



Tratamiento integral de los epileptomas y tumores asociados a epilepsia a largo plazo

Integral treatment of epileptomas and long term epilepsy associated tumors

Enrique de Font-Réaulx Rojas,* Javier Terrazo Lluch,* Paul Shkurovich Bialik,*
Miguel Ángel Collado Corona,* Ernesto Ramírez Navarrete,* Adalberto González Astiazarán*

Citar como: De Font-Réaulx RE, Terrazo LJ, Shkurovich BP, Collado CMÁ, Ramírez NE, González AA. Tratamiento integral de los epileptomas y tumores asociados a epilepsia a largo plazo. An Med ABC. 2022; 67 (1): 29-33. <https://dx.doi.org/10.35366/104365>

RESUMEN

Prácticamente cualquier neoplasia intra- o extraaxial puede causar epilepsia en el humano, independientemente de su estirpe histológica. El término epileptoma es usado conceptualmente para definir aquéllos tumores que requieren una estrategia neuroquirúrgica más amplia, que abarca un abordaje oncológico en conjunto con técnicas especializadas de cirugía de epilepsia, para obtener idealmente una resección completa del tumor y la libertad de crisis a largo plazo para el paciente, poniendo énfasis en obtener una supervivencia sin epilepsia y no sólo un control tumoral. Existen varios tipos histológicos y localizaciones de los epileptomas y un conocido subgrupo altamente epileptogénico son los tumores asociados a epilepsia a largo plazo. Dependiendo de cada caso en particular, debe decidirse qué estudios preoperatorios deben realizarse, considerando en algunos casos técnicas neurofisiológicas avanzadas como la colocación de electrodos por estereoelectroencefalografía y/o subdurales para realizar un monitoreo prolongado que arroje suficientes datos para hacer la más adecuada planeación con convergencia de conceptos de neurooncología y de cirugía de epilepsia.

Palabras clave: Epilepsia, epileptoma, tumores asociados a epilepsia a largo plazo, neurooncología.

Nivel de evidencia: III

ABSTRACT

Virtually any intra or extra axial neoplasm can cause epilepsy in humans, regardless of its histological lineage. The term epileptoma is used conceptually to define those tumors that require a broader neurosurgical strategy, which encompasses an oncological approach in conjunction with specialized epilepsy surgery techniques, to ideally obtain a complete tumor resection and long-term seizures freedom for the patient, emphasizing a survival without epilepsy and not just tumor control. There are several histological types and locations of epileptomas and a known highly epileptogenic subgroup are the long-term epilepsy associated tumors. Depending on each particular case, it should be decided which preoperative studies should be performed, considering in some cases advanced neurophysiological techniques such as the placement of electrodes by stereoelectroencephalography and/or subdural electrodes to perform a long-term monitoring that yields enough data to make the most appropriate neuro-oncological and epilepsy surgery planning.

Keywords: Epilepsy, epileptoma, long term epilepsy associated tumors, neuro-oncology.

Level of evidence: III

* Clínica de Epilepsia, Centro Neurológico, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: 18/08/2020. Aceptado: 17/11/2020.

Correspondencia:

Enrique de Font-Réaulx Rojas

E-mail: defontreaulx@hotmail.com



Abreviaturas:

- DNT = Tumores neuroepiteliales disembrionarios.
CoG = Electrocorticografía.
GG = Gangliogliomas.
ILAE = Liga internacional contra la epilepsia.
LEAT = *Long-Term Epilepsy Associated Tumors* o tumores asociados a epilepsia a largo plazo.
RMN = Resonancia magnética.
SEEG = Estereoelectroencefalografía.
SPECT = Tomografía por emisión de positrones únicos (*SPECT*, por sus siglas en inglés).

INTRODUCCIÓN

Una de cada cuatro cirugías de epilepsia es a causa de un tumor cerebral. Estas neoplasias presentan un amplio espectro de subtipos tumorales gliales o glioneuronales. Los gangliogliomas (GG) y los tumores neuroepiteliales disembrionarios (DNT) son las entidades más frecuentes y representan 65% de los 1,551 tumores recogidos en el Banco Cerebral de Epilepsia Europea ($n = 5,842$ muestras de cirugía de epilepsia).¹ Estos tumores a menudo se presentan con un inicio temprano de crisis convulsivas a una edad media de 16.5 años, con 77% de estas neoplasias afectando al lóbulo temporal. La recaída y la progresión maligna son eventos raros en este grupo particular de tumores cerebrales. Por lo tanto, la resección quirúrgica debe considerarse también como una estrategia de tratamiento necesaria para prevenir la progresión de la epilepsia, así como comorbilidades relacionadas con las crisis convulsivas y los medicamentos anticonvulsivos.¹

EPILEPTOMAS Y TUMORES ASOCIADOS A EPILEPSIA A LARGO PLAZO (LEAT)

La presentación clínica característica y el amplio espectro histopatológico de estos tumores cerebrales altamente epileptogénicos se definen como «epileptomas» y al subgrupo de neoplasias epileptogénicas que incluye a los GG y DNT se definen como «tumores asociados a la epilepsia a largo plazo» (LEAT). Los LEAT difieren de la mayoría de los otros tumores cerebrales por la aparición temprana de crisis convulsivas espontáneas y conceptualmente se consideran tumores del desarrollo, lo que explica su apariencia microscópica pleomórfica y su asociación frecuente con la displasia cortical focal III-b de la clasificación de la liga internacional contra la epilepsia (ILAE).¹

Prácticamente cualquier tumor cerebral puede causar convulsiones y es cubierto por el término «epileptoma». No hace referencia a una estirpe celular, grado de malignidad o localización intraaxial o extra-

axial en específico e incluye a los LEAT que, como ya se expuso previamente, son un grupo particular de tumores cerebrales que generalmente se manifiestan con crisis convulsivas durante las etapas tempranas de la vida (edad media de 16.5 años), y que presentan un amplio espectro histopatológico de fenotipos gliales y glioneuronales de bajo grado.²⁻⁷ A diferencia de la mayoría de los gliomas, el lento crecimiento de LEAT y el bajo riesgo de progresión maligna pueden causar que no se realice una intervención quirúrgica inmediata, y si no se diseña una adecuada estrategia quirúrgica, es probable que no se obtenga un control de las convulsiones a largo plazo, sobre todo cuando estas estrategias quirúrgicas apuntan sólo a la resección bruta afectando sólo hasta los límites del tumor. Un objetivo común para el tratamiento exitoso de estos casos es la identificación precisa de la zona epileptogénica, que puede o no coincidir con la lesión visible por resonancia magnética nuclear (RMN).⁸ En algunos pacientes pueden ser necesarios procedimientos neurofisiológicos avanzados, incluidos los registros invasivos de electrocorticografía (ECoG) y/o la implantación de electrodos por estereoelectroencefalografía (SEEG).⁹⁻¹¹ Como tal, los tumores pueden estar asociados con displasia cortical focal de la clasificación de la «International League Against Epilepsy» (ILAE) tipo IIIb,^{12,13} o pequeños satélites tumorales que se infiltran en el neocortex adyacente.¹ Aún no existe una clasificación tumoral que sea capaz de predecir la epileptogenicidad de los tumores con base en su estirpe histológica o a patrones peculiares.¹⁴ Los indicadores no comparten características moleculares típicamente observadas en gliomas difusamente infiltrantes, como mutaciones de IDH1 o delecciones 1p/19q.¹⁵⁻¹⁸ Por el contrario, la proteína oncofetal CD34 se puede identificar con frecuencia y tiene poca especificidad.¹⁹ Las mutaciones en B-RAF u objetivo de señalización de rapamicina del mamífero (mTOR)¹⁴ también se han identificado como características clave en los LEAT.

ASPECTOS GENERALES DE LA INTERSECCIÓN DE LA NEUROONCOLOGÍA CON LA EPILEPTOLOGÍA

El tratamiento clínico de pacientes con epilepsia debido a tumores cerebrales ejemplifica un área importante de intersección entre especialidades médicas, es decir, neurooncología y epileptología.²⁰ De hecho, muchos tumores cerebrales se manifiestan con convulsiones y no requerirán atención por parte de epileptólogos especializados. Los pacientes

que muestren síntomas clínicos por aumento de la presión intracranal con o sin convulsiones tendrán imágenes cerebrales suficientemente precisas como para localizar un tumor cerebral sospechoso. La mayoría de los centros avanzarán a la resección neuroquirúrgica para reducir los efectos de masa y obtener un informe histopatológico definitivo que establezca la necesidad o no, de otras opciones de tratamiento complementario. Esto se aplica a la mayoría de los pacientes adultos o ancianos que sufren de un rápido crecimiento tumoral en áreas corticales o subcorticales. Pero tenemos que considerar las banderas rojas, que requieren un enfoque diferente y una atención neurofisiológica cuidadosa. Como ejemplo destacado, los niños o adolescentes con un tumor cerebral que se manifiesta en el lóbulo temporal deben ser examinados cuidadosamente, ya que estas neoplasias suelen pertenecer al espectro de LEAT y no a gliomas semimalignos o malignos. La naturaleza benigna de la mayoría de los LEAT y su crecimiento lento de las células indica un tratamiento quirúrgico, pero normalmente no se requiere de radiación adyuvante o quimioterapia.²¹ En su lugar, el control de las convulsiones debe ser el objetivo de tratamiento principal para reducir el riesgo de deterioro cognitivo progresivo o efectos adversos de la medicación. Estos pacientes deben ser consultados por un centro de epilepsia integral y multidisciplinario. La experiencia especializada en la lectura de imágenes por neurorradiología ya puede ayudar a aclarar la naturaleza subyacente de un epileptoma o un LEAT en específico. Si el tratamiento médico no logra un control sostenido de las convulsiones,²² se debe recomendar la resección quirúrgica con la alta posibilidad de lograrse la curación del paciente. Si se considera la cirugía de epilepsia en pacientes que sufren de tumores cerebrales, tenemos que anticipar dos escenarios clínicos distintos: 1) el tumor se encuentra en áreas corticales y subcorticales no dominantes y no elocuentes, no necesitamos un control invasivo en esta situación, se puede realizar una resección supramáxima que involucre el área tumoral más la corteza adyacente, guiada por ECoG; 2) el tumor se encuentra en o cerca de áreas corticales y subcorticales elocuentes. Como se mencionó anteriormente, el tumor identificado por RMN puede o no ser intrínsecamente epileptogénico y la corteza perilesional también puede contribuir a la generación y propagación temprana de las convulsiones epilépticas. En este escenario clínico donde hay una proximidad anatómica con áreas funcionales en el cerebro, como un hipocampo dominante, el área de Broca o áreas motoras prefrontales, los límites ana-

tómicos entre la zona epileptogénica, la zona tumoral y las áreas corticales y subcorticales funcionales pueden definirse muy mal si se basan únicamente en datos no invasivos. En esta situación en particular, se recomienda la monitorización invasiva. Sin embargo, no hay acuerdo con las estrategias quirúrgicas óptimas, y faltan estudios que comparan la lesionectomía con una resección supramáxima de la supuesta zona epileptogénica peritumoral,¹ ya que hasta ahora se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado sólo para tratamiento quirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.²³ Usando una estrategia no sólo oncológica, sino también una estrategia de cirugía de epilepsia, las epilepsias asociadas a epileptomas generalmente tienen un excelente resultado en cuanto al control de las crisis después de una resección quirúrgica apropiada. El mejor momento para realizar el tratamiento quirúrgico es discutible en pacientes cuyas convulsiones están bien controladas. Cuando se cree que los beneficios percibidos de la intervención quirúrgica superan cualquier riesgo quirúrgico o neurológico, la cirugía se puede ofrecer a tiempo. En la toma de decisiones, también se debe tener en cuenta en los LEAT el bajo riesgo de crecimiento tumoral y transformación maligna, riesgo real de desarrollo posterior de farmacorresistencia al tratamiento anticonvulsivo, posibles efectos secundarios del tratamiento a largo plazo con medicamentos antiepilepticos y el resultado favorable de la intervención quirúrgica, que por supuesto depende de la ubicación del LEAT y su proximidad a la corteza elocuente esencial. La predilección de los LEAT para involucrar al lóbulo temporal (y en particular los compartimentos anterior, basal y mesial del lóbulo temporal) tiene implicaciones directas en la evaluación prequirúrgica y la terapia quirúrgica personalizada, que puede o no incluir al hipocampo en el área de la resección. Los LEAT que involucran o colindan las estructuras temporales mesiales por lo general se asocian con una red epileptogénica más extendida y deben considerarse como un grupo electroclínico distinto. Además, los LEAT pueden asociarse con displasia cortical focal ILAE Tipo IIIb y, por lo tanto, una lesionectomía «curativa» normalmente debe extenderse más allá de la lesión identificable por RMN.¹ En los epileptomas, debe tenerse siempre presente el riesgo de la recurrencia tumoral y la transformación maligna, aunque en los LEAT sean bastante inusuales, pero nunca deben excluirse, especialmente cuando se trata de ciertos subtipos histopatológicos.²⁴ Debido a esta circunstancia, debe considerarse la opinión de los oncólogos y neuroon-

cólogos en el esquema de toma de decisiones para el tratamiento complementario.

ESTRATEGIAS COMPARTIDAS EN NEUROCIRUGÍA ONCOLÓGICA Y EN CIRUGÍA DE EPILEPSIA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS EPILEPTOMAS

La táctica de la neurocirugía oncológica se enfoca en extirpar idealmente todo el tejido neoplásico con márgenes amplios de una forma segura. Para esto, se emplean rutinariamente estudios de neuroimagen preoperatorios tales como resonancia magnética estructural, funcional, para neuronavegación, tomografía por emisión de positrones, tractografía, espectroscopia, valoración neuropsicológica, entre otras. Las técnicas aplicadas habitualmente durante la resección de las neoplasias son variadas e incluyen mapeo cortical activo, ya sea con el paciente dormido o despierto y neuronavegación, dependiendo del tipo de neoplasia sospechada y su localización, así como del estado funcional preoperatorio del paciente. La neurocirugía oncológica puede incluir tanto corteza cerebral como vías subcorticales que se localizan en la sustancia blanca.

La táctica de la cirugía de epilepsia, por su parte, consiste en retirar, desconectar o inhibir una masa crítica del circuito epileptogénico suficiente para causar un control de las crisis, idealmente sin agregar déficits neurológicos funcionales permanentes.

Existen procedimientos quirúrgicos diseñados para intentar curar la epilepsia y otros paliativos, dependiendo del tipo de epilepsia, etiología, estado funcional del paciente y resultados de los estudios preoperatorios. Previo a decidir qué tipo de cirugía es la que le aportará un beneficio máximo al paciente, debe realizarse un detallado análisis semiológico de las crisis, estudios de imagen (como la resonancia magnética estructural y/o funcional, tomografía por emisión de positrones, *Single Positron Emission Computed Tomography* (SPECT), ictal, dependiendo de cada caso en particular) y uno o varios estudios de video-electroencefalograma, así como la colocación de electrodos intracraneales (rejillas de electrodos para ECoG o electrodos de SEEG y monitoreo prolongado con o sin estimulación de circuitos neuronales) en los casos que los estudios no invasivos no sean suficientes para generar una hipótesis que permita establecer un plan quirúrgico para obtener la libertad de las crisis. La cirugía de epilepsia normalmente se realiza en la corteza cerebral, respetando bancos piales y se diseñan las cortisectomías pensando en modificar

circuitos; sin embargo, también existen técnicas de desconexión.

Las técnicas quirúrgicas en epilepsia refractaria más comunes son:

1. Lobectomía funcional temporal con amigdalohipocamppectomía.
2. Amigdalohipocampectomía selectiva.
3. Lesionectomía (extirpación de lesiones epileptogénicas).
4. Callosotomía.
5. Hemisferectomía funcional/hemisferotomía.
6. Transección subpial múltiple.
7. En casos seleccionados, puede decidirse colocar un estimulador del nervio vago o del sistema *Neuro-Pace* que es un inhibidor cortical de implantación intracranal.

Una cirugía de epilepsia normalmente requiere de ECoG que consiste en colocar electrodos durante la cirugía para el registro transoperatorio de la actividad eléctrica cerebral, lo que genera información en tiempo real para realizar la resección y/o desconexión definida por el equipo quirúrgico. Esto permite definir la extensión de la resección y reevaluar durante el mismo acto quirúrgico la necesidad de extenderla más allá del área inicialmente definida en la planeación preoperatoria.

CONCLUSIÓN

La cirugía de epilepsia neurooncológica debe incluir ambas estrategias y hacer una propuesta terapéutica colegiada considerando la opinión de los oncólogos, neurooncólogos, epileptólogos clínicos, neurocirujanos de epilepsia, neurorradiólogos, neuropsicólogos y neuropsiquiatras. En los pacientes que presentan síndromes convulsivos asociados a neoplasias, debe establecerse el objetivo de obtener idealmente la resección total de la neoplasia y de obtener un control total de las crisis, sin déficits neurológicos permanentes ya que las manifestaciones epilépticas pueden, por sí mismas, poner en riesgo la vida del paciente. Para cumplir estos dos objetivos deben aplicarse los recursos de ambas técnicas, incluyendo en los casos que lo ameriten ECoG, valorar resección supramáxima y/o la modificación quirúrgica de los circuitos epileptogénicos afectados por las distintas neoplasias, considerando la posible coexistencia de displasias focales corticales ILAE tipo III-b.

No se puede enfatizar en exceso la importancia de los planes de vigilancia adecuados después de una

resección exitosa de dichos tumores. En la etapa postoperatoria tardía se necesita de la opinión de los epileptólogos para decidir en qué momento es apropiado interrumpir los fármacos antiepilepticos en los pacientes con libertad de convulsiones sostenida a largo plazo, después de la resección quirúrgica, liberando así a este grupo de pacientes de los efectos adversos de los anticonvulsivos.

REFERENCIAS

1. Blumcke I, Aronica E, Urbach H, Alexopoulos A, González-Martínez JA. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2014; 128 (1): 39-54.
2. Blumcke I, Wiestler OD. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61 (7): 575-584.
3. Japp A, Gielen GH, Becker AJ. Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9): 5-11.
4. Piao YS, Lu DH, Chen L, Liu J, Wang W, Liu L et al. Neuropathological findings in intractable epilepsy: 435 Chinese cases. *Brain Pathol*. 2010; 20 (5): 902-908.
5. Prayson RA. Brain tumors in adults with medically intractable epilepsy. *Am J Clin Pathol*. 2011; 136 (4): 557-563. doi: 10.1309/AJCP0RBUQAQPZOUe.
6. Thom M, Blumcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain Pathol*. 2012; 22 (3): 350-379.
7. Wolf HK, Wiestler OD. Surgical pathology of chronic epileptic seizure disorders. *Brain Pathol*. 1993; 3 (4): 371-380.
8. Duncan JS, de Tisi J. MRI in the diagnosis and management of epileptomas. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9): 40-43.
9. Hamer HM, Hong SB. Is an epilepsy presurgical evaluation necessary for mid-grade and high-grade brain tumors presenting with seizures? *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9): 56-60.
10. Kennedy J, Schuele SU. Long-term monitoring of brain tumors: when is it necessary? *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9): 50-55.
11. Rosenow F, Menzler K. Invasive EEG studies in tumor related epilepsy: when are they indicated and with what kind of electrodes? *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9): 61-65.
12. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A et al. The clinicopathological spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*. 2011; 52 (1): 158-174.
13. Palmini A, Paglioli E, Silva vd. Developmental tumors and adjacent cortical dysplasia: single or dual pathology? *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9): 18-24.
14. Becker AJ, Lobach M, Klein H, Normann S, Nothen MM, von Deimling A et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 genes in gangliogliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2001; 27 (2): 105-114.
15. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, Von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2008; 116 (6): 597-602.
16. Ostrom Q, Cohen ML, Ondracek A, Sloan A, Barnholtz-Sloan J. Gene markers in brain tumors: what the epileptologist should know. *Epilepsia*. 2013; 54 Suppl 9 (0-9): 25-29.
17. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008; 321 (5897): 1807-1812.
18. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009; 360 (8): 765-773.
19. Blumcke I, Giencke K, wardelmann E, Beyenburg S, Kral T, Sarıoglu N et al. The CD34 epitope is expressed in neoplastic and malformative lesions associated with chronic, focal epilepsies. *Acta Neuropathol*. 1999; 97 (5): 481-490.
20. Lhatoo SD, Moghimi N, Schuele S. Tumor-related epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9): 1-4.
21. Rogers LR. Chemotherapy and immunotherapy of brain tumors: what the epileptologist must know. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9): 105-108.
22. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9): 97-104.
23. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345 (5): 311-318.
24. Becker AJ, Blumcke I, Urbach H, Hans V, Majores M. Molecular neuropathology of epilepsy-associated glioneuronal malformations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006; 65 (2): 99-108.