigenéticos, implicados en el desarrollo de la corteza cerebral, por lo que se producen defectos en la organización de la arquitectura neuronal, afectando su maduración. Siendo sólo una pequeña proporción las causas genéticas, otras causas de epilepsia pueden ser enfermedades cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos, tumores y malformaciones vasculares. <sup>(1)</sup> Las causas de epilepsia que sean posiblemente las más importantes son las anomalías congénitas de maduración, alteraciones gliales o neuronales especialmente relacionadas con problemas de displasia o heterotopia neuronal.

En relación con la distribución por género la mayor proporción se describe en el sexo masculino concordando nuestro estudio con los hallazgos descritos en la literatura en el estudio de Ortiz y cols. <sup>(31)</sup> que reporta 66% de frecuencia en varones.

El inicio de la crisis epiléptica en la edad pediátrica se ha descrito más frecuentemente de inicio focal, como se muestra en el estudio de Freitag y cols. Que fue evidente en 39 % de los casos evaluados. <sup>(32)</sup> Datos que difieren con lo encontrado en este estudio En donde la distribución fue la misma para el inicio focal y generalizado (50% cada uno).

En los niños se ha reportado al lóbulo temporal como la localización más frecuente en casos de epilepsia refractaria a tratamiento, como lo describen Consalvo y cols. <sup>(33)</sup> Que reportaron una frecuencia de 77% de casos con esta localización. Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado en este estudio, el lóbulo temporal fue el más frecuentemente afectado con 8 de 18 casos (44%).

La DCF pertenece al grupo de malformaciones estructurales del SNC en el grupo de desórdenes de la migración, se encontró hasta en un 88% de los casos, ya sea de manera aislada o asociado a otra lesión principal. Esto concuerda con lo descrito previamente en la literatura como se reporta en el estudio de Cross y cols. <sup>(14)</sup>

En los casos encontrados de tumor neuroepitelial disembrionario asociados a DCF. Algunos autores se han propuesto si esta patología realmente se trata de una lesión neoplásica, o pertenece al espectro de las displasias corticales.<sup>1</sup>

En el estudio realizado previamente en esta unidad se evaluó un periodo de 11 años (2005 a 2016) se encontraron 73 pacientes que se sometieron a cirugía, donde en 12 pacientes las cirugías realizadas incluyeron, de estimulador del nervio vago, callosotomía y en 53 casos (61%) se realizó estudio neuropatológico. En este estudio el tipo de displasia más frecuentemente encontrado fue la IIIB con 14 de 53 casos, que representaron el 36.8% del total de casos evaluados. Seguido en frecuencia de la IIB con 7 casos (18%), IIIC 5 casos (13%), IC, IIIA, IB y IC con un caso cada uno (3%). De las displasias aisladas, la más frecuentemente encontrada fue la tipo II, con 30% clasificado únicamente como tipo II y 21% como IIB.<sup>(30)</sup> Estos difieren de los resultados encontrados en este estudio, en donde la tipo IIB fue la que se identificó de manera más frecuente.

Otros hallazgos encontrados en nuestro estudio de las piezas evaluadas fue la polimicrogiria y la heterotopia. La polimicrogiria se han encontrado asociado en diversos factores de riesgo, entre estos; infecciones intrauterinas (TORCH), isquemia intrauterina, enfermedades metabólicas (Sx Zellweger) e historia familiar. En nuestra revisión de este estudio no se contó con la información para poder identificar algún factor de riesgo asociado.

La heterotopia se refiere a lesiones mal formativas en las que grupos de células neuronales citológicamente normales no alcanzan su destino hacia la corteza, frecuentemente se asocia a otras malformaciones del sistema nervioso. Es difícil evaluar el impacto de las heterotopia ya que frecuentemente están asociadas con otras malformaciones.

No se encontró ningún caso asociado a esclerosis hipocámpal, que es una de las lesiones que más frecuentemente se encuentran asociadas a epilepsia refractaria a tratamiento, principalmente en la edad adulta, como se muestra en el estudio de Blumcke y cols. en donde represento el 36 %de un total de 9523 casos evaluados.<sup>(29)</sup> En la edad pediátrica es la DCF el hallazgo más frecuentemente identificado.

## **Conclusiones**

En este estudio se muestran los resultados histopatológicos de las piezas quirúrgicas de 18 pacientes que fueron sometidos a cirugía debido a epilepsia de difícil control. Se describieron las características de las lesiones asociadas a este tipo de epilepsia, mostrando las anomalías arquitecturales de diversa etiología que se encontraron en las piezas quirúrgicas evaluadas.

Es el sexo masculino más frecuentemente afectado así el lóbulo temporal hallazgo previamente descrito y observado en nuestro estudio

En la mayor parte de los casos evaluados se encontró algún tipo de displasia cortical focal 16 de 18 casos (88%). De estas, lo más frecuente fue la presentación aislada, con la displasia cortical focal II B siendo la más frecuente (28%).

Los hallazgos histopatológicos de pacientes intervenidos quirúrgicamente por epilepsia de difícil control en nuestro hospital corresponden en su mayor parte con presentación de manera aislada y en asociación a neoplasias o malformaciones en 38%

Los resultados de este estudio complementan el estudio previo que se había realizado Al incrementar el número de casos estudiados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. José IL, Iñigo PG; Patología quirúrgica de la epilepsia; Rev Neurol 2010; 50: 616-22
2. María del Rosario CC, Jorge G, Elías Sergio PS, José LS, Miguel FM, Neil A; Factores asociados a epilepsia en niños en México un estudio caso control, boletín médico del hospital infantil de México; Bol Mes Hospital Infant Mex. 2017;74(5):334-340.
3. World Health Organización (WHO). Epilepsy: epidemiology, aetiology and prognosis. 2012; Fact sheet No. 999, Geneva, Switzerland.
4. Omar HV, Andrea TR; Agnès F; Neuroinflamación y epilepsia; Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 19(1):24-31, 2016.
5. Pearce K., Dixon L., D'Arco, F., Pujar, S., Das K., Tahir, Z., et al (2020). Epilepsy surgery in children: what the radiologist needs to know. *Neuroradiology*, 62(9), 1061–1078.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al ; Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento – Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE; *Epilepsia*, 58(4):522–530, 2017
7. Manuel C, Loro R, Francisca S; Consideraciones quirúrgicas propias de la epilepsia en niños comentarios sobre Perú, Artículo de revisión; 130 Rev Neuropsiquiatr 78 (3), 2015.
8. Jerez Magaña AA & Lara Girón JC. Clínicas de Neurociencias: Apuntes de Epilepsia en la infancia y adolescencia. 1ª Ed, Humana Editores, Guatemala. 2016; pp 185-212
10. Shurtleff H. A., Barry D., Firman T., Warner M. H., Aguilar-Estrada, R. L., Saneto, R. P., et al (2015). Impact of epilepsy surgery on development of preschool children: identification of a cohort likely to benefit from early intervention. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(4):383-392.
11. Fabelo Roche J, Iglesias More S, Louro Bernal I. Afrontamiento familiar a la epilepsia. *Rev Cubana Salud Pública* 2013; 39:450-6y61.
12. Tanriverdi T, Poulin N, Olivier A. Life 12 years after temporal lobe epilepsy surgery: A long-term, prospective clinical study. *Seizure* 2008; 17:339-49.

13. Hoon K. S., Junjeong C., (2019). Pathological Classification of Focal Cortical Dysplasia (FCD) : Personal Comments for Well Understanding FCD Classification. J Korean Neurosurg Soc. 2019;62 (3): 288-295.
14. Cross, J. H., Jayaka, P., Nordli D., Delalande O., Duchowny M., Wieser H. G., et al. International League against Epilepsy, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery, & Commissions of Neurosurgery and Paediatrics (2006). Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, 47(6), 952–959.
15. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2014; 55:507- 18
16. Sillanpää M, Schmidt D. Natural History of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006; 129:617-24.
17. Berg A. T., Mathern G. W., Bronen R. A., Fulbright R. K., DiMario F., Testa, F. M., et al. (2009). Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 10), 2785–2797.
18. Squier W, Jansen A. Polymicrogyria: pathology, fetal origins and mechanisms. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Jul 22;2:80
19. Squier W, Jansen A. Polymicrogyria: pathology, fetal origins and mechanisms. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Jul 22;2:80.
20. Jiménez A, Haro AM, Miranda MC, Sanz M, Aguado A. Formas de presentación clínica del hamartoma hipotalámico. *An Pediatr* 2015;83:60-2
21. Wu J., Gao M., Shen J. X., Qiu S. F., & Kerrigan, J. F. (2015). Mechanisms of intrinsic epileptogenesis in human gelastic seizures with hypothalamic hamartoma. *CNS neuroscience & therapeutics*, 21(2), 104–111.
22. Bulteau C., Otsuki T., & Delalande, O. (2013). Epilepsy surgery for hemispheric syndromes in infants: hemimegalencephaly and hemispheric cortical dysplasia. *Brain & development*, 35(8), 742–747.
23. Colombo, N., Salamon, N., Raybaud, C., Ozkara, C., & Barkovich, A. J. (2009). Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 11(3), 194–205
24. Reith, W., Yilmaz, U., & Zimmer, A. (2013). Sturge-Weber-Syndrom [Sturge-Weber syndrome]. *Der Radiologe*, 53(12), 1099–1103

25. Rastogi S, Lee C, Salamon N. Neuroimaging in pediatric epilepsy: a multimodality approach. *Radiographics*. 2008 Jul-Aug;28(4):1079-95.
26. Chen, L., Feng, P., & Zhou, D. (2012). Case reports of Rasmussen's syndrome and literature review. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 24(3), 367–371.
27. Harvey A. S., Cross J. H., Shinnar S., Mathern G. W., & ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce (2008). Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, 49(1), 146–155.
28. Elsharkawy, A. E., Alabbasi, A. H., Pannek, H., Oppel, F., Schulz, R., Hoppe, M., et al. (2009). Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *Journal of neurosurgery*, 110(6), 1135–1146.
29. Blumcke I., Spreafico R., Haaker G., Coras R., Kobow K., Bien C. G., et al. EEBB Consortium (2017). Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *The New England journal of medicine*, 377(17), 1648–165630.
30. Haro Macias, A. M. (2017) Hallazgos histopatológicos en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de epilepsia en un hospital de referencia nacional (tesis para obtener el título de Especialista en Medicina). Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX.
31. Xilma R. Ortiz- Gonzalez, Annapurna Poduri. Focal cortical Dysplasia is more common in boys than in girls. *Epilepsy*. April 2013 volume 27. Issue 1. Pages 121-123
32. Freitag, C. M., May, T. W., Pfäfflin, M., König, S., & Rating, D. (2001). *Incidence of Epilepsies and Epileptic Syndromes in Children and Adolescents: A Population-Based Prospective Study in Germany*. *Epilepsia*, 42(8), 979–985.
32. Hussein A. F., Kumar N. A., Gomes C., AlZubaidi A. K., Habas, Q. A., Santamaria-Granados, L. et al. (2018). *Focal and non-Focal Epilepsy Localisation: A Review*. *IEEE Access*, 1–1.
33. [Consalvo D.](#), [Silvia A.](#), [Giagante, B.](#), (2001). Magnetic resonance and clinical and electroencephalographical localization in focal epilepsy *Medicina (B.Aires)* 61(1): 53-6.