

Granuloma en parenquima cerebral. Un modelo humano para el estudio de epilepsia

JULIO SOTELO-MORALES*
ENRIQUE GARICA-CUEVAS
FRANCISCO RUBIO-DONNADIEU

Una secuela frecuente secundaria a cisticercosis en el parénquima cerebral es el granuloma calcificado. En la mayoría de los pacientes, la única manifestación clínica es epilepsia, frecuentemente en forma de crisis parciales. El granuloma parenquimatoso cerebral es una pequeña lesión no progresiva y bien definida fácilmente detectable por tomografía computarizada. En este estudio seleccionamos 149 pacientes con granuloma cerebral único y crisis epilépticas parciales. Aunque en general la manifestación de epilepsia se encontró de acuerdo a la tomografía de la lesión cerebral, algunos hallazgos en pacientes no están de acuerdo con conceptos clásicos de localización cerebral en epilepsia y apoyan datos recientes que demuestran amplias variaciones individuales. En base a nuestras observaciones, proponemos el estudio de pacientes con epilepsia secundaria a un granuloma parenquimatoso, secuela de cisticercosis como un modelo para análisis de los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia.

Los trastornos de la electrogénesis cerebral en epilepsia son objeto de múltiples estudios. El análisis de lesiones cerebrales que originan descargas epilépticas ayuda a entender la patofisiología de la epilepsia; la localización, naturaleza de las lesiones y susceptibilidad individual juegan un papel importante. Los estudios clínicos en la mayoría de los pacientes se encuentran con parámetros difíciles para delimitar el área precisa de la lesión responsable del foco epiléptico.¹ Los trastornos cerebrales que inducen epilepsia incluyen múltiples trastornos congénitos y del desarrollo, enfermedades metabólicas, trauma craneal, infecciones, intoxicaciones, tumores y enfermedades vasculares.² Además, en un alto porcentaje de casos, la epilepsia es etiquetada como idiopática más que considerada como signo de

una disfunción cerebral claramente identificada cuando el origen de la descarga epiléptica no se determina con claridad.

La investigación de los mecanismos involucrados en la epilepsia demanda un modelo en el cual el área epiléptica pueda ser delimitada, sin embargo, una dificultad para estudios básicos en la mayoría de los pacientes epilépticos es la presencia alrededor de la lesión de cambios celulares que dificultan la obtención de información clara acerca de los mecanismos involucrados en la génesis de la epilepsia; por ejemplo, en pacientes con tumor cerebral hay múltiples alteraciones fisiopatológicas alrededor del tejido neoplásico que hacen difícil llegar a conclusiones acerca del mecanismo exacto de la descarga epiléptica.³ En epilepsia degenerativa o post-traumática no se pueden definir con claridad los límites de la lesión y por lo tanto, es difícil de evaluar la severidad del daño celular,⁴ así, la epilepsia debe ser

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 17 de agosto de 1988.
Julio Sotelo-Morales y Francisco Rubio-Donnadieu. Académicos numerarios. Todos los autores. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

analizada dentro de un contexto de alteraciones celulares ampliamente difundidas.

Técnicas modernas de imagen cerebral como la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones han mejorado considerablemente nuestra habilidad para delinear lesiones cerebrales. Ahora es posible estudiar los aspectos morfológicos y fisiológicos de áreas cerebrales escogidas. Combinando la información obtenida de estudios de imagen y mediciones electrofisiológicas permite un mejor entendimiento de los mecanismos patológicos de trastornos cerebrales.

En el presente estudio, analizamos las características de epilepsia secundaria a un granuloma parenquimatoso cerebral, secuela de un cisticercos previo; el signo más frecuente de neurocisticercosis (NCC) es epilepsia; presente en el 52 por ciento de todos los casos.⁵ La experiencia con varios cientos de pacientes con NCC estudiados con TC nos ha brindado información preciosa acerca de la localización, extensión y características de las lesiones en este padecimiento. Aquí reportamos el análisis de un grupo seleccionado de pacientes con epilepsia parcial secundaria a un granuloma parenquimatoso cerebral. Los granulomas son claramente localizados y delimitados por TC; el tejido cerebral adyacente permanece normal y puede ser estudiado con razonable precisión.

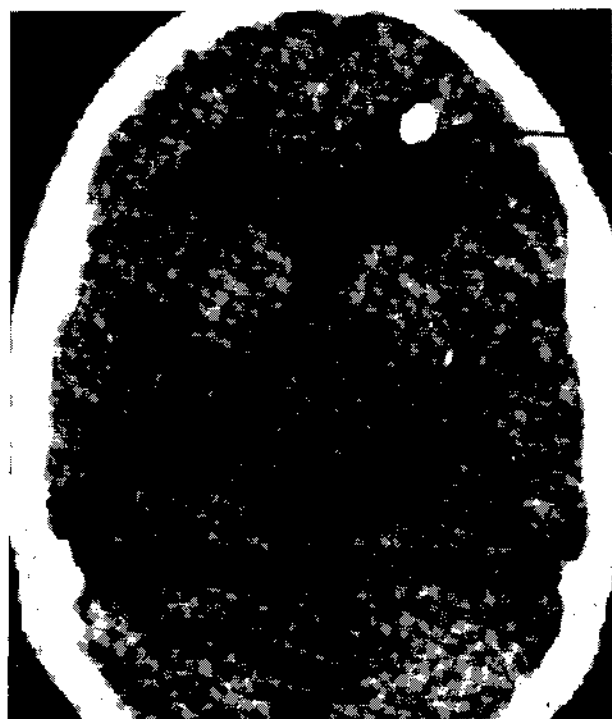


Fig 1. Tomografía computarizada en un paciente con crisis parciales sensitivas derechas; se aprecia un granuloma calcificado (flecha) en lóbulo frontal izquierdo

Pacientes y Métodos

Pacientes epilépticos con las siguientes características fueron incluidos en el presente estudio; crisis parciales y granuloma parenquimatoso cerebral único demostrado por TC. Los aspectos clínicos de la epilepsia se confrontaron con los hallazgos topográficos por TC. Clínicamente se seleccionaron sólo pacientes con epilepsia parcial, con o sin generalización secundaria, los casos con crisis generalizadas iniciados sin datos clínicos de focalización fueron excluidos. Radiológicamente se seleccionaron sólo pacientes con granuloma único (fig. 1) y crisis parciales como únicas dos alteraciones fueron incluidos en el estudio.

La topografía cerebral de la lesión fue notada y este hallazgo fue correlacionado individualmente con las características clínicas de epilepsia de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE).⁶ Se hizo una relación entre la localización de la lesión y la forma clínica de epilepsia, analizando si la ubicación cerebral del granuloma se encontraba de acuerdo con la forma esperada de presentación clínica de la crisis.

Resultados

En el grupo estudiado, un granuloma parenquimatoso único indujo epilepsia parcial de sintomatología elemental en el 56 por ciento de casos, y crisis parciales de sintomatología completa en el 46 por ciento restante. La localización de la lesión fue: en lóbulo frontal 39 por ciento, en lóbulo parietal 26 por ciento, en lóbulo occipital 18 por ciento y en lóbulo temporal 17 por ciento. La localización hemisférica del granuloma fue de 52 por ciento en hemisferio cerebral derecho y 48 por ciento hemisferio cerebral izquierdo. (Cuadro 1).

Epilepsia parcial con sintomatología elemental. (Cuadro 2). Este grupo incluyó un total de 84 pacientes, 43 de ellos presentaron crisis parciales, ya sea motoras, sensitivas o sensitivo-motoras evidentes en el lado derecho; de éstos 29, (67 por ciento), tenían el granuloma en el hemisferio contralateral y 14, (33 por ciento), en el hemisferio ipsilateral. 31 pacientes presentaron las crisis en el lado izquierdo; de éstos, 28, (90 por ciento), tenían el granuloma en el hemisferio contralateral, y 3 (10 por ciento) en el hemisferio ipsilateral. De los 57 casos en los que las crisis correspondieron clínicamente a lesiones ubicadas en el hemisferio contralateral, en 32 (56 por ciento) el granuloma se encontraba en lóbulo frontal, en 13 (23 por ciento) en lóbulo parietal, en 9 (16 por ciento) en lóbulo occipital, y en 3 (5 por ciento) en lóbulo temporal. Siete pacientes tuvieron crisis parciales sensoriales, ya sea gustativas, olfatorias o auditivas, en la mayoría de los casos el granuloma se encontraba en lóbulo parietal. Tres pacientes tuvieron crisis autonómicas, en todos los casos el granuloma estaba en lóbulo temporal, dos en el derecho y uno en el izquierdo.

Cuadro I
Localización por TC de granuloma en parenquima cerebral en pacientes con epilepsia parcial

Tipo de crisis	Lóbulo Frontal *D *I	Lóbulo Parietal D I	Lóbulo Temporal D I	Lóbulo Occipital D I	Total D I
Parciales Simples	23 / 16 39 (26%)	13 / 8 21 (14%)	5 / 3 8 (5%)	7 / 9 16 (11%)	48 / 36 84 (56%)
Parciales Complejas	12 / 7 19 (13%)	6 / 11 17 (12%)	7 / 11 18 (12%)	5 / 6 11 (7%)	30 / 35 65 (44%)
Total	35 / 23 58 (39%)	19 / 19 38 (26%)	12 / 14 26 (17%)	12 / 15 27 (18%)	78 / 71 149 (100%)

*D, derecha; I, izquierda.

Cuadro II
Correlación entre crisis parciales de sintomatología elemental y localización por TC de granuloma parenquimatosos.

Tipo de crisis	Lóbulo Frontal *D / *I	Lóbulo Parietal D / I	Lóbulo Temporal D / I	Lóbulo occipital D / I	Total D / I
Crisis motoras Derechas	5 / 11 16	1 / - 1	1 / - 1	- / 1 1	7 / 12 19 (23%)
Crisis motoras Izquierdas	8 / - 8	1 / - -	- / - -	2 / 1 3	10 / 1 11 (13%)
Crisis sensitivas Derechas	- / - -	2 / 3 5	- / 1 1	- / 1 1	2 / 5 7 (8%)
Crisis sensitivas Izquierdas	2 / - 2	5 / - 5	1 / - 1	1 / 2 3	9 / 2 11 (13%)
Crisis sensitivo-motoras derechas	2 / 5 7	- / 2 2	- / 1 1	3 / 4 7	5 / 12 17 (20%)
Crisis sensitivo-motoras izquierdas	2 / - 2	3 / - 3	- / - -	- / - -	5 / 0 5 (6%)
Crisis sensoriales (Auditivas, olfatorias, visuales)	4 / - 4	2 / 3 5	1 / - 1	1 / - 1	8 / 3 11 (13%)
Crisis autonómicas	- / - -	- / - -	2 / 1 3	- / - -	2 / 1 3 (4%)
Total	23 / 16 39 (46%)	13 / 8 21 (25%)	5 / 3 8 (10%)	7 / 9 16 (19%)	84 (100%)

*D, derecha; I, izquierda.

Cuadro III
Correlación entre crisis parciales con sintomatología compleja y localización cerebral por TC de
granuloma parenquima cerebral.

Tipo de crisis	Lóbulo Frontal *D / *I	Lóbulo Parietal D / I	Lóbulo Temporal D / I	Lóbulo occipital D / I	Total D / I
Crisis Cognoscitivas	- / -	- / 2 3	- / -	- / -	1 / 2 3 (5%)
Crisis Psicosensoresiales	- / -	0 / 3 3	- / -	- / 1 1	0 / 4 4 (6%)
Crisis Psicomotoras	- / -	3 / 4 7	2 / 4 6	1 / 1 2	6 / 9 15 (23%)
Formas Compuestas	12 / 7 19	2 / 2 4	5 / 7 12	4 / 4 8	23 / 20 43 (66%)
Total	12 / 7 19 (29%)	6 / 11 17 (26%)	7 / 11 18 (28%)	5 / 6 11 (17%)	30 / 35 65 (100%)

* D, Derecha; I, izquierda.

Epilepsia parcial con sintomatología completa. (cuadro 3). Un total de 65 pacientes incluyeron este grupo. En 30 casos (46 por ciento) el granuloma se encontró en hemisferio cerebral derecho, en 35 casos (54 por ciento) el granuloma se encontró en hemisferio cerebral izquierdo. En 19 pacientes la lesión estaba localizada en lóbulo frontal, en 18 en lóbulo temporal, en 17 en lóbulo parietal y en 11 en lóbulo occipital. La sintomatología cognoscitiva fue común en lesiones parietales (3 casos); la sintomatología psicosensoresial en lesiones parietales (3 casos) y occipitales (2 casos); la sintomatología psicomotora en lesiones parietales (7 casos) y temporales (6 casos); las formas compuestas de crisis complejas fueron frecuentes en lesiones frontales (19 casos), menos frecuentes en lesiones temporales (12 casos), y raras en lesiones occipitales (6 casos) y parietales (4 casos). En conjunto, el 29 por ciento de granulomas que indujeron epilepsia parcial de sintomatología compleja estuvieron situadas en lóbulo frontal, el 28 por ciento en lóbulo temporal, el 26 por ciento en lóbulo parietal y el 17 por ciento en lóbulo occipital.

Discusión

En el presente estudio mostramos que un granuloma cerebral indujo epilepsia parcial más frecuentemente cuando se encontraba ubicado en lóbulo frontal, (39 por ciento) en contraste, la menos frecuente área epileptógena fue el lóbulo temporal (17 por ciento) considerada como un área clásica para generación de descargas epi-

lépticas. Las lesiones se localizaron con similar frecuencia en hemisferio derecho e izquierdo. La epilepsia parcial con sintomatología elemental, ya sea motora o sensitiva, es la más fácil para correlación anatomo-clínica; teóricamente la lesión debe estar situada cerca del área rolándica del hemisferio contralateral. Sin embargo, en el 23 por ciento de nuestros pacientes el granuloma se encontró en el hemisferio ipsilateral; zonas epilepticas "en espejo" distantes de la lesión, pudieran explicar este hallazgo. Más aún, de los casos en los que la lesión se hallaba en el hemisferio contralateral, en el 79 por ciento el granuloma estaba, como esperado, en lóbulo frontal o parietal, pero en 21 por ciento de los casos se encontraba inesperadamente, ya sea en el lóbulo temporal o en el occipital; esta observación muestra la influencia en la actividad epileptica de áreas cerebrales distantes a la corteza sensitiva y motora.

La epilepsia parcial de sintomatología compleja, anteriormente era llamada epilepsia del lóbulo temporal, paradójicamente en nuestro estudio sólo el 28 por ciento de lesiones se encontraban ubicadas en lóbulo temporal, siendo la distribución del granuloma pareja en todos los lóbulos cerebrales; este dato señala que las crisis complejas se pueden generar en cualquier área de asociación en el cerebro y no corresponden a una localización cerebral específica. La única forma de epilepsia parcial que correlacionó siempre con granuloma en lóbulo temporal fueron las crisis parciales con síntomas autonómicos; sin embargo, sólo fueron tres casos.

El estudio de lesiones cerebrales no destructivas del

parénquima cerebral brinda información acerca de áreas irritativas peri-lesionales que generan descargas epilépticas, así, la dinámica de la epilepsia puede ser estudiada dentro del sustrato de tejido nervioso intacto alrededor de la región anormal. Alrededor de un granuloma calcificado no hay inflamación, necrosis, edema o cambios vasculares que afecten al tejido vecino; la única alteración es discreta astrogliosis como secuela inactiva;⁷ por lo tanto, consideramos que un granuloma parenquimatoso único que induce epilepsia constituye un modelo ideal para estudios clínicos y fisiológicos.

Múltiples modelos experimentales que simulan a la epilepsia humana han sido desarrollados en animales;³ sin embargo, ninguno de estos modelos es totalmente similar a la enfermedad humana y que llene todos los criterios para ser considerado como un equivalente preciso de la epilepsia en el hombre. Este punto es muy importante ya que el análisis de la acción anticonvulsivante de diversas drogas y la dinámica de la descarga epiléptica frecuentemente dan diferentes resultados en modelos experimentales y en casos humanos.⁸ La influencia de la actividad epiléptica en diversas estructuras cerebrales no ha sido claramente establecida principalmente debido a la dificultad para trasladar resultados experimentales a la patología humana.⁹ La estimulación eléctrica cerebral crónica, así como la administración local o sistémica de convulsivantes, induce crisis epilépticas; sin embargo, los resultados de estos métodos difícilmente pueden aplicarse en muchos aspectos al conocimiento de la epilepsia, como ha sido recopilado por Ajmon y Gumnit "manteniendo en mente la naturaleza artificial y gruesamente antifisiológica de la estimulación eléctrica."¹¹

En el presente estudio, el electroencefalograma no fue incluido debido a la diversidad de formas clínicas, análisis de esta variable traería resultados inconclusos.¹¹ Estudios futuros con medición electrofisiológica como por registro de electrodos implantados en pacientes seleccionados, ya sea con una sola forma de epilepsia parcial o una determinada localización cerebral de lesión podrá brindar nueva información acerca de la correlación anatómica, fisiológica y clínica de la epilepsia.

Estudios recientes han demostrado puntos controvertibles en conceptos clásicos de lateralización y dominante cerebral,¹² nuestros resultados apoyan estos reportes y proveen evidencia de amplias variaciones individuales. Nosotros proponemos el estudio de granuloma parenquimatoso calcificado, secuela inactiva de un cisticercosis aislado como un modelo humano para estudios de epilepsia en donde se pueden practicar análisis electrofisiológicos y farmacológicos con correlación anatómo-clínica.

REFERENCIAS

1. BRAZIER MA.: *Electrical seizure discharges within the human brain: The problem of spread*. En: Brazier MA: (ed). *Epilepsy, Its Phenomena in Man*. Nueva York, Academic Press, 1971, p. 153.
2. GOLDENSON ES y WARD AA.: (1975). *Pathogenesis of epileptic seizures*. En: Tower D (ed). *The nervous System*, Vol. 2, Nueva York, Raven Press, 1975, p. 249.
3. BROWN JW, MITCHELL, AG, BABB TR, y CRANDAL PH.: *Structural and physiologic studies in experimentally induced epilepsy*. *Experimental Neurology*. 1976; 69: 543.
4. CAVANAGH JB.: *On certain small tumours encountered in the temporal lobe*. *Brain*. 1958; 81: 389.
5. SOTELI J, GUERRERO V, y RUBIO F.: *Neurocysticercosis: A new classification based on active and inactive forms; study of 753 cases*. *Arch Intern med*. 1985, 145: 442.
6. FERRIS G.: *Seizures classification*. En: Ferris G (ed). *Treatment of Epilepsy Today*. Nueva Jersey, Litton, 1978, p. 185.
7. ESCOBAR A. y NIETO D.: *Cysticercosis*. En: Minkler J. (ed). *Pathology of the Nervous System*, Vol. 3. Nueva York, McGraw-Hill, 1972, p. 3507.
8. WOODBURY DM.: *Convulsant drugs: Mechanisms of action*. Nueva York, Raven Press, 1980, p. 345.
9. ENGLE J.: *Secondary epileptogenesis in rats. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1986; 25: 494.
10. AJMONE-MARSAN C y GUMNIT RJ.: (1975). *Neurophysiological aspects of epilepsy*. Eri Vinken PJ y Bruyn GW (eds). *Hand-book of Clinical Neurology*, Vol. 15. Amsterdam North Holland, p. 30.
11. WILLIAMS G, LÜDES H, y BRICKNER A.: (1985). *Interobserver variability in EEG interpretation*. *Neurology*. 1985; 35: 1714.

FRANCISCO RUBIO-DONNADIEU*

La epilepsia es un problema de Salud Pública; afecta del 1 al 2 por ciento de la población mundial. Los avances en el diagnóstico clínico y paraclínico de las crisis epilépticas han demostrado que el 60 por ciento o más son crisis epilépticas parciales (focales), frecuentemente difíciles de identificar por presentar lo que hemos llamado sintomatología compleja, por involucración de la descarga de alguna parte del sistema límbico, casi siempre con manifestaciones de alteración del hipocampo del Uncus o de la amígdala.

En el trabajo que hoy presenta el Dr. Julio Sotelo, se hizo correlación clínica y radiológica de las crisis epilépticas con otro padecimiento prevalente en México, la cisticercosis en su forma parenquimatosa, inactiva y calcificada, proponiendo esta combinación patológica, como modelo para el análisis fisiopatológico de la epilepsia.

Existen evidencias experimentales que en el génesis, desarrollo, propagación y en ocasiones generalización de las descargas epilépticas intervienen factores relacionados a la lesión primaria en donde algunas neuronas son capaces de producir descargas intrínsecas, en otras existen fallas en sus mecanismos inhibitorios, particularmente post-sinápticos y finalmente existen condiciones que facilitan excitación de todo un circuito neuronal, lo que favorece la epileptogénesis. Ahora conocemos que los canales iónicos de las membranas neuronales pueden verse alterados en la conducción de corrientes iónicas ya sea a nivel de las dendritas o a nivel de la sinapsis. Es posible que el papel de todos estos factores epileptogénicos difieran en su importancia de acuerdo con las áreas del sistema nervioso en donde se

localice la lesión; de ahí que la evaluación clínica de las manifestaciones que producen los granulomas cisticercosos en los 149 casos reportados por Sotelo, existan fenómenos que aparentemente podrían ser difíciles de explicar, como son el 23 por ciento de los casos en donde las manifestaciones fueron ipsilaterales, situación que ha sido considerada por la nueva clasificación internacional de las crisis epilépticas, suprimiéndose el término de crisis adversivas contralaterales.

Persisten muchas interrogantes que merecen mayores estudios, por ejemplo la existencia de cisticercosis granulomatosa calcificada asintomática, con localizaciones enteramente semejantes a las reportadas en este trabajo. Queda por aclarar la delimitación del área epileptogénica, que mediante el uso de la emisión de positrones se ha demostrado que existen zonas hipometabólicas rodeando la lesión, en este caso el granuloma, que pueden estar también involucradas en el mecanismo de descarga.

El modelo humano propuesto por Sotelo, por su importancia epidemiológica, ofrece muchas posibilidades de análisis, además del clínico, particularmente el de los ensayos farmacológicos.

El afán inquisitivo de la verdad debe ser el motor que mueva nuestra corporación. Al intentar definir el perfil académico de Julio Sotelo, nos satisface encontrar siempre el deseo de descifrar enigmas científicos. A pesar de las aparentes limitaciones propias de la época, la producción científica de Julio Sotelo será una aportación que apoyará la confrontación de las ideas, para avanzar en el campo de la ciencia.

*Académico numerario. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.