

## CALLOSOTOMÍA EN ESCLEROSIS TUBEROSA, A PROPÓSITO DE UN CASO

### Callosotomy in tuberous sclerosis: A case report

Dilia Judith Mosquera Jiménez<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Libre Seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia.



**Citar Como:** Mosquera Jiménez DJ. Callosotomía en esclerosis tuberosa, a propósito de un caso. SPIMED [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso];3(2):e79. Disponible en: <http://revspimed.sld.cu/index.php/spimed/article/view/79>



#### Correspondencia a:

Dilia Judith Mosquera Jiménez

#### Correo Electrónico:

diliamosqueraj@gmail.com

#### Conflicto de Intereses:

La autora declara que no existe conflicto de intereses.

**Recibido:** 24-08-2021

**Aceptado:** 21-08-2022

**Publicado:** 01-02-2023

**Palabras Clave:** Esclerosis tuberosa; Epilepsia; Cuidados Paliativos; Neurocirugía; Pediatría; Resultado del tratamiento

**Keywords:** Tuberous sclerosis; Epilepsy; Palliative care; Neurosurgery; Pediatrics; Treatment outcome.

### RESUMEN

**Introducción:** La cirugía de epilepsia se ha constituido como una herramienta fundamental para los pacientes con epilepsias refractarias a medicamentos. Este es el caso de los pacientes con esclerosis tuberosa; los cuales suelen presentar tubers en múltiples localizaciones cerebrales que limitan la realización de cirugía de resección focal. La callosotomía surge como una alternativa; esta cirugía paliativa ha conseguido una reducción significativa en el número de crisis, mejoría en las funciones cognitivas y del comportamiento, principalmente en pacientes sin hallazgos imagenológicos o etiología definida.

**Objetivo:** Mostrar que la ausencia de factores predictivos típicos de buena respuesta a la cirugía paliativa no excluye la posibilidad de obtener resultados favorables en pacientes con otras características.

**Presentación del caso:** Paciente con diagnóstico de esclerosis tuberosa con múltiples tubers y epilepsia refractaria a medicamentos, quien fue llevado a callosotomía total con posquirúrgico satisfactorio; se evidenció una mejoría significativa en el control de crisis y en la calidad de vida del paciente y su núcleo familiar.

**Conclusiones:** La callosotomía como procedimiento paliativo, a pesar de sus limitaciones, puede impactar en el nivel de control de crisis de epilepsia no solo en pacientes con foco único sino también

en pacientes con múltiples tubers.

### ABSTRACT

**Background:** The epilepsy surgery has been an essential tool for patients with epilepsy refractory to medicines. It is the case of patients with tuberous sclerosis, who usually present tubers in multiple brain locations, what is a limiting to carry out the focal resection. The callosotomy comes up as an alternative; this palliative surgery has got a meaningful reduction in the number of crises, improvement in the cognitive and behavioral functions, especially in patients without imaging finds or definite etiology.

**Objective:** To show that the lack of predictive factors typical of good answer to the palliative surgery does not exclude the possibility of getting positive results in patients with other characteristics.

**Case Presentation:** Patient with tuberous sclerosis diagnosis, multiples tubers and epilepsy refractory to medicines, who was taken to total callosotomy with satisfactory post-surgical; it was highlighted a meaningful improvement in the seizure control, the quality of life of the patient and his household.

**Conclusions:** The callosotomy as a palliative procedure, despite its limitations, it could impact in the level of seizure control of epilepsy, not only in patients with single focus but also in patients with multiples tubers.

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad genética autosómica dominante de penetrancia casi completa. Es causada por una mutación en los genes TSC1 en el cromosoma 9 y TSC2 en el cromosoma 16, que codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. La alteración de estos genes da origen a una hiperactivación de la vía mTOR (mammalian Target of Rapamycin) involucrada en crecimiento celular, síntesis de proteínas y metabolismo <sup>(1)</sup>. Es posible detectar estos genes en alrededor del 85 al 90 % de los casos <sup>(2)</sup>. La ET fue descrita inicialmente por

Bourneville en 1880 y su incidencia oscila de 1 entre 6000 a 10000 nacimientos, de los cuales solo el 30 % de los casos presentan antecedentes familiares <sup>(3)</sup>.

La enfermedad se caracteriza por la presencia de tubers en cerebro, ojos, piel y corazón, que se asocian a retraso mental y epilepsia, aunque se han descrito en otras localizaciones <sup>(4)</sup>. Los pacientes con lesiones en múltiples localizaciones cerebrales suelen ser refractarios a manejo médico y necesitar de cirugía paliativa.

La callosotomía es un procedimiento quirúrgico paliativo introducido por primera vez en 1940 por Van Wagenen y Herren

cuya técnica ha sido modificada por diferentes autores. La cirugía consiste en la sección parcial o total del cuerpo calloso, con el objetivo de limitar la conexión interhemisférica y así evitar la propagación de las crisis epilépticas. Durante muchos años la utilización de la callosotomía ha sido un tema de discusión en torno a la relación de riesgo-beneficio obtenida con el procedimiento; actualmente está indicada en pacientes con epilepsia refractaria a medicamentos que no son candidatos a resección focal y en pacientes con epilepsia del lóbulo frontal sin foco localizado<sup>(5)</sup>. Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de ET con manifestaciones en sistema nervioso central y hallazgos característicos en piel quien fue llevado a callosotomía total.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se reporta el caso de un paciente masculino producto de embarazo a término finalizado mediante cesárea, sin complicaciones posnatales. Es el tercer hijo de padres sanos no consanguíneos. A los 22 meses de vida debutó con 3 a 4 episodios de crisis de epilepsia al día descritos como postura tónica en flexión de las cuatro extremidades asociada a supravversión de la mirada, sialorrea y relajación de esfínteres con somnolencia después del evento; ante dichos episodios se decidió realizar una tomografía axial computarizada (TAC) donde se evidenció calcificaciones supratentoriales bilaterales.

La impresión diagnóstica inicial fue epilepsia secundaria a neurocisticercosis, de acuerdo con la epidemiología local, por lo que se inició tratamiento antiparasitario acorde a la edad del paciente y ácido valproico. En los seis meses posteriores, se reportó un aumento de la frecuencia ictal en número de 10 a 12 crisis al día, por lo que se suspendió el ácido valproico y se intentaron múltiples medicamentos sin control de crisis, hasta que con Topiramato se obtuvo discreta mejoría por un corto periodo de tiempo.

A los 4 años de vida, por aumento de la frecuencia ictal, ingresó a la institución, donde fue valorado y se le realizó una resonancia magnética (RMN) que reportó la presencia de nódulos subependimarios en los ventrículos laterales, atrios y asta frontal izquierda con señales anormales corticales. Se consideró necesario el ingreso hospitalario para iniciar protocolo de epilepsia y llevar el caso a junta de decisiones.

Es valorado en reunión interdisciplinaria donde se diagnostica facomatosis del tipo esclerosis tuberosa concomitante con retraso global del neurodesarrollo además de trastorno conductual, retraso en la atención y el aprendizaje, por lo que se decidió realizar callosotomía total. El paciente tuvo un posoperatorio satisfactorio, sin crisis ni déficit focal y fue dado de alta para continuar rehabilitación. Durante el seguimiento, en años posteriores a la cirugía de epilepsia, se observó adecuado control de las crisis.

A los 11 años de vida, el paciente refiere un nuevo aumento de la frecuencia ictal en número de una semanal, a pesar de tratamiento. Al examen físico, se evidenciaron múltiples angiofibromas faciales (Figura 1) y fibroma ungueal en primer dedo del pie izquierdo (Figura 2). Se describe a un paciente disártrico, con dificultades en la atención, memoria, lectoescritura y cálculo, por lo que se decide realizar nuevos estudios.

El electroencefalograma (EEG) evidenció ondas agudas y ondas lentas frontotemporales izquierdas. En resonancia cerebral simple 1,5T se muestran nódulos subependimarios granulomatosos calcificados frontales. (Figura 3).



Figura 1. Angiofibromas faciales

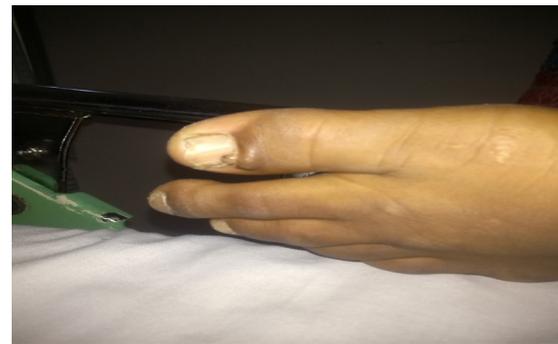


Figura 2. Fibroma ungueal en primer dedo del pie izquierdo

Con el objetivo de descartar patología tumoral del tipo astrocitoma de células gigantes se realiza espectroscopia por RMN cerebral simple y contrastada (Figura 4). El reporte informó áreas hiperintensas en T2 y FLAIR de localización subcortical por tubers y calcificaciones extraaxiales frontales derechas. Adicionalmente, se identificaron algunas lesiones subependimarias isointensas a la corteza en todas las secuencias, con calcificación y realce con el medio de contraste sin alteración en los metabolitos. Se concluye que los hallazgos no fueron compatibles con astrocitoma subependimario de células gigantes. Finalmente, el paciente es dado de alta del servicio con ajustes en el tratamiento farmacológico.

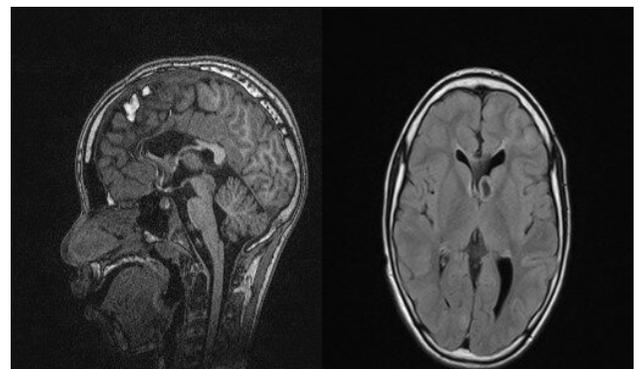
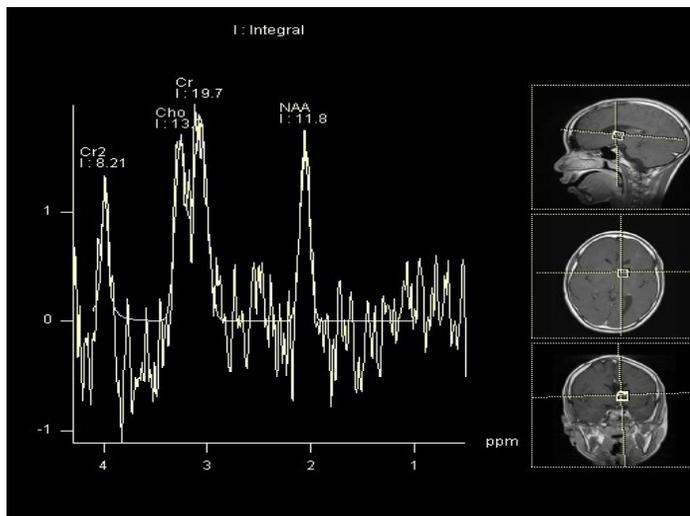


Figura 3. Resonancia cerebral simple 1,5T: se observan nódulos subependimarios granulomatosos calcificados frontales



**Figura 4.** Espectroscopia por RMN cerebral simple y contrastada: se observan áreas hiperintensas en T2 y FLAIR de localización subcortical por tubers y calcificaciones extraaxiales frontales derechos

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los criterios diagnósticos actualizados para el complejo esclerosis tuberosa, el paciente cumple con 2 criterios mayores (presencia más de tres angiofibromas y de nódulos subependimarios) que soportan el diagnóstico definitivo de ET<sup>(6)</sup>. Típicamente, los pacientes con ET y compromiso de sistema nervioso central presentan múltiples tubers corticales, nódulos subependimarios, epilepsia y retraso mental, todos presentes en el caso y que son considerados en conjunto como factores de riesgo para resultados desfavorables. Otros hallazgos relevantes incluyen las anomalías de la sustancia blanca y astrocitomas subependimarios de células gigantes (lesiones de grado 1 según la organización mundial de la salud) que pueden originarse a partir de nódulos subependimarios previos en un 5 al 15 % de los casos<sup>(7)</sup>. Por esta razón, se consideró pertinente el uso de la espectroscopia por RMN en este paciente.

Las crisis epilépticas son, con frecuencia, el primero de los síntomas en aparecer y su incidencia es de alrededor del 96 % de los casos reportados<sup>(8)</sup>. Estas crisis pueden presentarse como síndrome de West, síndrome de Lennox Gastaut o como epilepsias focales cuyas características son variables según el nivel de compromiso del sistema nervioso central. Es importante considerar que estas crisis son precedidas por un periodo de epileptogénesis, razón por la cual en Europa y Estados Unidos se recomienda realizar EEG seriados que permitan diagnóstico temprano e inicio oportuno de medicación<sup>(9)</sup>. Entre los medicamentos sugeridos para el manejo de estas crisis están la vigabatrina, los corticosteroides y el topiramato de acuerdo con la presencia o ausencia de hipsarritmia<sup>(10)</sup>.

Con relación al nivel de control de crisis, un estudio del Centro Multidisciplinario de Esclerosis Tuberosa en San Paolo, Italia en 2013 reportó que, en un grupo de 160 pacientes, el 35,6 % tuvo crisis controladas, de estos un 56 % con monoterapia y un 32 % con politerapia; los fármacos más efectivos fueron carbamazepina y ácido valproico<sup>(11)</sup>. Las nuevas estrategias de manejo contemplan el uso de los inhibidores de la vía mTOR<sup>(2,17)</sup>, de los cuales, everolimus ya fue aprobado por la EMA (European Medicinal Agency) y la FDA (Federal Drug Administration) como terapia adicional principalmente para los casos con astrocitoma de células gigantes<sup>(10)</sup>.

Otros estudios novedosos proponen el uso del cannabidiol como terapia emergente, sin embargo, es prematuro recomendar este abordaje por la escasa evidencia científica<sup>(18,19)</sup>. En un gran porcentaje de los casos, las crisis son refractarias al manejo médico por lo que requieren de intervenciones quirúrgicas para obtener control de estas y detener el avance del deterioro neurológico asociado a las mismas y a la ET directamente<sup>(8)</sup>.

La cirugía ha demostrado a través de diversos estudios en los últimos años, una tendencia a disminuir la frecuencia de la crisis o al menos, a mantenerlas estables; asociándose a resultados cognitivos favorables con importantes avances en el desarrollo neurológico del paciente<sup>(12,13)</sup>. Sin embargo, los logros obtenidos con la cirugía resectiva en los pacientes con múltiples tubers han sido insatisfactorios<sup>(15)</sup>. En estos pacientes se considera como alternativa la realización de cirugía paliativa<sup>(20)</sup>.

Según diferentes estudios, la callosotomía ha conseguido una reducción significativa en el número de crisis, mejoría en las funciones cognitivas y del comportamiento del paciente con respuesta positiva del núcleo familiar al procedimiento<sup>(3,14,15)</sup>. Además, esta ha mostrado superioridad frente a la estimulación del nervio vago en cuanto al porcentaje de control de crisis a pesar de los riesgos quirúrgicos<sup>(16)</sup>. Con respecto a las complicaciones quirúrgicas, no se han reportado cambios significativos en el coeficiente intelectual o de desarrollo; en pacientes con callosotomía total, especialmente adultos, se ha presentado síndrome de desconexión con posterior mejoría<sup>(14)</sup>.

Por otra parte, los factores predictivos de buena respuesta al tratamiento paliativo incluyen a los casos sin etiología definida y a la ausencia de lesiones en la resonancia magnética<sup>(15,16)</sup>. A pesar de no contar con estas condiciones, en el presente caso se evidencian resultados positivos; destacándose una mejoría significativa en el control de crisis y en la calidad de vida del paciente y su núcleo familiar. Por tal motivo, se considera el abordaje realizado como una alternativa valiosa para pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento convencional, principalmente en países sin acceso a terapias novedosas como el uso de los inhibidores de la vía mTOR.

## CONCLUSIÓN

La epilepsia en el paciente con esclerosis tuberosa es una condición de difícil manejo. Muchos de estos pacientes son refractarios a medicamentos y requieren inicio de protocolo de cirugía de epilepsia. La callosotomía como procedimiento paliativo, a pesar de sus limitaciones, puede impactar en el nivel de control de crisis de epilepsia no solo en pacientes con foco único sino también en pacientes cuidadosamente seleccionados con múltiples tubers.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la concepción y diseño de la investigación, recogida de datos, búsqueda de información, discusión del caso, redacción del borrador y el manuscrito final. Todos los autores aprobaron la versión final.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Ogórek B, Hamieh L, Hulshof HM, Lasseter K, Klonowska K, Kuijff H, et al. TSC2 pathogenic variants are predictive of severe clinical manifestations in TSC infants: results of the EPISTOP study. *Genet Med* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 26]; 22(9):1489-97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021007152?via%3Dihub>
- Salussolia CL, Klonowska K, Kwiatkowski DJ, Sahin M. Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 26]; 20:217-40. Available from: [https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-genom-083118-015354?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-genom-083118-015354?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed)
- Fallah A, Wang S. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 26]; 10:2021-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211915/pdf/ndt-10-2021.pdf>
- Scrigni AV, Bottero A, Bosaleh A, Aisenberg N, Paglia M, Manfrin L, et al. Bowel obstruction by hamartomatous polyp in a pediatric patient with tuberous sclerosis. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 26]; 115(3):e157-61. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n3a18.pdf>
- Markosian C, Patel S, Kosach S, Goodman RR, Tomyzc LD. Corpus callosotomy in the modern era: Origins, efficacy, technical variations, complications, and indications. *World Neurosurg* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 26]; 159:146-55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875022000407?via%3Dihub>
- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated International tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 26]; 123:50-66. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S088789942100151X?token=C02009E3929CD2-70EEEB85EC71ADCEBF1EC992C381568A0CB429615782A4DBBE368812D0BC90E98DD2D04AB8F1EC89C&originRegion=us-east-1&originCreation=20230308154039>
- Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, Weiner HL. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 26]; 178(3):291-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31647>
- Karenfort M, Kruse B, Freitag H, Pannek H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jan 26]; 33(5):255-61. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2002-36740>
- De Ridder J, Lavanga M, Verhelle B, Vervisch J, Lemmens K, Kotulska K, et al. Prediction of neurodevelopment in infants with tuberous Sclerosis Complex using early EEG characteristics. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 26]; 11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7596378/pdf/fneur-11-582891.pdf>
- Canevini MP, Kotulska-Jozwiak K, Curatolo P, La Briola F, Peron A, Slowińska M, et al. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 26]; 178(3):299-308. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31652>
- Vignoli A, Briola FL, Turner K, Scornavacca G, Chiesa V, Zambrelli E, et al. Epilepsy in TSC: Certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 26]; 54(12):2134-42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12430>
- Benova B, Belohlavkova A, Jezdik P, Jahodová A, Kudr M, Komarek V, et al. Cognitive performance in distinct groups of children undergoing epilepsy surgery-a single-centre experience. *PeerJ* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 26]; 7(e7790):e7790. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6788437/pdf/peerj-07-7790.pdf>
- Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 26]; 32(14):1092-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773119/pdf/nihms909782.pdf>
- Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jan 26]; 42(1):67-71. Available from: [wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=0013-9580&date=2001&volume=42&issue=1&page=67](https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=0013-9580&date=2001&volume=42&issue=1&page=67)
- Okanishi T, Fujimoto A, Okanari K, Baba S, Ichikawa N, Nishimura M, et al. Corpus callosotomy for drug-resistant spasms associated with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 26]; 98(Pt A):228-32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525505019303415?via%3Dihub>
- Iwasaki M, Uematsu M, Sato Y, Nakayama T, Haginoya K, Osawa S-I, et al. Complete remission of seizures after corpus callosotomy: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 26]; 10(1):7-13. Available from: <https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/10/1/article-p7.xml>
- Mulder FVM, Peeters EFH, Westerink J, Zwartkruis FJT, de Ranitz-Greven WL. The long-term effect of mTOR inhibition on lipid and glucose metabolism in tuberous sclerosis complex: data from the Dutch TSC registry. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 26]; 17(1). Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9264703/pdf/13023\\_2022\\_Article\\_2385.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9264703/pdf/13023_2022_Article_2385.pdf)
- Samanta D. A scoping review on cannabidiol therapy in tuberous sclerosis: Current evidence and perspectives for future development. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 26]; 128. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525505022000269?via%3Dihub>
- Brigo F, Olivo S. Cannabidiol for seizures in tuberous sclerosis complex: Still more questions than answers? *Epilepsy Behav* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 26]; 132. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525505022001500?via%3Dihub>
- Specchio N, Pepi C, de Palma L, Moavero R, De Benedictis A, Marras CE, et al. Surgery for drug-resistant tuberous sclerosis complex-associated epilepsy: who, when, and what. *Epileptic Disord* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 26]; 23(1):53-73. Available from: [https://www.jle.com/fr/revues/epd/e-docs/surgery\\_for\\_drug\\_resistant\\_tuberous\\_sclerosis\\_complex\\_associated\\_epilepsy\\_who\\_when\\_and\\_what\\_319677/article.phtml?tab=resume](https://www.jle.com/fr/revues/epd/e-docs/surgery_for_drug_resistant_tuberous_sclerosis_complex_associated_epilepsy_who_when_and_what_319677/article.phtml?tab=resume)