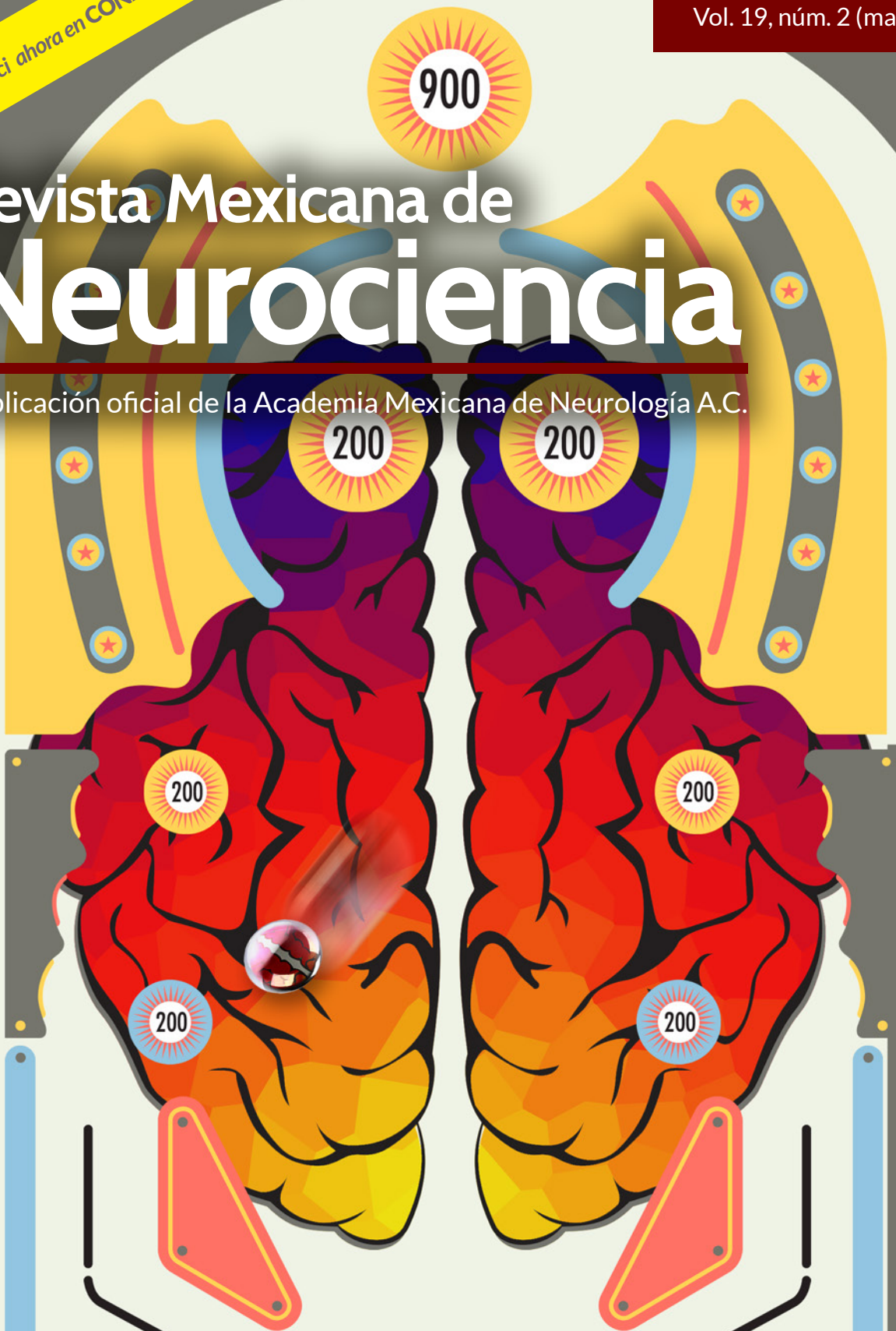
Rev Mex Neuroci ahora en CONACyT

Vol. 19, núm. 2 (marzo-abril de 2018)

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.



Revista Mexicana de Neurociencia; 19;2 (2018):86-98

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Revisión

René Andrade-Machado,[1]
Lina Salazar-Peláez.[2]

[1]*Neurólogo, Epileptólogo, Máster en Psicología. Programa de doctorado en Ciencias de La Salud, Área Neuropatología, Universidad CES.*
[2]*PhD, Microbióloga, Bióloga Molecular, Departamento de Salud, Universidad, CES.*

Epilepsia del lóbulo temporal por displasia tipo IIIa. ¿Qué sabemos de esta entidad?

Temporal lobe epilepsia caused by dysplasia type IIIa

Resumen

En este artículo se analiza si existen características clínicas, imagenológicos e histológicas de la epilepsia del lóbulo temporal causada por displasia tipo IIIa y con ello contribuir a incrementar su sospecha clínica. Realizamos una búsqueda en Pubmed y Medline con los siguientes descriptores, Mesh: displasia tipo IIIa, displasia tipo I, displasia tipo I y epilepsia del Lóbulo temporal, esclerosis del hipocampo y displasia tipo I, reelin desde el 2010 hasta el 2017. Se consideraron cartas al editor, comentarios clínicos, estudios descriptivos, casos y controles, prospectivos o retrospectivos, los estudios deberían contener un reporte patológico. Las crisis en pacientes con displasia tipo IIIa debutan en la segunda década de la vida, con frecuencia existen antecedentes de crisis febriles, los estudios de IRM muestran una pobre diferenciación de la interfase sustancia gris sustancia blanca, ausencia de banda de sustancia blanca que separa la amígdala de la corteza entorrinal y los estudios histológicos muestran pérdida de la normal laminación cortical de las capas II, III y IV, con agrupaciones de neuronas heterotópicas en sustancia blanca. Estos hallazgos permiten considerarla una entidad nosológica con identidad propia. Aunque su mejor caracterización dependerá de los aportes de los estudios moleculares encaminados a estudiar el impacto de las vías de señalización celular, que determinan por una parte, la muerte de neuronas hipocampales y la dispersión del giro dentado y por otra, las alteraciones en la migración neuronal y de la estructura de la neocorteza.

Palabras clave

Malformación del desarrollo cortical, displasia cortical, epilepsia, lóbulo temporal, esclerosis hipocampal, proteína reelina.

Abstract

In this article we analyze whether there are clinical, radiological and histological findings of temporal lobe epilepsy caused by focal cortical dysplasia type IIIa and with these contribute to its clinical diagnosis. We performed a search in Pubmed and Medline with the following Mesh terms: dysplasia type IIIa, dysplasia type I, dysplasia type I and temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis and dysplasia type I, reelin, filtered from 2010 to 2017. We considered letters to the editors, clinical observations, descriptive studies, cases and controls, prospective or retrospective studies, but in which the histological studies were published. We found that mesial temporal lobe epilepsy caused by focal cortical dysplasia type IIIa may be a specific disease with its own clinical, radiological findings and prognostic features. Perhaps it better individualization will depend on the contributions of molecular studies aiming to studying the impact of cell signaling pathway abnormalities, which would determine, both the death of hippocampal neurons and the dispersion of the dentate gyrus cells as well as the abnormal neuronal migration with the consequent cortical dislamination, abnormal neurons polarization and final position.

Keywords

Malformation of cortical development, cortical dysplasia, Epilepsy, Temporal Lobe, hippocampal Sclerosis, reelin protein.

Correspondencia:
René Andrade-Machado.
Neurólogo-Epileptólogo, Neuroclínica SA.
Programa de doctorado en Ciencias de La Salud, área de Profundización Neuropatología, Universidad CES, Cl. 10 #22 - 04, Medellín, Antioquia, Colombia.
Teléfono: +57 4 4440555.
Correo electrónico: reneandrade1970@yahoo.es

Introducción

La displasia cortical focal (DCF) se caracteriza por la desorganización y la alteración estructural de la corteza cerebral debido a alteraciones en la proliferación, diferenciación y migración celular durante el desarrollo cortical.[1]

Su presencia está asociada con un alto riesgo de epilepsia farmacorresistente en niños y adultos y a recaídas postquirúrgicas.[2-4]

La DCF puede aparecer en cualquier localización en la neocorteza. Específicamente cuando está localizada en el lóbulo temporal, con anterioridad se clasificaba como una patología dual, lo que ocurría en alrededor de un 50% de los pacientes con esclerosis hipocampal (EH). La importancia clínica de esta asociación condujo a la introducción del término DCF tipo IIIa en la última revisión de la clasificación de DCF de la Liga Internacional contra la Epilepsia (LICE).[2]

Con el nombre de displasia tipo IIIa se conoce a la asociación de esclerosis mesial temporal, definida como pérdida neuronal y gliosis en hipocampo, asociada con irregularidades de la laminación cortical temporal y a la presencia de neuronas con acúmulos proteínas neurofilamentosas en las capas II, III y IV, llamadas neuronas hipertróficas.[2] Sin embargo, la relación causal entre DCF y la EH sigue siendo desconocida, así como la etiopatogenia.

No hemos encontrado ninguna revisión que muestre, las características clínicas, imagenológicos y electrográficas, así como una aproximación patogénica de esta entidad.

Nos preguntamos entonces si será que existen elementos clínicos, electroencefalográficos o de imágenes que nos hagan sospechar la presencia de displasia tipo IIIa y determinar qué conocemos de su patogenia.

Responder esta pregunta pudiera tener impacto en las decisiones de los grupos de cirugía de epilepsia, en el reconocimiento de la entidad, y en el planteamiento de estudios moleculares, encaminados a buscar marcadores de la enfermedad, o bien nuevas dianas terapéuticas.

Metodología

Se realizó una búsqueda en *Pubmed y Medline* con los siguientes descriptores, *Mesh*: displasia tipo IIIa, displasia tipo I, displasia tipo I y epilepsia del Lóbulo temporal, esclerosis del hipocampo y displasia tipo I y reelin, enmarcados en los años desde el 2010 hasta el 2017 debido a que la propuesta clasificatoria de la LICE se publicó en 2010, publicados en inglés o español. No limitamos el tipo de artículo, se consideraron cartas al editor, comentarios clínicos, estudios descriptivos, casos y controles, prospectivos o retrospectivos, pero en los que se publicaran los resultados histológicos. Se excluyeron casos duplicados. Los resultados de la búsqueda pueden verse en la Figura 1.

Epilepsia del lóbulo temporal causada por displasia tipo IIIa.

Frecuencia:

La DCF tipo IIIa aparece como una entidad cuya frecuencia está por definir. Se reporta en el estudio de *Jiang Wu –et al-* que la DCF tipo IIIa se presentó en el 60,8% de los pacientes.[3] *Laura Tassi –et al-* en el año 2010, encontraron que el 69% de los pacientes tenía este tipo de displasia.[4] La frecuencia de la displasia tipo IIIa no parece ser tan alta como en un inicio se pensó, sino que se presente alrededor del 16% de los casos, esto debido a que los criterios histológicos no están aún bien definidos.[5] Este amplio rango en la frecuencia podría depender además, de la no sospecha clínica, la ausencia de marcadores fiables y a los sesgos inherentes de los estudios retrospectivos.

Edad de debut:

La DCF tipo IIIa se expresa por crisis epilépticas con una mayor incidencia en la segunda década de la vida y su tiempo de evolución medio es de 19,2 años [mediana 17 años con un rango entre el año y los 50

Figura 1. Evaluación de la evidencia.

años de edad]. Este tiempo es significativamente más largo que el tiempo de evolución de las crisis en la DCF aislada, pero más temprana que la DCF tipo IIIc [mediana 31, rango 4-46], observe la Figura 2 construido a partir de las descripciones de varios estudios en el que se comparan el tiempo de evolución de las epilepsias asociadas a diferentes tipos de displasia.[3,6–9] Sabemos que el tiempo de evolución depende del momento en que fueron operados los pacientes. Así podría depender de si son series pediátricas o de pacientes adultos.

Esta diferenciación solo fue posible después de la implementación de la nueva clasificación de displasias corticales. De modo que pudiéramos señalar que los estudios publicados sobre ELTm con anterioridad a esta clasificación, y que evaluaron la presencia de displasia cortical asociada, tendrían el sesgo de evaluar la historia natural de la epilepsia causada por esclerosis hipocampal, incluyendo casos en los que probablemente también existían pacientes, que padecían displasia tipo IIIa.

Tiempo al debut de la epilepsia:

La epilepsia en los pacientes con DCF tipo IIIa debuta a los 7,8 años [mediana 6,5, rango 1-24], edad que es significativamente más corta que en los pacientes con DCF aislada. En el caso de los pacientes con displasia Tipo IIIb el debut es de 3,5 años [mediana 2,0, rango 1-10], significativamente más corta que la edad en la que debuta la epilepsia en los subtipos de DCF (IIIa, IIIc y la IIId).[3] Este puede ser un índice de sospecha del síndrome, aunque debemos decir que se necesitan más estudios prospectivos para considerar este un elemento clave en el diagnóstico. Esperamos que con la aplicación de esta clasificación los próximos estudios aporten datos que permitan obtener conclusiones al respecto.

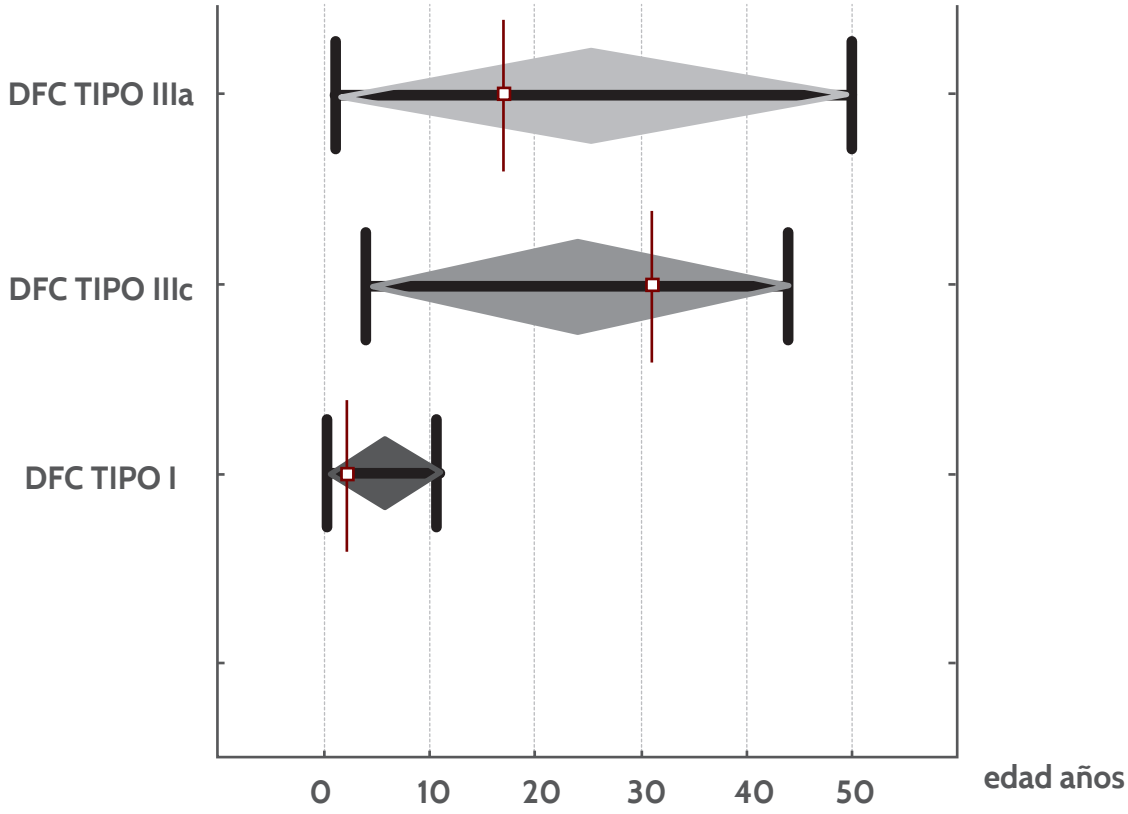
Frecuencia de crisis:

La frecuencia media de crisis antes de la cirugía es de 17,7 por mes [mediana 10,0, rango 1-330], que no es significativamente diferente a los que ocurre en la DCF aislada o en las DCF tipo III b, c, d.[3]

Antecedentes de crisis febriles:

La historia de crisis febriles está presente en el 19,5 % de los pacientes con DCF tipo IIIa. Lo cual es significativamente más frecuente que los otros

Figura 2. Edades media de debut de la epilepsia en distintos subtipos de displasias corticales focales.



subtipos de DCF del lóbulo temporal (IIIb, IIIc e IIId). Los datos de *Tassi L. -et al-* sugieren que los pacientes con DCF son más propensos a presentar crisis febriles que otros pacientes y que la mayor prevalencia de crisis febriles se encuentra en los pacientes con DCF Tipo I en el 48%.[4]

Un estudio reciente en pacientes con esclerosis del lóbulo temporal (ELT) muestra que las crisis febriles ocurren en el 73% de los pacientes, en comparación con el 36% de los pacientes sin esclerosis del lóbulo temporal. En el estudio de *Faucer -et al-*, también se documentó que la historia de crisis febriles es más frecuente en los pacientes con DCF Tipo IIIa que en otros tipos de epilepsia del lóbulo temporal.[10]

En el estudio de *Jian Wu -et al-* los datos mostraron que las crisis febriles se presentaron en el 36% de la cohorte y que fueron significativamente más frecuentes en DCF Tipo IIIa que otros subtipos, lo que apoya los resultados de estudios previos, y sugiere que existe una alta susceptibilidad a la ocurrencia de crisis febriles en este tipo de epilepsia.[3]

Así, la DCF tipo IIIa podría ocurrir durante el desarrollo postnatal y el período de maduración. Si la DCF Tipo IIIa es una patología adquirida de una lesión principal o una entidad patológica distinta esta por conocerse, sin embargo los estudios clínicos parecen delimitar que existe como entidad propia. Además, la asociación a crisis febriles podría sugerir la necesidad de un segundo factor para el desarrollo definitivo de esta. No obstante, esta relación tendrá que definirse en estudios prospectivos y en la actualidad no tenemos elementos para apoyar o refutar esta teoría.

Antecedentes familiares:

Solo se ha publicado un estudio en hermanos

procedentes de una familia con epilepsia que desarrollaron un cuadro clínico, electroencefalográfico e histológico similar y tenían DCF tipo IIIa. Los autores describieron dos hermanos con epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTm) causada por DCF tipo IIIa, que tenían antecedentes de epilepsia en primos, la abuela materna y que la madre había padecido de crisis febriles en la infancia. Estos pacientes tenían también crisis febriles, desarrollaron epilepsia en la segunda década de la vida, las crisis se caracterizaron por tener crisis con conciencia inicial con fenómenos autonómicos, sensoriales (olfatorios o gustativos), y emocionales, seguido por automatismos, posturas tónicas asimétricas, y clonías focales que afectan los músculos de la car ay la mano. En ambos la epilepsia fue farmacorresistente, tenían EH y borramiento de la delimitación de la interfase sustancia gris-blanca en el lóbulo temporal acorde con los resultados de la IRM. El PET mostró hipometabolismo temporal. Ambos pacientes fueron sometidos a lobectomía temporal anterior, y la biopsia mostró DCF tipo Ib asociada a EH [displasia tipo IIIa]. Esta descripción sugiere que puede existir un componente familiar en casos de DCF tipo IIIa.[11]

Patogenia:

En un estudio realizado por Gianluca Marucci *-et al-*, en 30 pacientes con ELTm [11 varones, 19 mujeres] farmacorresistentes, a quienes se le realizó lobectomía antero-mesial en el Hospital Bellaria de Bolonia se demostró que en todos los casos, se presentaron alteraciones de la organización y citoarquitectura de las capas corticales asociados con EH. De los 30 pacientes estudiados, ocho tenían DCF tipo IIIa sin dispersión del giro dentado (DCG) y siete EH y DCG tipo 1; y quince DCF tipo IIIa y DCG tipo 2. En el primer grupo, DCF tipo IIIa sin DCG, el 53,3% de las neuronas de la corteza temporal mostraron ARNm para reelina y en el hipocampo el 86,6%. Por el contrario, en el segundo grupo, EH y DCG, solo el 20% de las células corticales eran ARNm de reelina positiva y solo el 13,4% en el hipocampo.[12]

En el estudio de *Gianluca Marucci -et al-* mostraron que una disminución global del ARNm para reelina se asocia con la dispersión de las células granulares del giro dentado en pacientes con ELTm causada por DCF IIIa.[12] Esto por haber encontrado una correlación inversa, entre el número de células que expresan ARNm de Reelina en el giro dentado y el grado de dispersión de las células de este. Este estudio sugiere que la deficiencia de reelina en la edad adulta pudiera conducir a reorganización estructural cortical. Esta reorganización pudiera incluir un aumento de la actividad migratoria de las neuronas y de la plasticidad aberrante de sus procesos dendríticos, así la reelina pareciera estar involucrada en el mantenimiento de la arquitectura en el cerebro maduro.[12] Por lo tanto, la reelina pudiera jugar un papel importante en la remodelación del hipocampo durante la esclerosis del hipocampo [HS] y en la estabilidad de la arquitectura cortical, que puede estar relacionada con la presencia de DCF tipo IIIa.[12]

Otro hallazgo importante desde el punto de vista histológico en pacientes con DCF tipo IIIa es la presencia de heterotopias lentiformes. La posible implicación de la reelina en este hallazgo deviene de la demostración de que la reelina es glicoproteína actúa como una señal de parada para la migración neuronal durante la ontogénesis cerebral.[2]

Por otro lado, se ha reportado que en el adulto, la reelina se expresa principalmente por interneuronas Gabaérgicas, y regula el funcionamiento y composición del receptor de glutamato. Los que pudiera relacionarse con alteraciones en la memoria presentes en pacientes con ELTm, al afectar los mecanismos de potenciación a largo plazo mediados por este neurotransmisor.[13–15]

Sin embargo, los mecanismos moleculares implicados en la vía de señalización de la reelina, y la relación entre esta, sus fragmentos proteolíticos, y los hallazgos clínicos, electrofisiológicos e histológicos encontrados en pacientes con ELTm y la reelina son aun desconocidos.

Estudios de imágenes de resonancia magnética (irm):

En general, se sabe que las DCF tipo I no son

detectadas por IRM. Sin embargo, en un estudio con 55 pacientes con ELTm, Robert Kuba *-et al-*, en el año 2012 encontraron, que los pacientes con DCF tipo IIIa, pueden tener ciertas alteraciones sutiles en las IRM. Estas alteraciones pueden resumirse en la existencia de una inadecuada delimitación de la sustancia gris y blanca, hiperintensidades en FLAIR del lóbulo temporal y atrofia del lóbulo temporal. Estos hallazgos mostraron una elevada concordancia entre observadores [Kappa de Fleiss 0,732, p <0,0001] y fueron vistos en el 52,4 % de los pacientes con DCF de tipo IIIa [clasificación LICE].[2] Estas alteraciones se presentaron sobre todo en el polo temporal [Figura 3, muestra uno de nuestros pacientes].[16]

Por otra parte, también se ha descrito la inadecuada delimitación entre la amígdala y la corteza adyacente, con borramiento de la sustancia blanca que la circunda, como signos indirectos de DCF tipo IIIa[16] (véase las flechas en al Figura 3, D,E,F].

Con el advenimiento de nuevas técnicas de imágenes cerebrales, probablemente con el uso de ligandos, a vías de señalización aun no demostradas podremos en un futuro, quizás, dilucidar con mayor sensibilidad y especificidad, la presencia de displasia tipo IIIa antes de someter el paciente a tratamiento quirúrgico.

Hallazgos histológicos:

Anormalidades arquitectónicas (histológicamente equivalentes a DCF tipo I) en el lóbulo temporal asociadas a EH se clasifican como DCF tipo IIIa, pero no como "patología dual", según la actual clasificación de la ILAE de DCF.[2]

Comencemos por los hallazgos que pueden encontrarse en los hipocampos de pacientes con DCF tipo IIIa, ya que los hallazgos de DCF tipo Ia, Ib, Ic se explicarán más adelante.

Los hallazgos representativos pueden ser mejor observados con técnica de inmunohistoquímica para NeuN en fragmentos de tejido cerebral obtenidos tras la resección quirúrgica del hipocampo.[2]

Se han definido 4 tipos de EH. La EH tipo 1 muestra pérdida neuronal, casi completa en CA1, moderada a marcada en CA4, leve en CA3 y se respeta la región CA2 y el subiculum. La capa de células granulares del giro dentado muestra tanto la pérdida neuronal como la dispersión.[17–19]

En el tipo 2, lo que ocurre es una pérdida neuronal en CA1 con ninguna pérdida de los demás sectores.[17–19]

En el tipo 3 la pérdida neuronal es marcada en el sector CA4 y se respetan los demás sectores.[17–19]

Es aceptado un tipo 4 en el que no hay EH [este subtipo no pertenece a los hallazgos histológicos de DCF tipo IIIa ya que se muestran neuronas del hipocampo bien conservadas.[2]

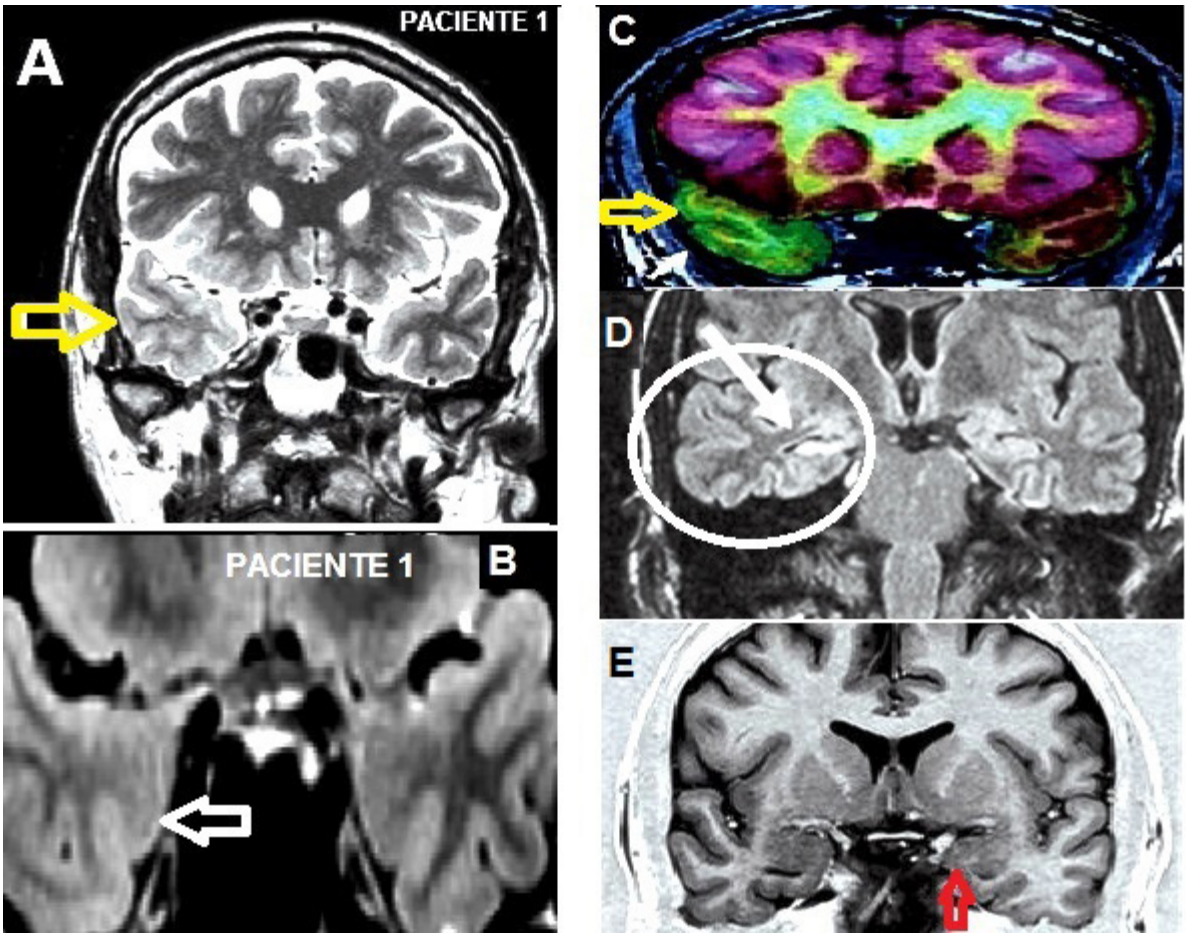
La corteza temporal en pacientes con EH puede mostrar alteraciones histológicas, como por ejemplo: laminación irregular cortical y presencia de neuronas hipertróficas fuera de la capa V de la corteza cerebral.[2]

Las anomalías estructurales corticales pueden resumirse en los siguientes hallazgos 2: borramiento focal de la unión de la corteza con la sustancia blanca, espesor cortical desigual, zonas de atrofia y/o adelgazamiento de la corteza. Suele observarse un conjunto de heterotopias neuronales subcorticales. La inmunohistoquímica con NeuN revela varios patrones de disposición neuronal anormal y estratificación en la corteza cerebral, incluyendo capas de espesor reducido, estructura columnar vertical predominante y desorganización de la estructura cortical. Esto es evidente al comparar la estructura relativamente normal hexalaminar y de grosor normal.1[7–19]

Las irregularidades de la laminación cortical pueden ser radiales [que clasificaría como displasia tipo Ia], tangenciales [que clasificaría como displasia tipo Ib] o combinados (que clasificaría como displasia tipo Ic). Estas alteraciones se asocian con neuronas hipertróficas dispersas fuera de la capa V, pero nunca con neuronas dismórficas o células globoides.[17–19]

Los siguientes cinco patrones pueden ser reconocidos como variantes de DCF tipo IIIa.[2]

Figura 3. Imágenes de RMN que muestran hallazgos asociados a displasia tipo IIIa.



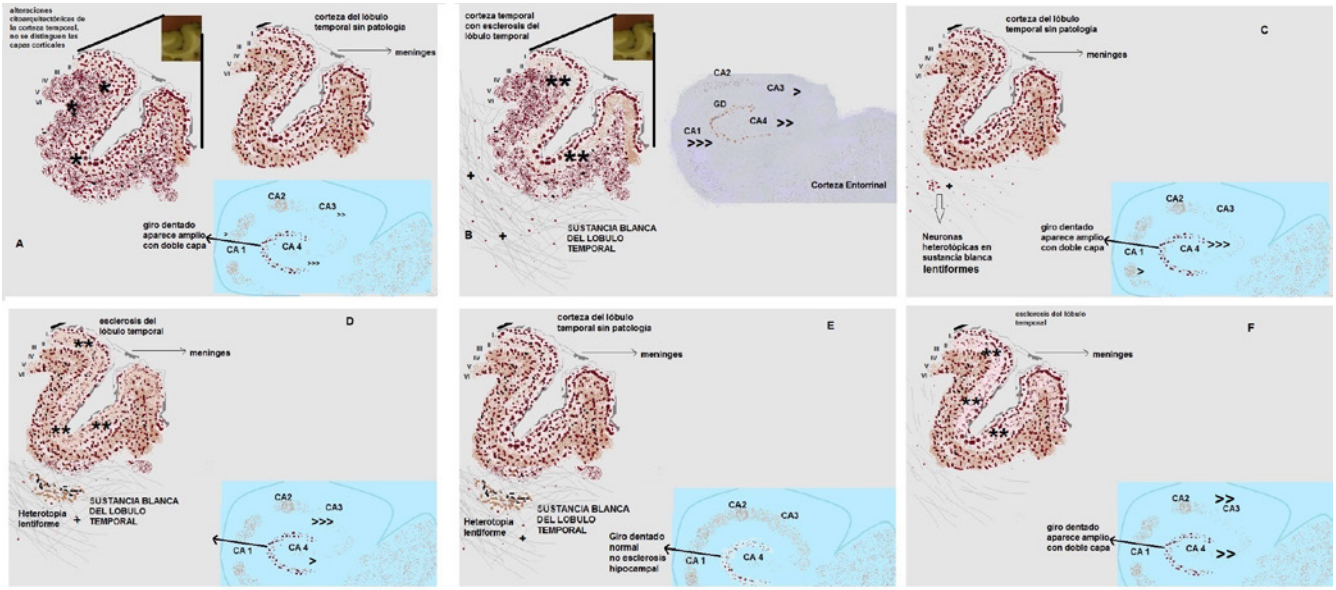
Resonancia Magnética 1,5 T de una paciente de 38 años, femenina. Panel superior A corte coronal con técnica T2, se evidencia borramiento de la delimitación sustancia gris blanca en el polo del lóbulo temporal derecho, compárese con el contralateral (ver flecha amarilla). B muestra la IRM del mismo paciente. Observe la hiperintensidad del polo temporal derecho, la interfase sustancia blanca / gris no se observa bien delimitada (flecha blanca). Panel inferior C, se muestra el PET Cerebral del mismo paciente, observe el hipometabolismo marcado de la corteza del polo temporal derecho. D, muestra corte coronal FLAIR mostrando la hiperintensidad típica observada en el hipocampo de pacientes con esclerosis hipocampal (flecha). E, muestra la pérdida sutil de a banda de sustancia blanca que separa la amígdala de la corteza supra adyacente.

Observe Figura 4 que representa un esquema de los diferentes tipos de DCF tipo IIIa asociada a esclerosis del lóbulo temporal.

1. EH con anormalidades arquitectónicas en el lóbulo temporal, Figura 4 A
2. EH con ELT y neuronas heterotópicas en la sustancia blanca subcortical, Figura 4 B.
3. EH con pequeñas heterotopias "lentiformes" en la sustancia blanca subcortical, Figura 4 C.
4. EH con ELT y pequeñas heterotopias "lentiformes" en la sustancia blanca subcortical, Figura 4 D.
5. EH con [ELT], Figura 4 F.

La esclerosis del lóbulo temporal, expresa la pérdida neuronal severa y la gliosis laminar en capas corticales II y III de la corteza cerebral (observe Figura 4, la perdida de las neuronas de la capa II en todos los casos de esclerosis del lóbulo temporal, compárese con la corteza normal, Figura

Figura 4. Esquema de los diferentes tipos de DCF tipo IIIa asociados a esclerosis del lóbulo temporal.



A: > significa pérdida de neuronas, * se refiere a la desorganización de la estructura en capas de la corteza cerebral, ** significa ELT, y + neuronas heterotópicas en sustancia blanca. Se muestra esclerosis hipocampal (EH) tipo 1 (pérdida de neuronas en CA4>>>CA3>>CA1) asociada a displasia tipo Ic, observe la desorganización radial y horizontal de la corteza *. B: EH tipo 2 (CA1>>>CA4>CA3), con ELT (**) y neuronas heterotópicas en la sustancia blanca subcortical (+). C: EH tipo 3 (CA4>>>CA1) con pequeñas heterotopias "lentiformes" en la sustancia blanca subcortical, sin esclerosis del lóbulo temporal. D: EH tipo 3 con ELT y pequeñas heterotopias "lentiformes" en la sustancia blanca subcortical. E: acúmulo de neuronas heterotópicas, sin esclerosis del lóbulo temporal, ni del hipocampo. F: EH con [ELT] con doble capa celular en el giro dentado. La esclerosis del lóbulo temporal, expresa la pérdida neuronal severa y la gliosis laminar en capas corticales II y III de la corteza cerebral (observe figura 4, la perdida de las neuronas de la capa II (**) en todos los casos de esclerosis del lóbulo temporal, y el agrupamiento de neuronas en la interfase capa I/II,compárese con la corteza normal, figura 4 C.

4 C), con reorganización cortical, como se sugiere a partir de la observación de haces horizontales de fibras mielinizadas aberrantes en esta zona. En realidad, la ELT se puede observar en alrededor del 10% de los casos quirúrgicos de ELTm como una banda anormal de neuronas "granulares" pequeñas y agrupadas fuera de la capa cortical II.[2]

Las neuronas heterotópicas individuales en la sustancia blanca subcortical deben ser consideradas patológicas y significativas de heterotopias cuando su número en la sustancia blanca profunda sea superior a 30 / mm2. Aunque su significado epileptogénico queda por determinar. Para fines prácticos, la inmunotinción con NeuN puede ser útil para estimar el número de neuronas heterotópicas en la sustancia blanca profunda.[2]

Sin embargo, se deben preparar fotografías de referencia por cada laboratorio ya que la ampliación real de las fotografías difiere en función del microscopio y la cámara digital conectada, así como la distancia entre la lente óptica y cámara digital.[17]

Las heterotopias "lentiformes" que suelen ser indetectables en las IRM y están compuestas histológicamente de neuronas de proyección, que es distinto de las heterotopias nodulares, que suelen ser detectadas por IRM y consisten en neuronas de proyección y de neuronas que forman circuitos locales. Debido a la similitud entre ellas y a estructuras normales como el claustrum, debe tenerse especial cuidado, en no confundirlas durante el examen histológico.[2]

Para mejor interpretación de los hallazgos

histológicos recomendamos revisar los comentarios, y las figuras de los artículos de *Blümcke* I *-et al-* y *Miyata H -et al-* [2,20]

Displasia tipoIIIa y pronóstico postquirúrgico:

Mucho se ha debatido en relación a si la presencia de DCF tipo IIIa es un factor que afecta al pronóstico postquirúrgico. En publicaciones recientes se ha encontrado que los pacientes con ELTm causada por DCF tipo IIIa, pueden tener un mal pronóstico postquirúrgico en comparación con pacientes con epilepsia y EH aislada.[4,21,22]

Existen pocos estudios que hayan evaluado específicamente el pronóstico postquirúrgico en relación a la libertad de crisis de los pacientes operados con epilepsia refractaria causada por Displasia tipo IIIa. No encontramos estudios que investigaran el pronóstico en relación con la evolución cognitiva, la memoria y las complicaciones psiquiátricas de estos pacientes.

En lo relacionados a libertad de crisis en el postquirúrgico se ha reportado que a menor tiempo de evolución, tiempo de seguimiento de la epilepsia y edad a la que se operan los pacientes mejor pronóstico en los referido a la libertad de crisis.[23,5] La controversia es sobre todo porque, si bien la histología es tenida en cuenta para determinar la etiología de la epilepsia, los autores, pocas veces tienen en consideración las alteraciones histológicas, que subyacen a la etiología, para determinar el pronóstico postquirúrgico en epilepsia. Por ello, el autor principal de la clasificación más reciente de las displasias corticales focales, de la LICE, ha señalado la necesidad, urgente, de evaluar los subtipos histológicos de displasias y las alteraciones citoarquitectónicas de los especímenes obtenidos en cirugía de epilepsia, como posibles predictores del pronóstico postquirúrgicos en paciente sometidos a cirugía de la epilepsia.[18]

Giulioni –et al-, sugiere que otros factores que él llama "cruciales" deben ser considerados para explicar el peor resultado postquirúrgico en el grupo de pacientes con DCF IIIa, sugiriendo que el subtipo de EH y la patología del giro dentado pueden jugar un papel preponderante.[24]

En un estudio publicado por *Blümcke I -et al-*, el subtipo de EH no mostró influencia en los resultados postquirúrgicos. Los pacientes con patrones atípicos de EH [según la LICE tipo 3] y aquellos donde las estructuras mesiales no estaban presentes en el espécimen, no tuvieron un peor resultado postquirúrgico.[25]

Esto fue corroborado en una reciente publicación, *Giulioni -et al-*, donde claramente definieron, que el subtipo de EH aislada, comparado con la presencia de DCF IIIA, no influía en el resultado postquirúrgico, su único paciente con DCF IIIA y EH atípica [ELT tipo 2] estuvo libre de crisis después de la cirugía [Engel Ia].[26]

Sin embargo, *Giulioni -et al-* si encontraron diferencia en el resultado postquirúrgico cuando tuvieron en consideración la presencia de patología de células granulares del giro dentado en pacientes con EH aislada. En este estudio los autores no presentaron datos relativos a la presencia de DCF tipo IIIa.

Es importante señalar que en estos estudios el examen del hipocampo y presumiblemente del giro dentado, sólo tuvo lugar en la región media del cuerpo del hipocampo.[24] Esto puede haberlos llevado a errores en la interpretación ya que la clasificación reciente de EH, propuesta por la LICE, señala las dificultades en la clasificación de la dispersión de las células granulares del giro dentado, ya que la dispersión puede ser focal.[25]

Además es importante señalar que en epilepsia cuando hablamos del pronóstico postquirúrgico, no debemos ceñirlo al pronóstico para la recurrencia de crisis epilépticas, sino que debemos tener en consideración su relación con el pronóstico cognitivo, neuropsiquiátrico y conductual. En este sentido, no se tienen estudios que relacionen estos elementos con la histología. Ni tampoco se han analizado las diferentes combinaciones de DCF, tipo de esclerosis hipocampal (tipo 1,2,3) y patología del giro dentado (con doble capa,

con migración neuronal o con adelgazamiento). Diferentes asociaciones pudieran darse, y relacionarse con pronósticos diferentes, lo cual está aún por determinar.

Los autores de la clasificación de displasias de la LICE expresaron, que la dispersión de las células granulares no tiene una clara asociación con el resultado clínico.[2]

Los comentarios de *Giulioni -et al-* y *Blümcke -et al*-realzan el uso práctico y la importancia de la clasificación patológica y la necesidad de una mayor correlación de los resultados en esta importante área.

En general valdría la pena no solo evaluar la relación entre los hallazgos histológicos y la probabilidad de recaída de las crisis sino además, determinar la relación entre los hallazgos histológicos y la presencia de déficit cognitivos, complicaciones psiquiátricas, inclusive si varían las redes neuronales implicadas en el procesamiento de la memoria y lenguaje de estos pacientes al compararlos con otras patologías del lóbulo temporal.

Conclusiones

Las crisis en pacientes con displasia tipo IIIa debutan en la segunda década de la vida, con frecuencia existen antecedentes de crisis febriles, los estudios de IRM muestran una pobre diferenciación de la interfase sustancia gris sustancia blanca, ausencia de banda de sustancia blanca que separa la amígdala de la corteza entorrinal asociados a estudios histológicos que muestran irregularidades de la laminación cortical de las capas II, III y IV, con agrupaciones de neuronas heterotópicas en sustancia blanca. Estos hallazgos permiten considerarla una entidad nosológica con identidad propia. Aunque su mejor caracterización será favorecida por los aportes de los estudios moleculares encaminados a estudiar el impacto de las vías de señalización celular, que determinan por una parte, la muerte de neuronas hipocampales y la dispersión del giro dentado y por otra, las alteraciones en la migración neuronal y de la estructura de la neocorteza.

Conflicto de intereses
Los autores declaramos que no tenemos conflicto de interés.

Fuentes de financiamiento
Los autores declaramos que no recibimos financiamiento para la realización del artículo.

Referencias

1. Siedlecka M., Grajkowska W., Galus R., Dembowska-Bagiska B., J??wiak J. Focal cortical dysplasia: Molecular disturbances and clinicopathological classification (Review). *Int J Mol Med.* 2016:1327-37, doi: 10.3892/ijmm.2016.2760.
2. Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong DD., Vinters H V., Palmini A., *et al*. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011;52(1):158-74, doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
3. Wu J., Li W., Chen Y., Kang L., Zhao W. Clinical characteristics of 92 patients with temporal lobe focal cortical dysplasia identified by pathological examination. *J Clin Neurosci.* 2015;21(12):2170-4, doi: 10.1016/j.jocn.2014.04.022.
4. Tassi L., Garbelli R., Colombo N., Bramerio M., Lo Russo G., Deleo F., *et al*. Type i focal cortical dysplasia: Surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord.* 2010;12(3):181-91, doi: 10.1684/epd.2010.0327.
5. Deleo F., Garbelli R., Milesi G., Gozzo F., Bramerio M., Villani F., *et al*. Short- and long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: Relationships with neuropathology. *Epilepsia.* 2016;57(2):306-15, doi: 10.1111/epi.13277.
6. Yao K., Duan Z., Zhou J., Li L., Zhai F., Dong Y., *et al*. Clinical and immunohistochemical characteristics of type II and type I focal cortical dysplasia. *Oncotarget.* 2016, doi: 10.18632/oncotarget.13001.
7. Jin B., Wang J., Zhou J., Wang S., Guan Y., Chen S. A longitudinal study of surgical outcome of pharmacoresistant epilepsy caused by focal cortical dysplasia. *J Neurol.* 2016;263(12):2403-10, doi: 10.1007/s00415-016-8274-1.
8. Kwon HE., Eom S., Kang H-C., Lee JS., Kim SH., Kim DS., *et al*. Surgical treatment of pediatric focal cortical dysplasia: Clinical spectrum and surgical outcome. *Neurology.* 2016;87(9):945-51, doi: 10.1212/WNL.0000000000003042.
9. Xue H., Cai L., Dong S., Li Y. Clinical characteristics and post-surgical outcomes of focal cortical dysplasia subtypes. *J Clin Neurosci.* 2016;23:68-72, doi: 10.1016/j.jocn.2015.04.022.
10. Fauser S., Essang C., Altenmüller DM., Staack A., Steinhoff BJ., Strobl K., *et al*. Is there evidence for clinical differences related to the new classification of temporal lobe cortical dysplasia? *Epilepsia.* 2013;54(5):909-17, doi: 10.1111/epi.12147.
11. Fabera P., Krijtova H., Tomasek M., Krysl D., Zamecnik J., Mohapl M., *et al*. Familial temporal lobe epilepsy due to focal cortical dysplasia type IIIa. *Seizure.* 2015;31:120-3, doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.014.
12. Marucci G., Farnedi A., Giulioni M. Reelin: A possible link between hippocampal sclerosis and cortical dyslamination in the setting of FCD type IIIa. *Neurol Sci.* 2012;33(6):1479-81, doi: 10.1007/s10072-011-0895-7.
13. Telese F., Ma Q., Perez PM., Notani D., Oh S., Li W., *et al*. LRP8-Reelin-Regulated Neuronal Enhancer Signature Underlying Learning and Memory Formation. *Neuron.* 2015;86(3):696-710, doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.033.
14. Stranahan AM., Salas-Vega S., Jiam NT., Gallagher M. Interference with reelin signaling in the lateral entorhinal cortex impairs spatial memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;96(2):150-5, doi: 10.1016/j.nlm.2011.03.009.
15. Rogers JT., Rusiana I., Trotter J., Zhao L., Donaldson E., Pak DTS., *et al*. Reelin supplementation enhances cognitive ability, synaptic plasticity, and dendritic spine density. *Learn Mem.* 2011;18(9):558-64, doi: 10.1101/lm.2153511.
16. Scanlon C., Mueller SG., Cheong I., Hartig M., Weiner MW., Laxer KD. Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(9):2320-9, doi: 10.1007/s00415-013-6974-3.
17. Miyata H., Hori T., Vinters H V. Surgical pathology of epilepsy-associated non-neoplastic cerebral lesions: a brief introduction with special reference to hippocampal sclerosis and focal cortical dysplasia. *Neuropathology.* 2013;33(4):442-58, doi: 10.1111/neup.12028.
18. Blümcke I., Coras R., Miyata H., Özkara C. Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathology*, vol. 22. 2012. p. 402-11.
19. Blanc F., Martinian L., Liagkouras I., Catarino C., Sisodiya SM., Thom M. Investigation of widespread neocortical pathology associated with hippocampal sclerosis in epilepsy: A postmortem study. *Epilepsia.* 2011;52(1):10-21, doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02773.x.
20. Miyata H., Hori T., Vinters H V. Surgical pathology of epilepsy-associated non-neoplastic cerebral lesions: A brief introduction with special reference to hippocampal sclerosis and focal Cortical Dysplasia. *Neuropathology.* 2013;33(4):442-58, doi: 10.1111/neup.12028.
21. Simpson SL., Prayson R a. Post-surgical outcome for epilepsy associated with type I focal cortical dysplasia subtypes. *Mod Pathol.* 2014;27(11):1-6, doi: 10.1038/modpathol.2014.64.
22. Johnson AM., Sugo E., Barreto D., Cunningham AM., Hiew CC., Lawson JA., *et al*. Response to «About Focal Cortical Dysplasia (FCD) type IIIa». *Epilepsy Res.* 2014:1958-9, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.027.
23. Johnson AM., Sugo E., Barreto D., Cunningham AM., Hiew CC., Lawson JA., *et al*. Clinicopathological associations in temporal lobe epilepsy patients utilising the current ILAE focal cortical dysplasia classification. *Epilepsy Res.* 2014;108(8):1345-51, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.06.013.

24. Giulioni M., Marucci G., Martinoni M., Volpi L., Riguzzi P., Marliani AF., *et al*. Seizure outcome in surgically treated drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy based on the recent histopathological classifications. *J Neurosurg*. 2013;119(1):37-47, doi: 10.3171/2013.3.JNS122132.
25. Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong DD., Bartolomei F., Bernasconi A., *et al*. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013;54(7):1315-29, doi: 10.1111/epi.12220.
26. Rubboli G., Giulioni M., Volpi L., Martinoni M., Riguzzi P., Marucci G., *et al*. Seizure outcome and pathological correlation in drug-resistant temporal lobe epilepsy surgically treated. EpilepsiaConference 29th Int Epilepsy Congr IEC 2011 Rome ItalyConference Start 20110828 Conf End 20110901Conference Publ. 2011;52(Journal Article):191, doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03207.x.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2018; 18(2): 86-98
www.revmexneuroci.com

Diseño por:
Design Cortex
designcortex.mx