

# Hallazgos Histológicos en Epilepsia Temporal Familiar en Una Familia de Ascendencia Maya

## *Histological Findings In Familial Temporal Epilepsy In A Mayan Descent Family*

Juan Carlos Lara-Girón,<sup>1</sup> Lidia Callejas-Cordón,<sup>1</sup> Abel Sanabria-Sanchinel,<sup>1</sup> Reyna Durón-Martínez,<sup>2</sup> Walter Duarte,<sup>3</sup> Esteban Salatino,<sup>4</sup> Fausto Rodríguez,<sup>5</sup> Valerio Conti,<sup>6</sup> Álvaro Jeréz-Magaña<sup>1</sup>

### Resumen

La epilepsia del lóbulo temporal familiar es un síndrome genético heterogéneo, inicialmente reconocido en estudios con gemelos. En esta condición, muchos miembros de una familia se ven afectados por auras psíquicas o autonómicas y crisis focales con alteración de la conciencia. Describimos dos hermanos, hijos de padres no consanguíneos, con diferentes fenotipos de epilepsia familiar del lóbulo temporal y farmacoresistencia que fueron remitidos a nuestro centro de epilepsia y neurocirugía funcional. La familia, de ascendencia maya, presenta antecedentes de epilepsia en otros familiares. Se realizó cirugía de epilepsia en los dos hermanos permaneciendo libres de crisis hasta la actualidad. Los hallazgos histológicos en los dos casos fueron compatibles con displasia focal cortical IIIa. Es el primer informe latinoamericano de hermanos con evidencia de una correlación entre la epilepsia del lóbulo temporal familiar y los cambios histológicos sugestivos de displasia focal cortical IIIa.

**Palabras clave:** Epilepsia familiar del lóbulo temporal, displasia focal cortical, farmacoresistencia.

### Abstract

Familial temporal lobe epilepsy is a heterogeneous genetic syndrome, initially recognized in studies with twins. In this condition, many members of a family are affected by psychic or autonomic auras and focal seizures with altered consciousness. We describe two brothers, children of non-blood parents, with different phenotypes of familial temporal lobe epilepsy and drug resistance who were referred to our center for epilepsy and functional neurosurgery. The family, of Mayan descent, has a history of epilepsy in other relatives. Epilepsy surgery was performed on the two brothers while remaining seizure-free today. The histological findings in both cases were consistent with cortical focal dysplasia IIIa. It is the first Latin American report of siblings with evidence of a correlation between familial temporal lobe epilepsy and histological changes suggestive of cortical focal dysplasia IIIa.

**Keywords:** Familial temporal lobe epilepsy, cortical focal dysplasia, drug resistance.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 3, 2020

### Introducción

La Epilepsia Familiar del Lóbulo Temporal (EFLT) es un síndrome genético heterogéneo, reconocido inicialmente en estudios de gemelos, donde muchos miembros de una familia son afectados por auras psíquicas o autonómicas, y crisis focales con alteración de la conciencia.<sup>1</sup> Inicialmente fue descrito como un síndrome benigno y autolimitado, de inicio en la adolescencia o adultez temprana, no relacionado a esclerosis del hipocampo ni crisis febriles. Sin embargo, se ha identificado asociación variable con esas condiciones. Basados en la

semiología ictal, tal como en la epilepsia focal temporal en general, la EFLT puede ser clasificada en mesial y lateral. Las crisis de inicio temporal mesial se asocian típicamente con síntomas viscerales, como sensación epigástrica ascendente, dolor abdominal y alucinaciones olfatorias. Las crisis de inicio lateral asocian mareo y náusea ictal.<sup>2</sup> La etiología de la EFLT es compleja. Las mutaciones específicas como las alteraciones del gen leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1), han sido identificadas en hasta el 50% con EFLT lateral, frecuentemente relacionadas a auras auditivas.<sup>3,4</sup> Por otro lado, no

<sup>1</sup>Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "Humana", ciudad de Guatemala, Guatemala.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Centro América, UNITEC, Tegucigalpa, Honduras.

<sup>3</sup>Texas Tech University Health Science Center, Lubbock, Texas, Estados Unidos de América.

Correspondencia:

Abel Alejandro Sanabria-Sanchinel

Dirección: 7ª calle 1-62 Zona 10, ciudad de Guatemala

E-mail: abelsanabria2000@yahoo.es

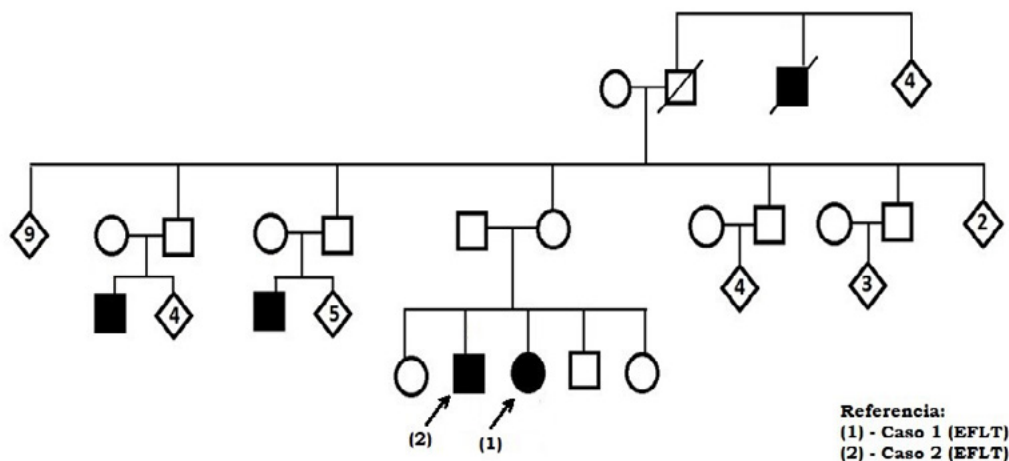
se han encontrado genes asociados con displasia focal cortical (DFC) y EFLT mesial. Recientemente se ha asociado EFLT con DFC sugiriendo la idea de una causa genética subyacente para las dos entidades.<sup>5</sup> Debido a que la DFC es una malformación de la corteza cerebral y puede ser causada por defectos en el neurodesarrollo genéticamente inducidos, dichas alteraciones pueden subyacer a epilepsias familiares.<sup>6</sup>

Describimos a dos hermanos, hijos de padres no consanguíneos, con fenotipos diferentes de EFLT y difícil control de las crisis, pertenecientes a una familia de ascendencia maya con historia de epilepsia en 5 miembros (fig. 1), que fueron referidos a nuestro centro de epilepsia y neurocirugía funcional

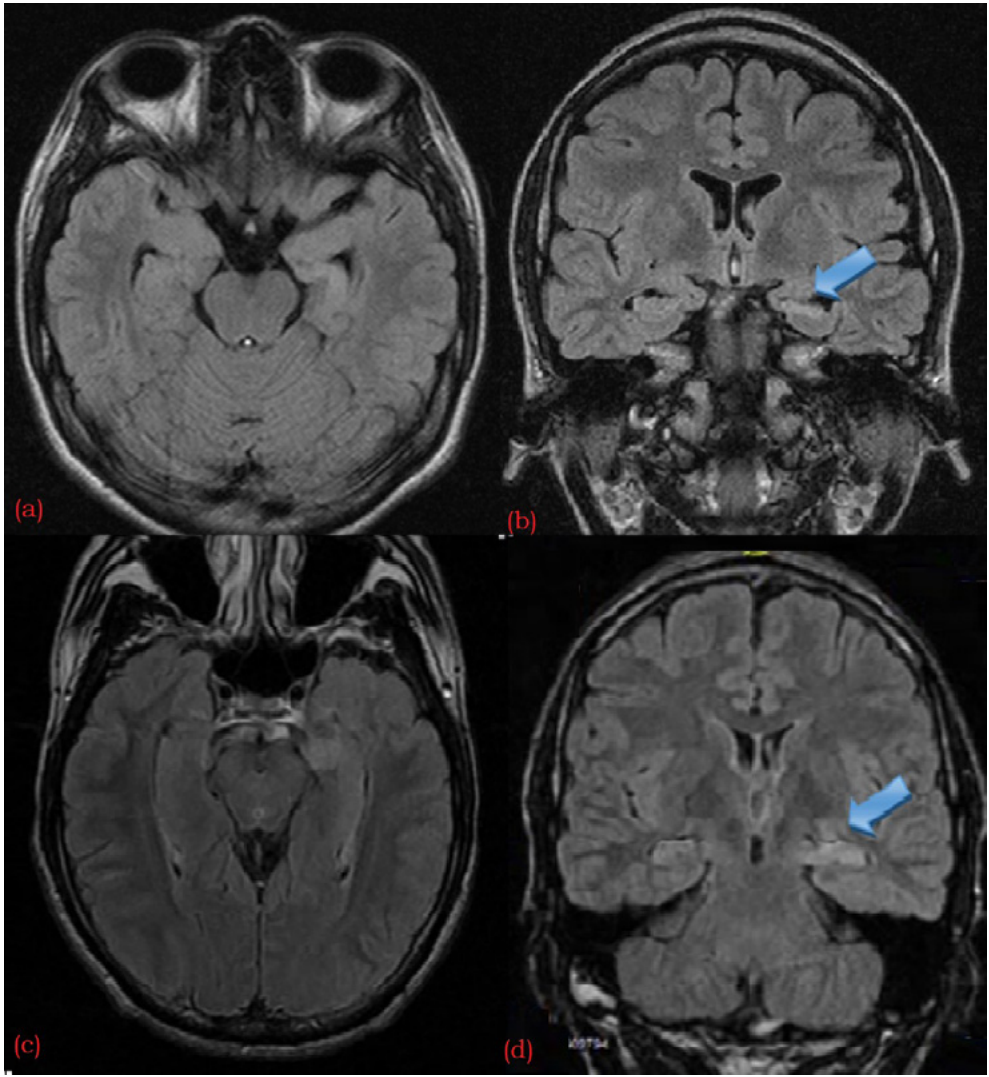
### Caso 1

Mujer de 27 años de edad, sin antecedentes perinatales de interés, parto atendido en domicilio, desarrollo psicomotor normal y buen desempeño académico. Antecedente de crisis febriles atípicas, focales con alteración de consciencia a los 12 meses, con múltiples eventos en veinticuatro horas. Recibió fenobarbital temporalmente. Inició con crisis epilépticas no provocadas a los 6 años de edad, en las que describe movimientos convulsivos con salivación y pérdida de consciencia breve. Estas características clínicas se modifican en la adolescencia. La semiología actual de las crisis, sin aura previa, comienza con pérdida súbita del estado de consciencia, luego automatismos orales de chupeteo y automatismos bimanuales, la duración es de 10-30 segundos. En el estado post-ictal se observa desorientación durante varios minutos. Desde los seis años se pautó de forma sucesiva ácido valproico, carbamazepina (CBZ), topiramato y levetiracetam (LEV), sin alcanzar con ninguna de las combinaciones libertad de crisis. Debido a la farmacoresistencia se realizó pro-

toloco prequirúrgico de epilepsia. La frecuencia de crisis previo a la cirugía era de 2 a 4 por mes, utilizando LEV y CBZ en dosis terapéuticas. En la resonancia magnética (RM) cerebral se evidenció esclerosis mesial temporal izquierda asociado a atrofia del lóbulo temporal ipsilateral (fig. 2a y 2b). En el video-electroencefalograma (VEEG) mostró actividad epiléptica interictal e ictal compatible con epilepsia focal del lóbulo temporal izquierdo. La psicometría evidenció déficit en el índice neurocognitivo, función ejecutiva, velocidad psicomotora, atención compleja y flexibilidad cognitiva, con memoria verbal y visual conservadas. En la reunión multidisciplinaria, se decidió a favor de una lobectomía temporal izquierda. Tras la cirugía el tejido resecado fue analizado con tinciones inmunohistoquímicas para proteína glial fibrilar ácida (GFAP - Glial fibrillary acidic protein), proteínas de neurofilamentos SM31 y SM32, sinaptofisina y antígeno neuronal nuclear y marcador de diferenciación neuronal (NeuN - Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker) en el laboratorio de Neuropatología de la Universidad Johns Hopkins. Se extrajo en bloque la mayor parte del lóbulo temporal resecado, a excepción del hipocampo que fue aspirado, en el tejido analizado se observó gliosis subpial (Fig. 3a) consistente con crisis epilépticas crónicas, en la inmunotinción de proteínas de neurofilamento SM32 (Fig. 3b) se evidencian infrecuentes cúmulos neuronales desorganizados con anomalías arquitectónicas. Los hallazgos descritos en conjunto con la esclerosis hipocampal son compatibles con DFC IIIa. En los siete años de seguimiento tras la cirugía la paciente permanece libre de crisis, Engel 1A, sin cambios en la pauta farmacológica. El perfil psicométrico post-quirúrgico mostró notable mejoría en zona de atención compleja, flexión cognitiva y funciones ejecutivas, sin tener un descenso en las áreas previamente conservadas.

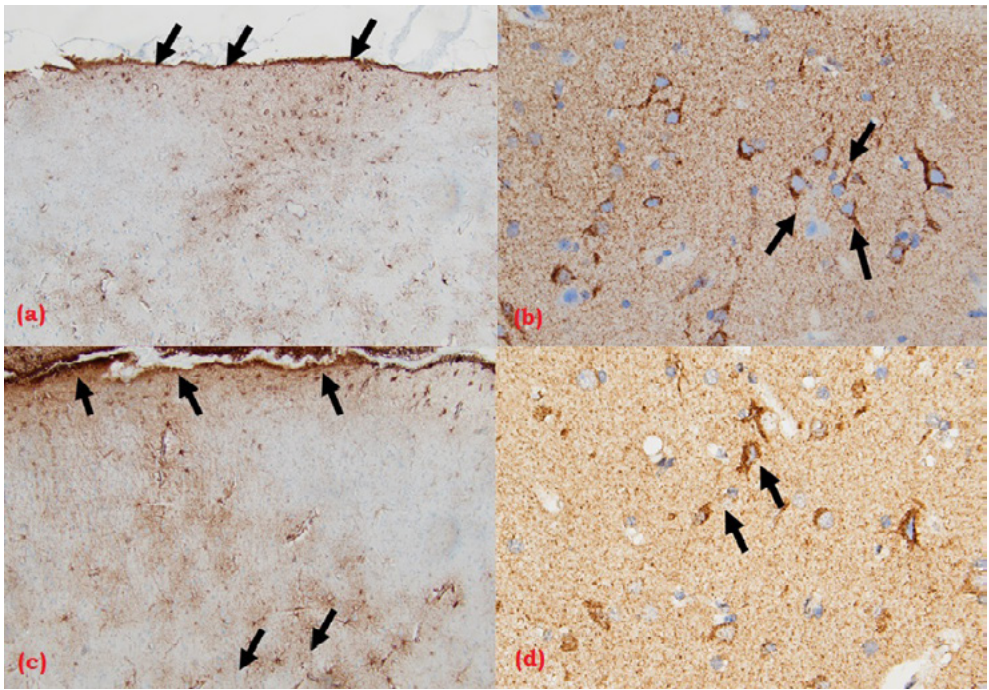


**Figura 1.** Se muestran a los 2 pacientes (Caso 1 y Caso 2). También se muestra a dos primos maternos que sufren epilepsia desde los 15 y 16 años, además a un tío abuelo ya fallecido que presentó crisis generalizadas tónico-clónicas.



**Figura 2.** La RM cerebral (Caso 1) en FLAIR axial (a) y coronal (b) muestra esclerosis mesial temporal izquierda y atrofia cerebral. La RM cerebral

(Caso 2) en FLAIR axial (c) y coronal (d) evidencia atrofia hipocámpal bilateral, observándose esclerosis mesial temporal izquierda e hiperintensidad sospechosa en amígdala ipsilateral.



**Figura 3.** Caso 1: (3a) la tinción inmunohistoquímica de GFAP evidencia gliosis subpial consistente con la epilepsia crónica; (3b) la inmunotinción de la proteína del neurofilamento SM32 identifica grupos de neuronas anormales desorganizadas con anomalías en su arquitectura.

Caso 2: (3c) la tinción inmunohistoquímica de GFAP muestra gliosis subpial, hallazgo consistente con epilepsia crónica; (3b) la inmunotinción de la proteína del neurofilamento SM32 identifica grupos de neuronas anormales y desorganizadas.

## Caso 2

Varón de 29 años de edad, sin antecedentes perinatales de interés, parto atendido por comadrona, sin historia de crisis febriles, desarrollo psicomotor y cognitivo normal. Inició con crisis epilépticas focales a los 2 años y 4 meses de edad. En la semiología de las crisis describe al inicio aura epigástrica ascendente, miedo, luego cierre ocular involuntario, seguido de alteración en el estado de conciencia, mandíbula tensa, salivación y movimientos automáticos no coordinados y simétricos en las cuatro extremidades. Desde los dos años y cuatro meses se pautó de forma sucesiva ácido valproico, CBZ, clonazepam, fenitoína (PHT) y lamotrigina (LTG), sin alcanzar con ninguna de las combinaciones libertad de crisis. Debido a la farmacoresistencia se realizó protocolo quirúrgico de epilepsia. Presentaba previo a la cirugía una frecuencia de crisis de 2 por mes, a pesar de utilizar PHT y LTG en dosis terapéuticas. La RM cerebral mostró esclerosis mesial temporal bilateral, predominantemente en lóbulo izquierdo con una posible lesión asociada en amígdala (fig. 2c y 2d). En el VEEG se evidenció actividad epiléptica ictal e interictal compatible con epilepsia focal del lóbulo temporal izquierdo. La psicometría mostró déficit en el índice neurocognitivo, memoria verbal, tiempo de reacción, velocidad psicomotora y de procesamiento. En la reunión multidisciplinaria, se decidió a favor de una lobectomía temporal izquierda. Tras la cirugía el tejido resecado fue analizado con tinciones inmunohistoquímicas para proteína glial fibrilar ácida (GFAP - Glial fibrillary acidic protein), proteínas de neurofilamentos SM31 y SM32, sinaptofisina y antígeno neuronal nuclear y marcador de diferenciación neuronal (NeuN - Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker) en el laboratorio de Neuropatología de la Universidad Johns Hopkins. Se extrajo en bloque la mayor parte del lóbulo temporal resecado, a excepción del hipocampo que fue aspirado. Los hallazgos inmunohistoquímicos en GFAP del tejido resecado reportaron gliosis subpial y subcortical (fig. 3c). En la inmunotinción SM32 se observó infrecuentes cúmulos neuronales desorganizados (fig. 3d). Los hallazgos descritos en conjunto con la esclerosis hipocámpal son compatibles con DFC IIIa. Después de transcurrir cuatro años desde la cirugía de epilepsia, el paciente permanece libre de crisis, Engel 1A, sin cambios en la pauta farmacológica. La psicometría post-quirúrgica reveló mejoría en todos los dominios afectados, sin pérdida significativa en el puntaje del resto de dominios.

Se realizó análisis genético en sangre en los dos pacientes, los tres hermanos sin epilepsia y los padres sin epilepsia (fig. 1). Se analizaron 21 genes pertenecientes a las vías PI3k/AKT/Mtor (AKT1, AKT3, CC2D1A, CCND2, CNTNAP2, DEPDC5, EIF4E, EZH2, GNAQ, IKBKG, MTOR, MYCN, NPRL2, NPRL3, PIK3CA, PIK3R2, PTEN, STRADA, TBC1D7, TSC1, TSC2) sin

encontrarse variantes patogénicas en ninguno de los cinco. El análisis se centró en los genes causantes de la enfermedad actualmente asociados al fenotipo de los pacientes.

## Discusión

Describimos a dos hermanos con EFLT, perteneciente a un pedigrí con cinco miembros de la familia afectados por epilepsia, que se sometieron a evaluación quirúrgica debido a la farmacoresistencia y posteriormente a cirugía. No se tiene información detallada del resto de familiares. Los análisis histopatológicos demostraron anomalías corticales arquitectónicas que en conjunto con la esclerosis hipocámpal sugieren DFC IIIa. Por esta razón, se realizaron las pruebas genéticas para valorar 21 regiones que codifican las vías PI3K/AKT/Mtor, sin encontrarse variantes patológicas en las regiones analizadas. La EFLT tiene una frecuencia desconocida.<sup>7</sup> Solo hay dos publicaciones anteriores que describen la correlación entre EFLT y DFC.<sup>5,8</sup> Fabera et al<sup>8</sup> informó de dos hermanos con EFLT asociado a DFC tipo IIIa, similar a nuestros casos, aunque con anomalías en el análisis genético para el gen SCN1A, no realizado en nuestros pacientes; Leventer et al<sup>5</sup> describió a dos familias con hermanos diagnosticados con EFLT asociado con DFC Tipo IIa. Nuestra serie agrega a esta literatura el análisis de histopatología en dos hermanos, lo que respalda aún más el potencial de heredabilidad de DFC en familias como la causa de EFLT. Los hallazgos histológicos fueron sutiles, pero sugestivos de DFC. No se identificaron genes candidatos en el cribado limitado de mutaciones conocidas subyacentes a los DFC, lo que potencialmente indica una nueva etiología genética de los DFC familiares. En base de los hallazgos comentados en este reporte, Leventer et al<sup>5</sup> y Fabera et al,<sup>8</sup> se sugiere que los casos de epilepsia temporal familiar con evolución atípica se debe considerar la presencia de una displasia no visible en la imagen. Es el primer reporte de latinoamericano de hermanos con evidencia de correlación entre EFLT y cambios histológicos sugestivos de DFC IIIa al momento de la redacción de este manuscrito.

## Referencias

1. MBerkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996;40(2):227-235. doi:10.1002/ana.410400214
2. Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*. 2010;133(11):3221-3231. doi:10.1093/brain/awq251
3. Manna I, Mumoli L, Labate A, Citrigno L, Ferlazzo E, Aguglia U, Quattrone A, Gambardella A. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE):

- absence of chromosomal rearrangements in LGII gene. *Epilepsy Res.* 2014 Mar;108(3):597-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.11.011. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24315022.
4. Zhang L, Jia Y, Wang Y. The clinical characters and gene detection in a familial temporal lobe epilepsy with auditory aura. *J Clin Neurosci.* 2020 Apr;74:268-270. doi: 10.1016/j.jocn.2020.01.091. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32035795.
  5. Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, Kato M, Fukasawa T, Saito H, Matsumoto N, Itoh M, Kalnins RM, Chow CW, Harvey AS, Jackson GD, Crino PB, Berkovic SF, Scheffer IE. Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia.* 2014 Mar;55(3):e22-6. doi: 10.1111/epi.12533. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24502525.
  6. Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia - review. *Pol J Radiol.* 2012 Apr;77(2):35-43. doi: 10.12659/pjr.882968. PMID: 22844307; PMCID: PMC3403799.
  7. Perucca P, Crompton DE, Bellows ST, McIntosh AM, Kalincik T, Newton MR, Vajda FJE, Scheffer IE, Kwan P, O'Brien TJ, Tan KM, Berkovic SF. Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. *Ann Neurol.* 2017 Aug;82(2):166-176. doi: 10.1002/ana.24984. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28681459.
  8. Fabera P, Krijtova H, Tomasek M, Krysl D, Zamecnik J, Mohapl M, Jiruska P, Marusic P. Familial temporal lobe epilepsy due to focal cortical dysplasia type IIIa. *Seizure.* 2015 Sep;31:120-3. doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.014. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26362388.

**Conflictos de interés:** Declaramos ausencia de conflicto de intereses.

**Financiación:** Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

**Ética, consentimiento y permiso:** La publicación de este manuscrito cumplió con las Normas de Ética de Investigación Clínica según la Declaración de Helsinki de 1964 enmendada en la 64<sup>a</sup>. asamblea general, Fortaleza, Brazil, octubre de 2013 y las guías de buena práctica clínica.