

Asociación de Tumores Neuroepiteliales y Displasia Cortical Focal Microscópica en Pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal Fármaco Resistente

Dra. Bárbara Estupiñán-Díaz.1 Dra.C Lilia Morales-Chacón.2 Dr. Iván García-Maeso.3 Dra. C Lourdes Lorigados-Pedre.4 Dra. Sirced Salazar-Rodríguez.5 Dr. Héctor Gómez.6 Dr. Otto Trápaga-Quincoses.2 Téc. Leney Hidalgo-Portal.1 Dra. Margarita Báez-Martín.2 Dr. Arnaldo Gómez-Lotti.3 Téc. Abel Sánchez- Coroneaux.2

1 Laboratorio de Anatomía Patológica

2 Servicio de Neurofisiología Clínica

3 Servicio de Neurocirugía

4 Laboratorio de Inmunología Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). Ciudad de La Habana, Cuba.

5 Laboratorio de Anatomía Patológica Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Ciudad de La Habana, Cuba

6 Laboratorio de Anatomía Patológica Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN). Ciudad de La Habana, Cuba.

Resumen

Introducción: Existe controversia entre la extensión de la resección quirúrgica de tumores cerebrales monitoreada electrofisiológicamente y la evolución clínica postoperatoria de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) fármaco resistente. **Objetivos:** Evaluar el espectro histológico y las características electroclínicas e imagenológicas así como la evolución clínica en pacientes con tumores neuroepiteliales incluidos en el programa de cirugía de la Epilepsia del CIREN. **Pacientes y métodos:** De la base de datos de pacientes con epilepsia fármaco resistente operados entre 2002 y 2009, se seleccionaron los casos con diagnóstico de tumor. A los pacientes se les realizó una lobectomía temporal ajustada por electrocorticografía (ECoG). Se describe el patrón histológico, video-electroencefalograma (V-EEG) ictal y la ECoG intraoperatoria. **Resultados:** De los 25 pacientes analizados, 5 presentaban lesiones estructurales neocorticales en la RMN, uno de ellos fue un quiste aracnoideo por lo que no se incluyó en el estudio. El examen histológico evidenció una paciente con astrocitoma pilocítico, dos ganglioglioma (GG) y un tumor neuroepitelial dismorioplástico (TND), estos últimos asociados a una displasia cortical focal (DCF) tipo IA y IB. El tipo de crisis en estos pacientes previo a la cirugía eran parciales complejas. Los pacientes están libres de crisis hasta el momento de su última evaluación clínica. **Conclusiones:** Se evidencia la asociación de tumores glioneuronales (GG y TND) con DCF microscópica en pacientes con ELT. La lobectomía temporal ajustada por ECoG permite lograr la condición libre de crisis en pacientes con ELT / tumores del tejido neuroepitelial, aún en los casos asociados a DCF.

Palabras clave: Displasia cortical focal. Elocorticografía. Epilepsia focal fármaco resistente. Evolución clínica. Tumores lóbulo temporal.

Abstract

Introduction: There is controversy between the extension of the surgical resection of electrophysiologically monitored brain tumors and the postoperative clinical evolution of patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy (TLE). **Objective:** To evaluate the histopathological spectrum and the electroclinical and imagenologic characteristics, as well as the clinical evolution in patients with neuroepithelial tumors included in the program of epilepsy surgery at CIREN. **Patients and methods:** Cases with tumors and pharmacoresistant epilepsy operated from 2002 – 2009 were selected from the database. The patients underwent temporal lobectomy adjusted by electrocorticography (ECoG). The histopathological pattern, ictal video-EEG and intraoperative EcoG are described here. **Results:** Of the 25 analyzed patients, 5 presented MRI neocortical structural lesions. One of them was an arachnoid cyst, a reason for its exclusion from the study. The histopathologic exam evidenced a patient with pilocytic astrocytoma, two ganglioglioma (GG) and a dysmorioplastic neuroepithelial tumour (DNT); the last one associated to a focal cortical dysplasia (FCD) type IA and IB. The seizure - type in these patients previous to surgery was partial complex. All cases were free of seizure until the last clinical evaluation. **Conclusions:** The association of glioneuronal tumors is evidenced (GG and TND) with microscopic FCD in TLE patients. The temporal lobectomy adjusted by ECoG allowed to achieve the condition of no seizure in TLE patients / tumors of the neuroepithelial tissue, even in cases associated to FDC.

Keywords: Elocorticography. Focal cortical dysplasia. Pharmacoresistant focal epilepsy. Clinical outcome. Temporal lobe tumors.

Introducción

Los tumores cerebrales primarios son causa frecuente de epilepsia fármaco resistente en el 30% de los pacientes adultos y en el 19% de la población pediátrica¹ y se caracterizan por un curso indolente, rasgos patológicos benignos y una larga sobrevida.²

Existe una controversia entre la extensión de la resección quirúrgica de tumores cerebrales monitoreada electrofisiológicamente y la evolución clínica postoperatoria de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) fármaco resistente.^{3,8}

Las crisis convulsivas resultan la manifestación más frecuente en pacientes con neoplasias cerebrales de bajo grado y su incidencia está relacionada con la localización, la velocidad de crecimiento así como las características microscópicas de los tumores.^{9,10} Entre los tumores de bajo grado que causan epilepsia fármaco resistente podemos mencionar al astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomórfico, oligodendroglioma, ganglioglioma (GG) y el tumor neuroepitelial disembrionario (TND),^{2,11,19} estos dos últimos asociados a displasia cortical (DC) en más del 80% de los casos^{2,8,20,28} y con una alta incidencia en centros dedicados al tratamiento quirúrgico de la epilepsia.^{2,14,29,32} El resultado o evolución clínica postquirúrgica de estos casos es controversial.

Los objetivos del presente trabajo fueron evaluar el espectro histológico y las características electroclínicas e imagenológicas así como la evolución clínica en pacientes con tumores neuroepiteliales incluidos en el programa de cirugía de la Epilepsia del CIREN.

Pacientes y Métodos

De la base de datos de pacientes con epilepsia fármaco resistente, operados entre los años 2002 y 2009, se seleccionaron los casos con diagnóstico de tumor. A los enfermos se les realizó una lobectomía temporal ajustada por electrocorticografía (ECoG). Se evaluaron además las características electroclínicas mediante video electroencefalograma (V-EEG) y del ECoG intraoperatorio así como los hallazgos encontrados en la RMN. El tejido resecado fue inmediatamente fijado en formaldehído al 10 % por 72 horas, tallado en fragmentos más pequeños e incluidos en parafina, cortados a 5 micras de grosor y teñidos con hematoxilina y eosina y Klüver - Barrera. A 3 de los 4 casos con diagnóstico histológico de tumor, se les realizó inmunohistoquímica para la proteína ácida gliofibrilar (GFAP, ANACROM, dilución 1/50), sinaptofisina (ANACROM, dilución 1/25) y enolasa neurona específica (ENE, ANACROM, anticuerpo prediluido).

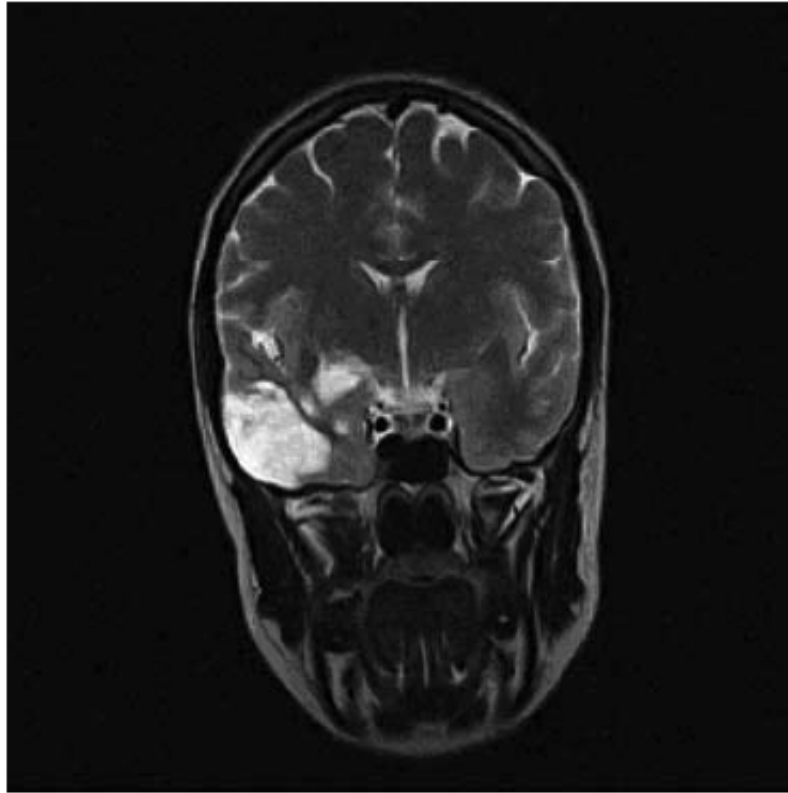


Figura 1. Paciente 3. RMN/T2. Formación quística leptomenínea en región temporal derecha con discretos signos expansivos.

Tabla 1
Datos clínicos de los pacientes con tumor neuroepitelial y epilepsia fármaco resistente.
Resultados de la RMN y el diagnóstico histológico.

No. Caso	Edad años / Sexo	Inicio Crisis (edad)	D C años	RMN	Histología
1	37 / F	8	29	Atrofia hipocampal bilateral. Imagen quística con nódulo mural en	Astrocitoma pilocítico
2	21 / M	19	2	Lesión hiperintensa que capta contraste en la porción más interna del lóbulo temporal izquierdo	Ganglioglioma Displasia cortical focal tipo IB
3	35 / F	14	21	Formación quística leptomenígea en región temporal derecha de 36x34 mm con discretos signos expansivos	Tumor neuroepitelial disembrionárico Displasia cortical focal tipo IA Cuerpos amiláceos en superficie meníngea, perivasculares y en el parénquima de la sustancia gris y blanca
4	32 / F	13	19	Lesión hiperintensa que capta contraste en región temporal izquierda	Ganglioglioma Displasia cortical focal tipo IA

DC: duración de las crisis
 QQ: quirúrgico
 RMN: resonancia magnética nuclear

El diagnóstico histopatológico de tumor del Sistema Nervioso Central se realizó según la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud.³³ Para el diagnóstico microscópico de displasia cortical focal (DCF) se tuvo en cuenta la clasificación sugerida por Palmieri y colaboradores: anomalías arquitecturales aisladas (dislaminación, DCF tipo IA); anomalías arquitecturales más neuronas gigantes o inmaduras (DCF tipo IB); anomalías arquitecturales con neuronas dismórficas (DCF tipo IIA); anomalías arquitecturales con neuronas dismórficas y células balonadas (DCF tipo IIB).^{34,35}

Resultados

La Tabla 1 resume los datos clínicos, resultados de la RMN y el diagnóstico histológico de los pacientes estudiados. La edad de inicio de las crisis osciló entre 8 y 19 años. La duración de las crisis, previa a la cirugía fluctuó entre 2 y 21 años. De los 25 pacientes analizados, 5 presentaban lesiones estructurales neocorticales en la RMN, uno de ellos fue un quiste aracnoideo por lo que no se incluyó en el trabajo; en ninguno de los casos la RMN demostró la presencia de DCF. (Figura 1).

Tal como se muestra en la Tabla 2, todos los pacientes presentaban crisis parciales complejas (CPC) evidenciadas en el V-EEG, en tres de estos precedidas de auras y en dos con generalización secundaria (crisis tónico clónico generalizada) durante las sesiones de monitoreo. En esta tabla se resumen además los hallazgos del V-EEG en cuanto a conducta ictal y patrón EEG ictal, predominando las crisis iniciadas en vigilia y el patrón ictal EEG con actividad rítmica de 5-9Hz, en todos los casos con topografía en región temporal. Durante la ECoG intraoperatoria se destaca la presencia en todos los registros de puntas

aisladas y repetitivas localizadas en el giro temporal inferior predominantemente a una frecuencia mayor de 0.5/min y entre 0.7-2.7/min (Figura 2).

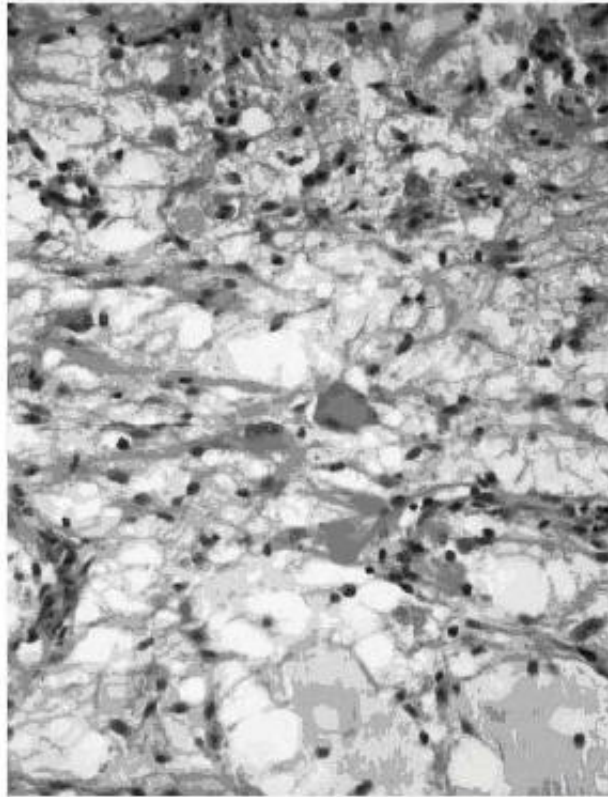


Figura 3. Paciente 2. Ganglioglioma. Neuronas bi y multinucleadas, cuerpos granulares eosinofílicos. H/E 40X.

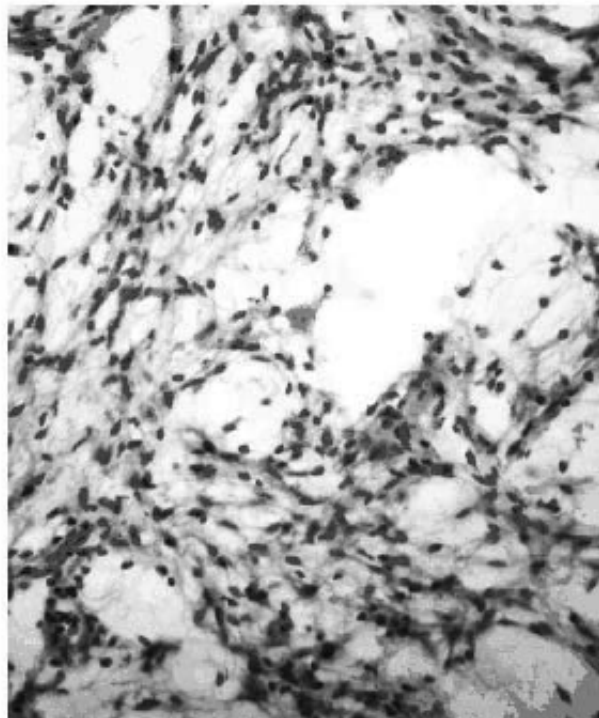


Figura 4. Paciente 2. Ganglioglioma. Elementos gliales positivos a la GFAP 20X.

El examen microscópico evidenció en el caso 1 un patrón bifásico formado por áreas celulares alternando con zonas menos celulares de aspecto microquístico, células bipolares con extensiones finas y largas y fibras de Rosenthal. Focalmente se observaron astrocitos con atipia e hiper cromatismo nuclear, así como

proliferación capilar glomeruloide con áreas oligo-like (morfológicamente similar a los oligodendrocitos) correspondiendo con un astrocitoma pilocítico.

Los casos 2 y 4 mostraron la presencia de grupos de neuronas grandes, dismórficas, bi y multinucleadas dispuestas de manera desorganizada, mezcladas con células gliales, infiltrado linfocítico perivascular, cuerpos granulares eosinofílicos (Figura 3) y calcificación (caso 4), diagnosticándose un GG. La GFAP evidenció el componente glial (Figura 4). En el paciente 2 se apreció una dislaminación en el tejido cortical que rodeaba al tumor con un incremento del número de células en la capa I así como neuronas gigantes y mal orientadas en las capas II y III, correspondiendo con una DCF tipo IB (Figura 5). La corteza que rodeaba al tumor de la paciente 4 presentó también una dislaminación con neuronas mal orientadas de las capas II y III fundamentalmente, correspondiendo con una DCF tipo IA.

La histología de la paciente 3 presentó múltiples nódulos pequeños localizados en la sustancia gris y blanca. El componente glioneuronal específico estaba dispuesto de manera columnar, formado por células oligo like y neuronas de morfología normal flotando en una matriz de mucina pálida y astrocitos, hallazgos que corresponden con un TND (Figura 6). Así mismo, el tejido cortical que rodeaba al tumor evidenció una dislaminación de las capas II, III y IV fundamentalmente, correspondiendo con una DCF tipo IA. Apreciamos además la presencia de numerosos cuerpos amiláceos localizados en la superficie meníngea, perivasculares y en la sustancia gris y blanca así como espacios de Virchow Robin dilatados con vasos sanguíneos de paredes engrosadas.

Los pacientes con diagnóstico de astrocitoma pilocítico, GG y TND están libres de crisis 30, 21 y 19 meses respectivamente tras la cirugía. La paciente restante (GG) está libre de crisis con 10 meses de evolución postquirúrgica.

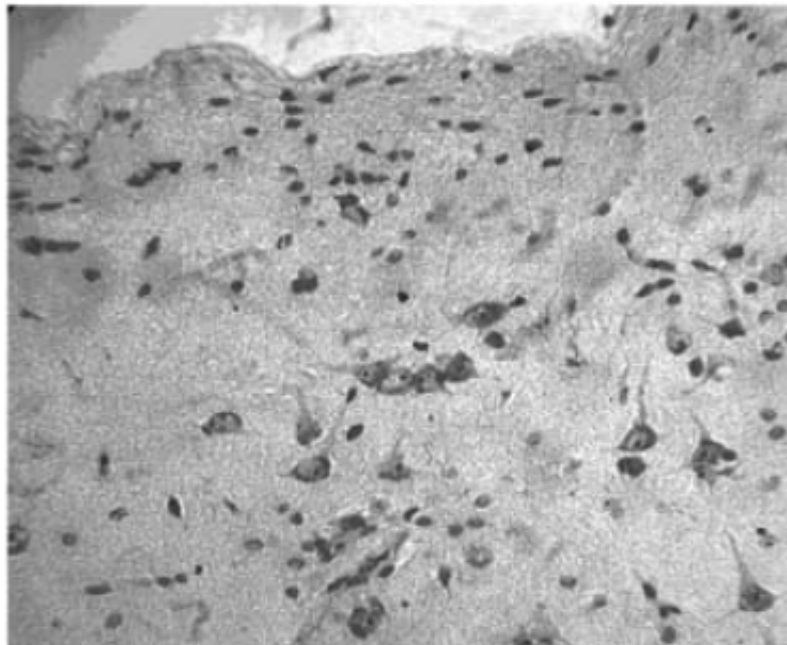


Figura 5. Paciente 2. Displasia cortical focal IB. Dislaminación de las capas II y III, con neuronas gigantes y mal orientadas y aumento del número de células en la capa molecular. Kluver-Barrera 40X.

Discusión

Los objetivos principales del tratamiento quirúrgico en tumores de bajo grado relacionados con epilepsia fármaco resistente son la resección completa de la lesión y el control de las crisis epilépticas, si tenemos en cuenta que estas son el síntoma cardinal en la mayoría de los pacientes,³⁶ existiendo una correlación demostrada entre la cronicidad del tumor y la incidencia de las convulsiones.⁹

Se ha reportado en diferentes series que el lóbulo temporal es el sitio más frecuente de localización de los tumores neuroepiteliales y epilepsia fármaco resistente.^{2,11,12,18,19,37,38}

Desde el pasado siglo se ha abordado en la literatura científica la controversia entre el tipo de proceder quirúrgico, la extensión de la resección y la realización de estudios neurofisiológicos transoperatorios con el

resultado clínico postoperatorio en pacientes con epilepsia fármaco resistente y tumor cerebral. Penfield y Jasper sugirieron que la resección de una anomalía estructural sin la corteza epileptogénica que lo rodea no reduciría la actividad convulsiva, siendo necesario una segunda intervención para el control de las crisis.³ Por su parte Hirsch y colaboradores plantean que la resección de gliomas de bajo grado sin la eliminación de la zona epileptogénica tiene efectos favorables en el control de las crisis,⁴ en tanto otros autores están de acuerdo en que los tumores no son intrínsecamente epileptogénicos y que el tejido peritumoral es la zona donde probablemente se generan las crisis.^{39,40} Britton y colaboradores en su artículo plantearon varias razones que conllevaron a una evolución no satisfactoria de sus enfermos: resección incompleta del tumor, recurrencia de la lesión, patología dual y la presencia de una corteza epileptogénica residual.⁶

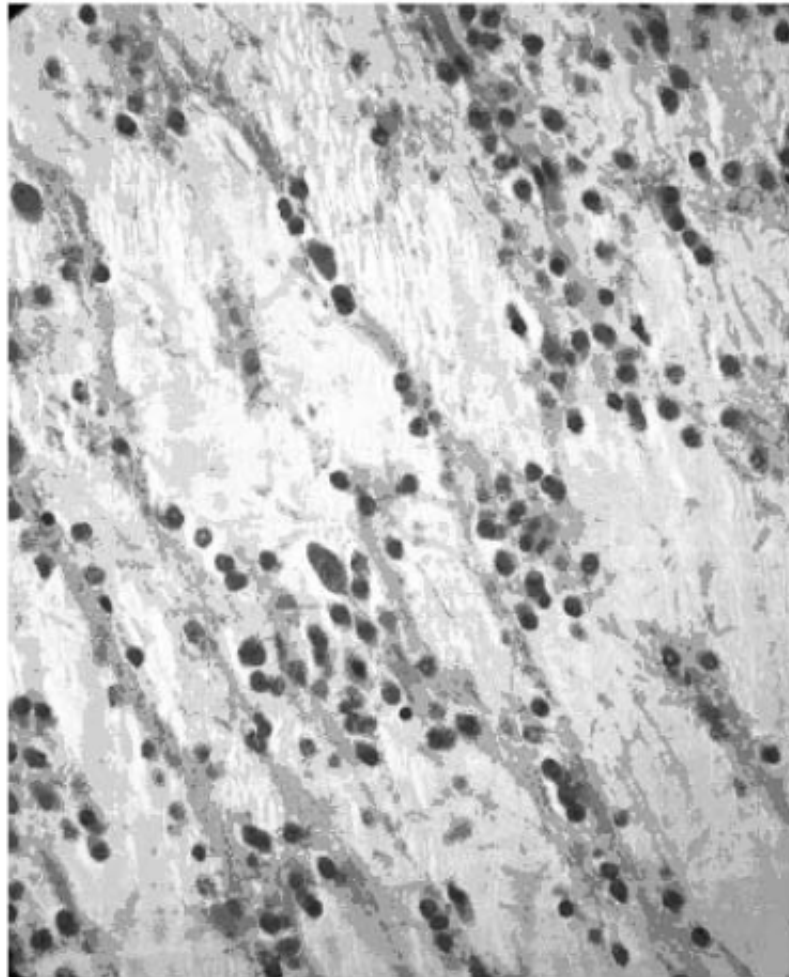


Figura 6. Paciente 3. Tumor neuroepitelial disembrionárico. Presencia de células oligo like y neuronas flotando en un lago de mucina. H/E 40X).

Tabla 2
Características del Vídeo EEG preoperatorio y la ECoG
intraoperatoria de los pacientes operados

Nº Caso	Conducta ictal	Patrón electrográfico de inicio ictal	Electrocorticografía intraoperatoriaa
1	Número de crisis evaluadas: 14, 12 en vigilia y 2 en sueño. Arresto de la actividad. Sabor metálico en la boca que asciende desde epigastrio y sensación de que los objetos a su alrededor se alejan y se toman pequeños. Desviación de la cabeza hacia la izquierda que precede las crisis tónico clónica generalizadas	Actividad rítmica 4.5 Hz en cigomático derecho y T4	Localización del registro: temporal derecho. PE: Puntas aisladas y repetitivas con una frecuencia de descarga absoluta de 0,7/minuto
2	Número de crisis evaluadas: 4, en vigilia. No aura. Arresto de actividad. Automatismos gestuales bimanuales, de búsqueda y bipedales así como rascado de la nariz con la mano izquierda	Actividad rítmica 4-6 Hz en la posición de los electrodos T3 y T5	Localización del registro: temporal izquierdo. PE: Puntas aisladas y repetitivas con una frecuencia de descarga absoluta de 1,3/minuto
3	Número de crisis evaluadas: 8, 6 en vigilia y 2 durante el sueño. Aura psíquica déja vu. Arresto de actividad, distonia distal de la mano izquierda. Automatismos gestuales unilaterales de la mano derecha	Actividad rítmica 4 Hz en T2, cigomático derecho con posterior evolución a T4 y T6	Localización del registro: temporal derecho. PE: Puntas aisladas y repetitivas con una frecuencia de descarga absoluta de 2,7/minuto
4	Número de crisis evaluadas: 4, 3 en vigilia y 1 en sueño. Aura (despersonalización). Mirada fija, arresto de actividad, automatismos gestuales y deambulatorios. Crisis tónico clónica generalizada	Actividad rítmica de 7-8 Hz que se inicia en cigomático izquierdo A1 y F7 y evoluciona a T5	Localización del registro: izquierdo. PE: Puntas aisladas y repetitivas con una frecuencia de descarga absoluta de 2,1/minuto

PE: patrón electrocorticográfico.

Actualmente se desconocen los mecanismos epileptogénicos del TND y del GG. Se plantea que el tumor

por si solo es epileptogénico dadas sus características clinicopatológicas así como la irritación que provoca en la corteza que lo rodea, esto último es similar al comportamiento de otros tumores glioneuronales.⁹ Otro elemento a tener en cuenta relacionado con la generación de las crisis es su asociación con la DC, la que presenta su propia epileptogenicidad. La desorientación de las neuronas conlleva a una disminución de las conexiones axodendríticas interfiriendo con la sinaptogénesis.⁴¹⁻⁴³

La asociación del TND y el GG con la DC ha sido reportada en la literatura. Se discute si estos tumores se originan de la DC, o representan una forma peculiar de displasia o simplemente coexisten ambas lesiones. Takahashi y colaboradores reportaron que 20 de los 24 pacientes con TND estaban asociados con DC para un 83.3%.⁸ Por su parte Lee y coautores refirieron que 11 de los 20 casos con TND analizados por ellos presentaban DC (55%),⁴⁴ en tanto Sharma y coautores observaron la DC en 12 de los 32 casos (37.5%) con diagnóstico histológico de TND.⁴⁵ En los tres artículos se comunica un excelente control de las crisis en el postoperatorio tras la resección completa del tumor y el tejido que lo rodeaba. En los dos primeros trabajos la resección fue guiada por ECoG.

En relación con el GG, Morris y coautores reportaron que el 36.8% (14 de 38) estaba asociado con DC sin correlacionarse con el resultado de las crisis.²⁶ Im y colaboradores en su trabajo refieren que la DC estuvo presente en 11 de 23 pacientes con GG del lóbulo temporal para un 37.9% y solo en un caso se sospechó el diagnóstico de DC con los estudios de neuroimágenes, relacionándose con un pobre control de las crisis en el postoperatorio.²⁹ Sarkar y colaboradores reportaron la coexistencia de DCF con GG en 15 pacientes y 12 con TND.⁴⁶

Jooma y colaboradores en su artículo contrastan los resultados de la evolución clínica postquirúrgica entre los pacientes sometidos a una lesionectomía con aquellos a los que se les realizó una resección guiada por estudios electrofisiológicos y el resultado no puede ser más evidente: 19% versus 95%.⁷ Por su parte Moore y coautores realizaron un estudio comparativo entre la realización de una lesionectomía estereotáctica y una lobectomía anterior que incluye la lesión, encontrando que el 50% y el 90% de los enfermos estaban libres de crisis tras la lesionectomía y lobectomía anterior respectivamente.⁵

La asociación entre DCF ligera y epileptogenicidad expresada por la presencia de puntas en el ECoG ha estado sujeta a intenso debate. Cualquier tipo de DC podría ser epileptogénica o eléctricamente inerte.⁴⁷ En la evaluación de las DCF resultan fundamentales los estudios de RMN y los registros transoperatorios de ECoG, los cuales permiten definir los límites de la resección ideal e identificar áreas elocuentes en la zona epileptogénica (ZE) que pueden limitar la resección. En nuestros pacientes todas las resecciones fueron guiadas por ECoG y el patrón más consistente fue el de puntas aisladas y repetitivas con una frecuencia de descarga mayor de 1.5/min.

Se han descrito varios tipos de patrones de descarga epileptiforme en los pacientes con DCF, pero la falta de una clasificación aceptada de estos patrones electrocorticográficos ha provocado el uso de diferentes términos y definiciones. Palmieri y colaboradores reportaron que las descargas epileptiformes ictales o continuas (patrones reclutantes/derreclutantes, ráfagas repetitivas y puntas rítmicas casi continuas) se relacionaban con las DC.⁴² En un estudio que realizamos en el CIREN, La Habana Cuba, hemos observado un patrón de puntas aisladas registradas en el giro temporal inferior de todos los pacientes con DCF microscópica asociada a esclerosis hipocámpal y de puntas repetitivas en el 81% de los pacientes evaluados.⁴⁸

Las descargas tipo puntas continuas no se ven exclusivamente en los pacientes con DCF sino también en los pacientes con otros tipos de patologías, como la gliosis postraumática, o los tumores glioneuronales de bajo grado.^{49,50} En general esta actividad puede ser un marcador de epileptogenicidad, indicando un sustrato fisiopatológico o histológico común. Ferrier encontró asociación entre los patrones de descarga epileptiforme tipo puntas continuas o descargas reclutantes y la densidad neuronal en la lesión, indicando que una alta densidad neuronal podría ser crucial para la generación en el tejido de puntas continuas y descargas reclutantes, al menos en los pacientes con DCF o tumores glioneuronales.⁵¹

Haddad y colaboradores afirmaron en su trabajo que los tumores localizados en el lóbulo temporal pueden estar asociados con anomalías estructurales diferentes al tumor,⁵² reafirmando la necesidad de conocer la extensión de la ZE. En nuestro artículo 3 de los 4 pacientes con tumores neuroepiteliales estaban asociados con DCF con excelente control de las crisis a los 21, 19 y 10 meses de evolución postquirúrgica.

Nuestros resultados confirman que para lograr la condición libre de crisis en los pacientes intervenidos, se debe realizar la resección completa del tumor y de la ZE confirmada por la ECoG intraoperatoria, que permita reconocer la presencia o no de DC u otro tipo de lesión según el patrón electrográfico. Téngase en

cuenta que con los estudios imagenológicos actuales no es posible determinar en la mayoría de los casos las DC ligeras.

Bibliografía

1. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009; 50(6):1310-1335.
2. Pasquier B, Peoc'h M, Fabre-Bocquentin B, Bensaadi L, Pasquier D, Hoffmann D, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord* 2002; 4(2):99-119.
3. Penfield W, Jasper H, eds. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little, Brown and Co., 1954.
4. Hirsch JF, Sainte Rose C, Pierre-Kahn A, Pfister A, Hoop-Hirsch E. Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *Neurosurgery* 1989; 70:568-572.
5. Moore JL, Cascino GD, Trenerry MR. A comparative study of lesion resection with corticectomy with stereotactic lesionectomy in patients with temporal mass lesional epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (Supp 3): 96.
6. Britton JW, Cascino GD, Sharbrough FW, Kelly PJ. Low-grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy: efficacy of surgical treatment. *Epilepsia* 1994; 35(6):1130-1135.
7. Jooma R, Yeh HS, Privitera MD, Gartner M. Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumours manifesting with complex partial seizures. *J Neurosurg* 1995; 83:231-236.
8. Takahashi A, Hong S-C, Seo DW, Hong SB, Lee M, Suh Y-L. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery. *Surg Neurol* 2005; 64:419-427.
9. Cascino GD. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 3): S37-44.
10. Iannelli A, Guzzetta F, Battaglia D, Iuvone L, Di Rocco C. Surgical treatment of temporal tumors associated with epilepsy in children. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32:248-254.
11. Wolf HK, Campos MG, Zentner J, Hufnagel A, Schramm J, Elger CE, et al. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol* 1993; 52 (5):499-506.
12. Plate KH, Wieser HG, Yasargil MG, Wiestler OD. Neuropathological findings in 224 patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 1993; 86 (5):433-438.
13. Zentner J, Wolf HK, Ostertun B, Hufnagel A, Campos MG, Solymosi L, et al. Gangliogliomas: clinical, radiological, and histopathological findings in 51 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(12):1497-1502.
14. Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, Ostertun B, Behrens E, Campos MG, et al. Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy. *Neurosurgery* 1997; 41(2):378-86.
15. Blümcke I, Lobach M, Wolf HK, Wiestler OD. Evidence for developmental precursor lesions in epilepsy-associated glioneuronal tumors. *Microsc Res Techn* 1999; 46:53-58.
16. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003; 44(6):822-830.
17. Zaatreh MM, Firlik KS, Spencer DD, Spencer SS. Temporal lobe tumoral epilepsy. Characteristic and predictors of surgical outcome. *Neurology* 2003; 61:636-641.
18. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, Weiss SK, Donner EJ, Shroff M, et al. Temporal lobe surgery for intractable epilepsy in children: an analysis of outcomes in 126 children. *Neurosurgery* 2006; 59(6):1203-1213.
19. Ruban D, Byrne RW, Kanner A, Smith M, Cochran EJ, Roh D, et al. Chronic epilepsy associated with temporal tumors: long-term surgical outcome. *Neurosurg Focus* 2009; 27 (2):E6.
20. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz J-P, Laws ER, Vedrenne C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery* 1988; 23:545-556.
21. Dumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Brain Pathol* 1993; 3:283-295.
22. Prayson RA, Estes ML, Morris HH. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia* 1993; 34(4):609-615.
23. Raymond AA, Halpin SFS, Alsanjari N, Cook MJ, Kitchen ND, Fish DR, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Features in 16 patients. *Brain* 1994; 117:461-475.
24. Prayson RA, Khajavi K, Comair YG. Cortical architectural abnormalities and MIB immunoreactivity in gangliogliomas: a study of 60 patients with intracranial tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54:513-520.
25. Prayson RA, Morris HH, Estes ML, Comair YG. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 tumors including MIB1 immunoreactivity. *Clin Neuropathol* 1996; 15(1):47-53.
26. Morris HH, Matkovic Z, Estes ML, Prayson RA, Comair YG, Turnbull J, et al. Ganglioglioma and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic features and predictors of outcome after surgery. *Epilepsia* 1998; 39:307-313.
27. Valenti MP, Froelich S, Armspach JP, Chenard MP, Diemann JL, Kerhli P, et al. Contribution of

- SISCOM imaging in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy related to dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Epilepsia* 2002; 43:270-276.
28. Sakuta R, Otsubo H, Nolan MA, Weiss SK, Hawkins C, Rutka JT, et al. Recurrent intractable seizures in children with cortical dysplasia adjacent to dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Child Neurol* 2005; 20:377-384.
29. Im SH, Chung CK, Cho BK, Lee SK. Supratentorial ganglioglioma and epilepsy: postoperative seizure outcome. *J Neurooncol* 2002; 57(1):59-66.
30. Panda S, Radhakrishnan VV, Radhakrishnan K, Rao RM, Sankara SP. Electro-clinical characteristics and postoperative out-come of medically refractory tumoural temporal lobe epilepsy. *Neurol India* 2005; 53(1):66-71.
31. Cataltepe O, Üzide TG, İlek YD, Topcu M, Akalan N. Surgical management of temporal lobe tumourrelated epilepsy in children. *J Neurosurg* 2005; 102 (3 Suppl):280-287.
32. Estupiñán B, Morales L, Lorigados L, García I, Bender JE, Tráppaga O, et al. Hallazgos patológicos neocorticales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial farmacorresistente sometidos a cirugía. *Rev Neurol* 2008; 46:203-9.
33. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classifications of tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: IARC; 2007.
34. Palmi A, Lüders HO. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 37:1-17.
35. Palmi A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Folvay-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004; 62:S2-S8.
36. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resections in 332 patients with lowgrade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108(2):227-235.
37. Sun FH, Piao YS, Wang W, Chen L, Wei LF, Yang H, et al. Brain tumors in patients with intractable epilepsy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2009; 38(3):153-157. (Abstract).
38. Alexiou GA, Varela M, Sfakianos G, Prodromou N. Benign lesions accompanied by intractable epilepsy in children. *J Child Neurol* 2009; 24(6):697-700.
39. Marco P, Sola RG, Ramon Y, Cajal S, DeFelipe J. Loss of inhibitory synapses on the soma and axon initial segment of pyramidal cells in human epileptic peritumoural neocortex: implications for epilepsy. *Brain Res* 1997; 4:47-66.
40. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir* 2000; 142:1-15.
41. Sarnat HS. Disturbances of late neuronal migration in the perinatal period. *AM J Dis Child* 1987; 141:969-980.
42. Palmi A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995; 37 (4):476-487.
43. Hong SC, Kang KS, Seo DW, Hong SB, Lee M, Nam DH, et al. Surgical treatment of intractable epilepsy accompanying cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2000; 93:766-773.
44. Lee DY, Chung CK, Hwang YS, Choe G, Chi JG, Kim HJ, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: radiological findings (including PET, SPECT, and MRS) and surgical strategy. *J Neurooncol* 2000; 47:167-174.
45. Sharma MC, Jain D, Gupta A, Sarkar C, Suri V, Garg A, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumot: a clinicopathological study of 32 cases. *Neurosurg Rev* 2009; 32:161-170.
46. Sarkar C, Sharma MC, Deb P, Singh VP, Chandra PS, Gupta A, et al. Neuropathological spectrum of lesions associated with intractable epilepsies: A 10- year experience with a series of 153 resections. *Neurol India* 2006; 54:144-150.
47. Rosenow F, Lüders HO, Dinner DS, Prayson RA, Mascha E, Wolgamuth BR, et al. Histopathological correlates of epileptogenicity as expressed by electrocorticographic spiking and seizure frequency. *Epilepsia* 1998; 39:850-856.
48. Morales L, Estupinán B, Lorigados L, Trápaga O, García I, Sánchez A, et al. Microscopic mild focal cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: An electrocorticography study. *Seizure* 2009; 18 (8):593-600.
49. Kameyama S, Fukuda M, Tomikawa M, Morota N, Oishi M, Wachi M, et al. Surgical strategy and outcomes for epileptic patients with focal cortical dysplasia or dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 6):37-41.
50. Fukuda M, Kameyama S, Tomikawa M, Wachi M, Sasagawa M, Kanazawa O, et al. Epilepsy surgery for focal cortical dysplasia and dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *No Shinkei Geka* 2000; 28:135-144.
51. Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, Spliet WG, Van Huffelen AC, van Rijen PC, et al. Electrocorticographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2006; 47:1477- 1486.
52. Haddad SF, Moore SA, Menezes AH, VanGilder JC. Ganglioglioma: 13 years of experience. *Neurosurgery* 1992; 32:171-178.