

ISSN 0716-4491



# Revista Chilena de Neurocirugía

Órgano Oficial de la Sociedad de Neurocirugía de Chile  
Fundada en 1986



Volumen 43: Nº 1 - 2017



ISSN 0716-4491



# Revista Chilena de Neurocirugía

## Órgano Oficial de la Sociedad de Neurocirugía de Chile

### Indexada a:

Directorio Latindex <http://www.latindex.org>, Directorio IMBIOMED [www.imbiomed.com](http://www.imbiomed.com)  
Cengage Gale Group [http://infotrac.galegroup.com/itweb/tlm\\_ifme](http://infotrac.galegroup.com/itweb/tlm_ifme)

### Editor Ejecutivo:

**Dr. Leonidas Quintana Marín** Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso

### Co-Editor:

**Dr. David Rojas Zalazar** Instituto de Neurocirugía Asenjo

### Editores Asociados internacionales

**Dr. Álvaro Campero,**  
**Dr. Claudio Yampolsky,**  
**Dr. Matteo Baccanelli,**  
**Dr. Ricardo Ramina,**

Argentina  
Argentina  
Argentina  
Brasil

**Dr. Paulo H. Pires de Aguiar,**  
**Dr. Umberto Pereira,**  
**Dr. Edgardo Spagnuolo,**

Brasil  
Brasil  
Uruguay

### Comité Editorial Nacional

**Dr. Benjamín Abarca** Hospital Regional de Puerto Montt  
**Dr. Marcos Baabor** Hospital Dipreca, Santiago  
**Dr. Manuel Campos** Clínica Las Condes, Santiago  
**Dr. Carlos Guzmán** Hospital San Pablo de Coquimbo  
**Dr. José Lorenzoni** Hospital Universidad Católica  
**Dr. Rómulo Melo** Instituto de Neurocirugía Asenjo  
**Dr. Jorge Mura** Instituto de Neurocirugía Asenjo

**Dr. Eduardo Ortega** Hospital Regional de Valdivia  
**Dr. Franco Ravera** Hospital Regional de Rancagua  
**Dr. Sergio Valenzuela** Instituto de Neurocirugía Asenjo  
**Dr. Pedro Vázquez** Hospital Clínico Universidad de Chile  
**Dr. Rogelio Viguera** Hospital Regional de Concepción  
**Dr. Alfredo Yáñez** Clínica Alemana, Santiago de Chile

**Revista Chilena de Neurocirugía** es propiedad de la Sociedad de Neurocirugía de Chile y/o Sociedad Chilena de Neurocirugía, la cual es la representante oficial de los neurocirujanos de Chile ante la Federación Latino Americana de Sociedades de Neurocirugía (FLANC), y la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía (WFNS). Toda correspondencia al Editor debe ser dirigida a los correos electrónicos: [leonquin@gmail.com](mailto:leonquin@gmail.com), o [leonquin@vtr.net](mailto:leonquin@vtr.net). La Revista Chilena de Neurocirugía no necesariamente comparte las opiniones y criterios aquí publicados, siendo éstos de exclusiva responsabilidad de los autores.

Dirección: Esmeralda 678 -2º piso interior- Santiago de Chile  
Teléfonos: 56-2-26334149 / 56-2-26386839  
E mail: [sociedad@neurocirugia.cl](mailto:sociedad@neurocirugia.cl)  
Sitio Web: [www.neurocirugia.cl](http://www.neurocirugia.cl)  
Director responsable: Dr. Leonidas Quintana Marín  
Representante legal: Dr. Franco Ravera Zunino  
Reemplazante del Director responsable: Dr. Carlos Guzmán Kramm  
Secretaría Sociedad: Sra. Jeannette Van Schuerbeck

**Texto Portada:** Los hindúes conocen a Dhanwantari como el Dios sanador celestial y médico. Lord Dhanwantari es considerado como el Dios de la medicina ayurvédica en la religión hindú. Es el padre de la ciencia médica. Es un avatar del Señor Maha Vishnu y es a menudo representado como hombre fuerte de tez oscura con un pecho ancho con una jarra que contiene el néctar de la inmortalidad y vistiendo ropa de color amarillo. Los devotos adoran al Señor Dhanvantari y buscan sus bendiciones para la buena salud. Él también es un Dios muy venerado de los médicos ayurvédicos y curanderos.



# Sociedad de Neurocirugía de Chile

Directorio 2015 - 2017



**Presidente**

Dr. Franco Ravera Zunino

**Vicepresidente**

Dr. Carlos Guzmán Kramm

**Secretario General**

Dr. David Rojas Zalazar

**Tesorero**

Dr. Rómulo Melo Monsalve

**Past-President**

Dr. Marcos Baabor Aqueveque

**Editor Revista**

Dr. Leonidas Quintana Marín

**Directores**

Dr. Jorge Cerda Cabrera

Dr. Ulises Guajardo Hernández

Dr. José Lorenzoni Santos

Dr. Francisco Mery Muñoz

Dr. Samuel Valenzuela Córdova

Dr. Pedro Vázquez Soto

**Dirección:** Esmeralda 678 2º piso interior, Santiago de Chile

**Fonos:** 56-2-2633 41 49 / 56-2-2638 68 39

**e-mail:** [sociedad@neurocirugia.cl](mailto:sociedad@neurocirugia.cl)

**Sitio web:** [www.neurocirugia.cl](http://www.neurocirugia.cl)



# Editorial

Estimados colegas:

Los días 16 y 17 de junio, se llevarán a cabo las Jornadas de Invierno de nuestra Sociedad y este año se ha favorecido al Servicio de Neurocirugía del Hospital Hermina Martín de Chillán, con su organización.

Hemos elegido como tema de esta importante actividad científica, la patología de columna, pues corresponde a parte muy prevalente en nuestro quehacer neuroquirúrgico e involucra constantes retos que nos obligan a estar enterados de la evidencia científica actual y conocer además las distintas opciones terapéuticas.

Por otra parte, el aumento importante de la población de adultos mayores (avalancha de los 80), sumado a la necesidad de disminuir los crecientes y elevados costos de la salud y efectividad comprobada de la técnica, han hecho que la cirugía mínimamente invasiva de la columna haya presentado un gran desarrollo, con un mercado creciente en cantidad de equipos, implantes e instrumental, especialmente diseñados para su realización y en la literatura encontramos grandes casuísticas que se comparan con las técnicas tradicionales en congresos de la especialidad, en todo el mundo.

En este contexto pretendemos abordar aquellos tópicos que pudieran ser de mayor relevancia dado su incidencia, habitual controversia, con especial atención a las técnicas MISS.

Nos acompañan distinguidos colegas de nuestra sociedad y connotados invitados extranjeros, que aportarán con su experiencia.

Esperamos que, como ya es tradición, disfrutemos de unas magníficas Jornadas, en los hermosos paisajes de Termas de Chillán.

**Dr. Gonzalo Fortuño Muñoz**  
Neurocirujano HCHM Chillán

# Sumario

Revista Chilena de Neurocirugía

Volumen 43 - 2017 / ISSN 0716 - 4491

---

## EDITORIAL

Gonzalo Fortuño Muñoz

P 5

---

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### **Targets for treatment of dystonia caused by several etiologies. Meta analysis.**

Ana Maria Ribeiro de Moura, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Luana Ajala Christiano<sup>2</sup>, Camila Pereira Barretto<sup>2</sup>, Giovanna Matricardi<sup>2</sup>, Debora Sacoman<sup>2</sup>, Camila Amaral<sup>2</sup>, João Augusto Silva de Aquino<sup>1</sup>, Fabio Nakasone<sup>4</sup>, Renata Simm<sup>4</sup>, Samuel Simis

P 8

---

### **Epidemiological Profile and findings found intra operatively of Glioblastoma at the Neurosurgery Service of Santa Casa of Ribeirão Preto Hospital - SP - Brazil.**

Perfil epidemiológico y hallazgos intraoperatorios de los Glioblastomas en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Santa Casa de Ribeirão Preto - SP - Brasil.

Nícollas Nunes Rabelo, Daneil Branco Valli, Vitor Hugo Honorato Pereira, George Santos dos Passos, Luciano José Silveira Filho, Fernanda Stabile da Silva, Neiffer Nunes Rabelo, Luiz Antônio Araujo Dias Junior, Carlos Umberto Pereira, Luiz Antônio Araujo Dias

P 15

---

### **Principles of anesthesia for craniotomy in awake patients.**

Principios de la anestesia para craneotomía en paciente vigil.

Clarissa Pigato Schneider, Guilherme Brasileiro de Aguiar, Ligia Andrade da Silva Telles

P 19

---

### **Tratamiento neuroquirúrgico de la isquemia cerebral.**

Neurosurgical treatment of cerebral ischemia.

José Luis Cuevas Seguel

P 23

---

## REPORTE DE CASOS

### **Metástasis intraorbitarias de cáncer de mama.**

Breast cancer orbital metastasis.

Guilherme Brasileiro de Aguiar, Aline Lariessy Campos Paiva, Tiago Marques Avelar, Márcio Alexandre Teixeira da Costa, Wilson Shiyoti Morikawa Junior, José Carlos Esteves Veiga

P 34

---

### **Spinal Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Case Report and literature review.**

Xantoastrocitoma pleomórfico espinal: Reporte de caso y revisión de la literatura.

Manuel Alejandro Patiño Hoyos, Jonathan de la Cruz Pabón, Andres Eduardo Toro Montoya, Juan Carlos Arango Viana

P 37



<b>Xantogranuloma de la Región Sellar: Reporte de 3 casos y revisión de la literatura.</b> Xanthogranuloma of the Sellar Region: Report of 3 Cases and Literature Review. Jaime Pinto Vargas, Pablo Alvarez Arancibia, Thomas Schmidt Putz, Mario Tapia Céspedes, María Loreto Spencer León	<b>P 42</b>
<b>Meningiomas petroclivales. Estrategia quirúrgica endoscópica a propósito de dos casos.</b> Petroclival meningioma. Endoscopic approach and case report. Omar López Arbolay, Marlon Ortiz Machín, Peggys Oleydis Cruz Pérez	<b>P 53</b>
<b>REVISIÓN CLÍNICA</b>	
<b>Complex regional pain syndrome: new concepts regarding diagnosis and treatment.</b> Paulo Henrique Pires de Aguiar, Joseph Buwembo, Debora Sacoman, Camila Amaral Silva, Camila Pereira Barretto, Iracema Estevão, Bruno Camporeze, Renata Simm, Samuel Simis, Chris Ekong	<b>P 59</b>
<b>Encefalopatía traumática crónica, definición, diagnóstico y prevención. Revisión de la literatura.</b> Chronic traumatic encephalopathy, definition, diagnosis and prevention. Review of literature. Ana Arellano A., Mariaconsuelo Ramos S., Esteban Jaña B., Tomás Velozo D., Rodolfo Muñoz G., Félix Orellana C., Ariel Varela H., Patricio Herrera A., Claudio Martínez T., Reinaldo Torres A., Luis Lamus A.	<b>P 69</b>
<b>Hemispherectomy in Treatment of seizures: current perspectives of the indications, techniques and complications - Literature Review</b> Paulo Henrique Pires de Aguiar, Bruno Camporeze, Alessandra de Moura Lima, Luciana Rodrigues, Giovanna Matricardi, Iracema Araújo Estevão, Samuel Simis, Renata Simm	<b>P 74</b>
<b>Association between Wegener's granulomatosis and severe lumbar pain.</b> Nícollas Nunes Rabelo, Igor de Sousa Furtado, Daniel Alves Branco Valli, Luciano José Silveira Filho, Vitor Hugo Honorato Pereira, George Santos dos Passos, Paulo Eduardo Fernandes Rodvalho, Jander Moreira Monteiro, Renato Pontes Sader, Neiffer Nunes Rabelo, Luiz Antônio Araujo Dias Junior, Koji Tanaka, Fernando Eduardo Plastina, Carlos Umberto Pereira, Luiz Antônio Araujo Dias	<b>P 83</b>
<b>MAESTROS DE LA NEUROCIRUGÍA CHILENA</b>	<b>P 87</b>
<b>LISTA DE SOCIOS</b>	<b>P 88</b>
<b>NORMAS DE PUBLICACIÓN</b>	<b>P 92</b>

# Targets for treatment of dystonia caused by several etiologies. Meta analysis

Ana Maria Ribeiro de Moura<sup>1,4</sup>, Paulo Henrique Pires de Aguiar<sup>1,2,3,4</sup>, Luana Ajala Christiano<sup>2</sup>, Camila Pereira Barretto<sup>2</sup>, Giovanna Matricardi<sup>2</sup>, Debora Sacoman<sup>2</sup>, Camila Amaral<sup>2</sup>, João Augusto Silva de Aquino<sup>1</sup>, Fabio Nakasone<sup>4</sup>, Renata Simm<sup>4</sup>, Samuel Simis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional Hospital of Sorocaba - Pontifical Catholic University of Sorocaba, Sao Paulo.

<sup>2</sup> Department of Medicine, Division of Neurology, Pontifical Catholic University of Sorocaba, Sao Paulo.

<sup>3</sup> Department of Surgery, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>4</sup> Division of Neurology and Neurosurgery of Santa Paula Hospital, São Paulo, Brazil.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 8-14, 2017*

## Resumen

**Introducción:** Para utilizar un meta-análisis de todos los casos reportados de la estimulación cerebral profunda (DBS) para la distonía para determinar cuáles son los factores significativos resultados influencia relacionada con el destino. La escala de movimiento Burke-Fahn-Marsden (BFM), la medida más informado, fue elegida como la principal medida de resultado para este análisis. **Material y Métodos:** Una búsqueda en MEDLINE identificaron 137 pacientes que se sometieron a DBS para la distonía en 24 estudios que tenían puntuaciones individuales BFM. Datos de los pacientes individuales, incluyendo la edad de inicio de la distonía, la edad de la cirugía, el género, la distribución de la distonía, la etiología de la distonía, la presencia de características asociadas, anomalía de las imágenes preoperatorias, cirugías estereotáxica anteriores, el núcleo estimulado, el tipo de anestesia que se utiliza, el tiempo de respuesta a la estimulación, y el momento de la evaluación de resultados se introdujeron en una base de datos de SPSS para el análisis estadístico. **Resultados:** La media BFM cambio porcentual (mejora en la puntuación postoperatoria de la línea de base) fue 51,8% (rango - 34% a 100%). Significativamente se lograron mejores resultados con la estimulación del globo pálido interno (GPI) que con la estimulación de la parte posterior del núcleo lateral ventral (VLP) del tálamo ( $p = 0,0001$ ). La etiología de la distonía también tuvo un efecto significativo en los resultados. Mejorías estadísticamente significativas en los resultados se observaron para todas las categorías etiológicas, excepto encefalitis. Distonía debido a la lesión en el parto y la encefalitis tenían significativamente peores resultados de los pacientes que eran positivos DYT1 gen, gen DYT1 negativos o tenían asociada a pantotenato quinasa-degeneración neuro (PKAN), disquinesia tardía y distonías idiopáticas y postraumático. La mayor duración de síntomas relacionados con distonía una correlación negativa con el resultado quirúrgico. Modelo de regresión utilizando el sitio tres variables-estimulación, la etiología de la distonía, y la duración de la distonía síntomas-explicó el 51% de la varianza en los resultados. **Conclusión:** La estimulación cerebral profunda de la IPG proporciona una mejoría en las puntuaciones de BFM en una variedad de condiciones distónicas.

**Palabras clave:** La estimulación cerebral profunda, distonía, terapia de estimulación eléctrica, meta-análisis, trastornos del movimiento, técnicas estereotáxica.

## Abstract

**Introduction:** To use a meta-analysis on all reported cases of deep brain stimulation (DBS) for dystonia to reevaluate the good effect using the GPI as a target, which factors significant influence outcome related to the target. The Burke-Fahn-Marsden (BFM) movement scale, the most reported measure, was chosen as the primary outcome measure for this analysis. **Material and Methods:** Computerized MEDLINE searches on English literature search identified 137 patients who underwent BBS for dystonia in 24 studies that had individual BFM scores. The study was done with statistical analysis by intention to treat. Statistical analysis was made with a significant p-value of 0.05. For the comparison of pre- and postoperative scores, a test Wilcoxon signed was used. **Results:** The mean BFM percentage change (improvement in postoperative score from baseline) was 46.3% (range - 34% to 100%). At last follow-up, disease severity and the degree of disability and pain on the BFM were significantly improved by 70.4%, and 67.8%, respectively ( $p < 0.05$ , Wilcoxon signed-rank test). Significantly better outcomes

were achieved with stimulation of the globus pallidus internus (GPI) than with stimulation of the posterior portion of the ventral lateral (VLp) nucleus of the thalamus ( $p < 0.05$ ). The etiology of the dystonia also had a significant effect on outcomes. Statistically significant improvements in outcomes were seen for all etiologic categories, except encephalitis. Dystonia due to birth injury and encephalitis had significantly worse outcomes of patients who were DYT1, or had pantothenate-kinase-associated neurodegeneration (PKAN), tardive dyskinesia, and idiopathic and posttraumatic dystonias. Longer duration of dystonia symptoms correlated negatively with surgical outcome. **Conclusion:** Deep Brain stimulation of the GPi provides improvement in BFM scores in a variety of dystonic conditions.

**Key words:** Deep brain stimulation, dystonia, electric stimulation therapy, meta-analysis, movement disorders, stereotaxic techniques.

## Introduction

The last two decades have witnessed a renaissance of functional stereotactic neurosurgery in the treatment of diseases in the movement, such Parkinson's disease, essential tremor, pure dystonia and dystonic and dyskinesic syndromes (DDS). Ablative surgery (the thalamotomies and pallidotomies) were gradually and largely replaced by chronic deep brain stimulation (DBS) applied to different target structures that are part of the basal ganglia (internal globus pallidus, subthalamic nucleus) and thalamus. The reason for this transition is the least invasive, most adaptable and possibly reversible. Since the purpose of functional neurosurgery is to relieve the symptoms of these chronic diseases (sometimes progressive) and improve the quality of life of patients, it is imperative to propose surgical procedures that do not cause complications and expect therapeutic on the disease symptoms.

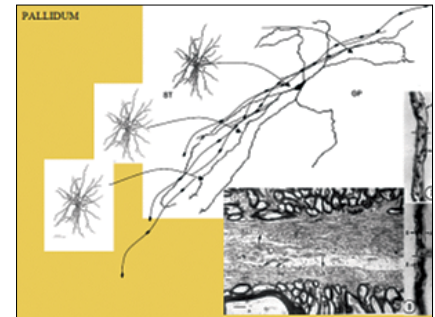
When the DBS is indicated for the treatment of various dystonic syndromes, the globus pallidus internus (GPi) is most often used as a therapeutic target. His part posteroventral sensorimotor, target of Leksell and Laitinen, was recognized as the optimal target lesion surgery (pallidotomy) in the treatment of Parkinson's disease and dystonia syndromes. The volume of the sensorimotor part of the GPi is more important than other targets such as STN. Pallidal neurons represent two sub-neuronal populations which differ by the presence or absence of dendritic spines (Figure 1). Neurons which presents thorns have a relatively large soma from which emerge 3-5 dendrites emitting segments secondary, tertiary or even with some veins in dendritic level (Figure 2). Neurons with thorns have

a cell body smaller, however, the size and distribution of the dendritic field appears similar regardless of the type of cell. The pallidal neurons vary widely in size from 80 to 350  $\mu\text{m}$  and use as a neurotransmitter GABA, associated with the parvalbumin in more than 60% of the neurons. The existence of a small population of cholinergic neurons has also been described. The pallidal neurons are much less numerous than the striatal neurons, suggesting a significant convergence striato cogwheel-like mapping tridimensionnellepar reveals the significant volume reduction of a nucleus to another: the volume of the ST is estimated at 9941  $\text{mm}^3$ , including NC: 4316  $\text{mm}^3$  and P: 5625  $\text{mm}^3$  GPe 808  $\text{mm}^3$  (ST / 12), the GPi 478  $\text{mm}^3$  (ST / 21), the SN: 412  $\text{mm}^3$  (ST / 25) and the STN 158  $\text{mm}^3$  (ST / 63) (Figure 3).

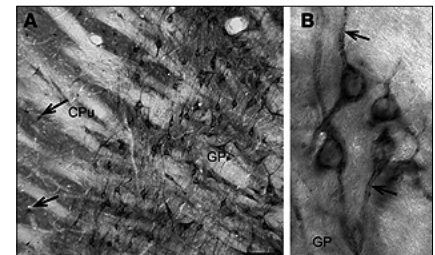
In the literature that are not many reports of these surgeries, however, the majority are single case reports and small series<sup>1-53</sup>. The etiologies of dystonia treated were quite varied, as were the surgical methods employed.

From these reports, it is clear that DBS can produce dramatic improvement in many, but not all, patients. From these reports, DYT1 (Table 1) patients responded better than secondary dystonias<sup>54-58</sup>. There is, however, significant variability within any category of the disorder, making it difficult to prognosticate for an individual patient.

The proposed of a meta-analysis besides the integration of findings to determine which factors significant influence outcome related to the target of the individual study. While often used to integrate the findings of randomized controlled trials, meta-analysis also can be applied to integrate the findings of small case series in order to create a synthesis of the literature and to answer



**Figure 1.** The dendrites of pallidal neurons (Yelnik, Francois et al. 1991).



**Figure 2.** Neural pallidal. GP = Globus Pallidus, CPU = Caudé - putamen (Solbu, Bjorkmo et al. 2010).

questions that cannot be answered studies individually. This type of analysis necessitates certain prerequisites: 1) formulation of a purpose and specification of an outcome; 2) identification of relevant studies; 3) data analysis, and 4) dissemination of the results and conclusions<sup>59</sup>.

## Material and Methods

The study was done with statistical analysis by intention to treat. Statistical analysis was made with a significant

**Table 1.**  
**Monogenic forms of dystonia. According to Schmidt et al., 2010 (Schmidt and Klein 2010)**

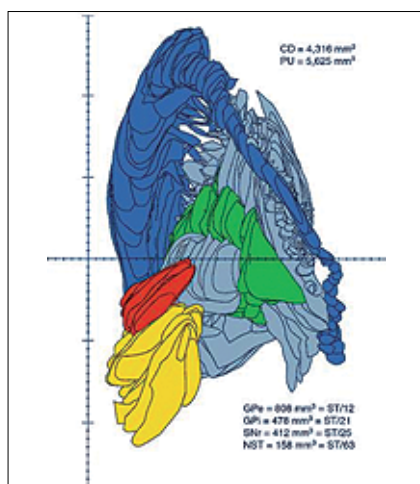
Designation	Dystonia type	Mode of inheritance	Gene locus	Gene	OMIM number
<i>DYT1</i>	Early-onset generalized torsion dystonia (TD)	Autosomal dominant	9q	GAG deletion in <i>DYT1</i> , Torsin A	128100
<i>DYT2</i>	Autosomal recessive TD	Autosomal recessive	Unknown	Unknown	224500
<i>DYT3</i>	X-linkeed dystonia parkinsonism; 'lubag'	X-chromosomal recessive	Xq	Gene transcription factor <i>TAF1</i>	314250
<i>DYT4</i>	'Non-DYT1' TD: whispering dysphonia	Autosomal dominant	Unknown	Unknown	128101
<i>DYT5a</i>	Dopa-responsive dystonia. Segawa	Autosomal dominant	14q	<i>GTP-cyclohydro-lase</i>	128230
<i>DYT14</i>	syndrome	Autosomal recessive	11p	Tyrosine hydroxylase	
<i>DYT5b</i>					
<i>DYT6</i>	Adolescent-onset TD of mixed type	Autosomal dominant	8p	<i>THAPI</i>	602629
<i>DYT7</i>	Adult-onset focal TD	Autosomal dominant	18p	Unknown	602124
<i>DYT8</i>	Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia	Autosomal dominant	2q	<i>Myofibrillogenesis regulator 1</i>	118800
<i>DYT9</i>	Paroxysmal choreoathetosis with episodic ataxia and spasticity	Autosomal dominant	1p	Unknown	601042
<i>DYT10</i>	Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis	Autosomal dominant	16p-q	Unknown	128200
<i>DYT11</i>	<i>Myoclonus-dystoma</i>	Autosomal dominant	7q	<i>Epsilon-sarcoglycan</i>	159900
<i>DYT12</i>	Rapid-onset dystonia parkinsonism	Autosomal dominant	19q	<i>Na/K ATPase alpha 3</i>	128235
<i>DYT13</i>	Multifocal/segmental dysionia	Autosomal dominant	1p	Unknown	607671
<i>DYT14</i>	Dopa-responsive dystonia	Autosomal dominant	14q	<i>GTP-cyclohydro-lase</i>	607195
<i>DYT5</i>					
<i>DYT15</i>	Myoclonus-dystonia	Autosomal dominant	18p	Unknown	607488
<i>DYT16</i>	Young-onset dystonia-(parkinsonism)	Autosomal recessive	2p	Stress-response protein <i>PRKRA</i>	603424
<i>DYT17</i>	Autosomal recessive primary TD	Autosomal recessive	20pq	Unknown	612406
<i>DYT18</i>	Paroxysmal exertion-induced dyskinesia 2	Autosomal dominant	1p	Glucose transporter <i>SLC2A1</i>	612126
<i>DYT19</i>	Episodie kinesigenic dyskinesia 2	Autosomal dominant	16q	Unknown	611031
<i>DYT20</i>	Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia 2	Autosomal dominant	2q	Unknown	607488

p- value of 0.05. For the comparison of pre- and postoperative scores, a test Wilcoxon signed was used. Computerized MEDLINE searches on English literature were conducted using combination of text words: dystonic dyskinesic syndrome, dystonia, stereotactic and functional neurosurgery, electric

stimulation, movements disorders. All articles describing the surgical treatment of dystonia, age at surgery, gender, distribution of the dystonia, etiology of dystonia, presence of associated features (such as tremor or myoclonus), abnormality of preoperative imaging, prior stereotactic surgeries.

**Results**

We reviewed 127 patients in 24 studies had individual BFM scores. The mean BFM score percentage change, or improvement in postoperative score from baseline, was 46.3% with a range of 34% to 100%. The percentage change



**Figure 3.** Rear view of NGC humans (mediolateral horizontal axis, vertical axis, dorsoventral, CD (caudate, blue ring), PU (putamen, light blue), GPe (dark green), GPi (light green), NST (red), SNr (yellow) (after Yelnik et al., 2007).

**Table 2.** Comparison of Preoperative and Postoperative BFM Scores

Etiology	n	Preop	Postop	Change (%)	p value
DYT1	34	61.1	20.4	67.8	p < 0.05
Primary unspec	40	49.6	27.9	44.5	p < 0.05
Idiopathic	18	38.3	17.6	48	p < 0.05
Neonatal anoxic	8	71.7	54.5	17	p < 0.05
Tardive dystonia	11	39.4	16.5	64.7	p < 0.05
Posttraumatic	4	38	17	47	p < 0.05
PKAN	9	74.1	18.6	70.4	p < 0.05
Encephalitis	3	49	41.3	11.7	p < 0.10
Overall	127	52.6	26.7	46.3	p < 0.05

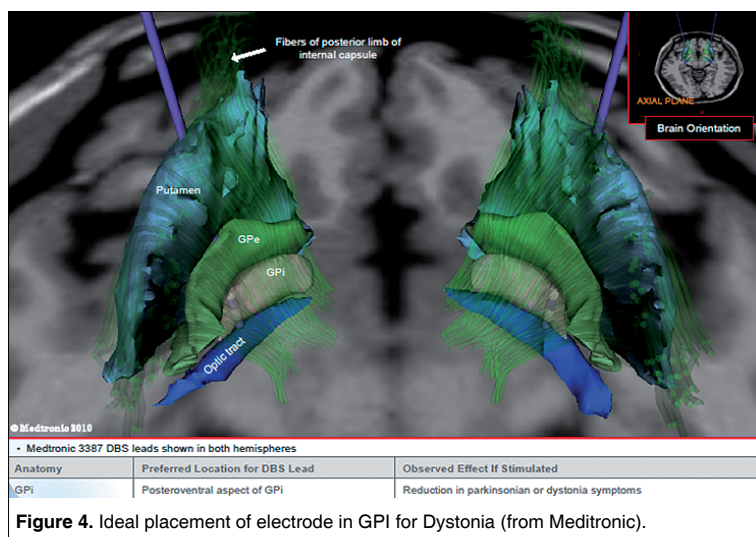
in BFM score and ranged for each etiology.

The surgery target the globus pallidum internus (GPi) in 118 Cases, the posterior portion of the ventral lateral (VLp) nucleus of the thalamus in 9 cases, and a combination of GPi and VLp in one case.

Etiology of dystonia, duration of dystonia, and nucleus stimulated were significantly correlated with percentage change in the BFM score while the following factors we assumed did not influence outcome: age on onset of dystonia, age at surgery, gender, distribution of the dystonia, presence of associated features (such as tremor or myoclonus), abnormal preoperative MRI, prior stereotactic surgeries, type of anesthesia used.

Stimulation of GPi was associated with better outcomes compared to stimulation of VLp (p < 0.05). The 118 subjects with GPi DBS had an average improvement in BFM scores of 67.8 ± 11.7 and the Nine patients with VLp DBS had an average improvement of 17% ± 11.7%. This between-group difference was statistically significant (p < 0.05).

The etiology of the dystonia had a significant effect on outcome. Person with PKAN (p < 0.05) tardive dyskinesia (p < 0.05), or DYT1 (p < 0.05) had significantly better outcomes than individuals with cerebral palsy. Encephalitis was associated with significantly worse outcome than DYT1 dystonia (p < 0.05).



**Figure 4.** Ideal placement of electrode in GPi for Dystonia (from Medtronic).

There were no significant differences between individuals with DYT1, PKAN, idiopathic dystonia, tardive dyskinesia, or posttraumatic dystonia. Table 2.

**Discussion**

From a historical point of view, it should be noted that the influence of electrical stimulation of the GPi and thalamus in treating dystonia, essential tremor and Parkinson’s disease had already been reported by the end Hassler 50s. Indeed, he was using electrical stimulation of target structures before lesional

procedure as a measure of physiological target validation.

There have been several excellent literature reviews on the topic of DBS for dystonia<sup>54-58</sup>; however, one of these reviews is based on the statistical analyses of the patient data across different series.

The incorporation of individual patient characteristics and outcomes into an SPSS database has allowed us to perform statistical analyses of patients across centers. Due to the relative rarity of these patients, several papers have noted the difficulty in any one center being able to individually incor-

porate enough patient in all etiologic categories.

This meta-analysis of existing patient data represents a means of obtaining an understanding of the effect of a complex treatment (DBS) on a rare and complex syndrome (dystonia). Using this approach, we were associated with outcomes of DBS for dystonia and etiology.

Deep brain stimulation was less effective in the birth injury group as compared to the three most favorable groups: DYT1, PKAN, and tardive dystonia. There were no significant difference between-group differences from DYT1, PKAN, idiopathic dystonia, tardive dyskinesia, or posttraumatic dystonias.

Secondary dystonia had been previously considered a single entity; how-

ever, these results revealed significant differences in outcomes within this category. Patients with tardive dyskinesia demonstrated significantly better outcomes than patients with birth injury. Importantly there were poor outcomes in all groups.

### Conclusion

Globus pallidus internus stimulation resulted in significant improvement in BFM outcome scores for patients with DYT1 negative or positive dystonia, PKAN, idiopathic dystonia, tardive dystonia, posttraumatic dystonias, and cerebral palsy. The degree of improvement in cerebral palsy was significantly less than the others etiologies, as the

primary dystonias. For these etiologies, GPi was a better target than VLP. Because of the negative effect of prolonged duration of symptomatology on outcome, subjects should be considered for DBS as soon as surgery is medically appropriate, meaning refractory for medications and non-invasive procedures.

In view of the heterogeneous data, a prospective study with a large cohort of patients in a standardized setting with a multidisciplinary approach would be helpful in further evaluating the role of GPi deep brain stimulation (Figure 4) in primary and secondary dystonia and a long time follow up.

**Recibido: 17 de septiembre de 2016**  
**Aceptado: 20 de octubre de 2016**

### References

1. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere, Hemm S. Treatment of DYT1-generalized dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2002; 355: 2220-2221.
2. Escamilla-Sevilla F, Minguez-Castellanos A, et al. Unilateral Pallidal stimulation for segmental cervical and truncal dystonia: which side? *Mov Disord* 2002; 17: 1383-1385.
3. Katayama Y, Fukaya C, Kobayashi K. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for control of primary generalized dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 87: 125-128.
4. Krauss J, Lohrer TJ, Pohle T, et al. Pallidal Deep brain stimulation in patient with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 249-256.
5. Krass JK, Weigel R, Capelle HH, Weber S, Burgunder JM. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of non-DYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up. *J Neurosurg* 2003; 98: 785-792.
6. Kumar R, Dagher A, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 1999; 53: 871-874.
7. Muta D, Goto S, Nishikawa S, Hamasaki T. Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial dystonia advanced Meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy. *Mov Disord* 2001; 16: 774-777.
8. Tronnier V, Fogel W. Pallidal stimulation for generalized dystonia. Report of three Cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 453-456.
9. Trottenberg T, Meissner PG, Meissner W, Kupsch A, Maier-Hauff K, Taschner C, Kupsch A. Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 557-559.
10. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 2001; 248: 695-700.
11. Vesper J, Klostermann F, Stockhammer FT, Brock M. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus for torsion dystonia- a report of two cases. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 79: 83-88.
12. Vitek J, Evtan M, Zhang J, et al. Pallidotomy and deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord* 2003; 18: 436-441.
13. Yianni J, Bain P, Giladi N, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit *Mov Disord* 2003; 18: 436-441.
14. Castelnau P, Cif L, Valente EM, et al. Pallidal stimulation improves pathogenetically kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005; 57: 738-741.
15. Cif L, Valente EM, Hemm S, et al. Deep Brain stimulation in myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 724-727.
16. Elthahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM, et al. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004; 54: 613-621.
17. Kupsch A, Klaffke S, Kühn AA, et al. The effects of frequency in pallidal deep brain stimulation for primary dystonia. *J Neurol* 2003; 250: 1201-1205.
18. Trottenberg T, Volkman J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005; 64: 344-346.
19. Umemura A, Jaggi JL, Dolinskas CA, Stern MB, Baltuch GH. Pallidal deep brain stimulation for long-standing severe generalized dystonia in Hallervorden Spatz syndrome. *J Neurosurg* 2004; 100: 706-709.
20. Houser M, Waltz T. Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20: 1203-1205.
21. Wohrle JC, Weigel R, Grips E, Blahak C, Capelle HH, Krauss JK. Risperidone-responsive segmental dystonia and pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2003; 61: 546-548.
22. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352: 459-467.

23. Zorzi G, Marras C, Nardocci N, et al. Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. *Mov Disord* 2005; 20: 1194-1200.
24. Starr PA, Turner R, Rau G, et al. Microelectrode guided implantation of deep brain stimulators into the GPi for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. *J Neurosurg* 2006; 104: 488-501.
25. Andaluz N, Taha J, Dalvi A, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for cervical and truncal dystonia. *Neurology* 2001; 57: 557-558.
26. Angelini L, Nardocci N, Estienne M, Conti C, Dones I, Broggi G, et al. Life-threatening dystonia-dyskinesias in a child: successful treatment with bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2000; 15: 557-558.
27. Bereznoi B, Steude U, Seelos K, Botzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting segmental, cervical, generalized dystonia. *Mov Disord* 2002; 17: 138-144.
28. Chang JW, Choi JY, Lee BW, Kang UJ, Chung SS. Unilateral globus pallidus internus stimulation improves delayed onset post-traumatic cervical dystonia with an ipsilateral focal basal ganglia lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 588-590.
29. Cif L, El Fertit H, Vayssiere N, et al. Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the GPi. *J Neurosurg Sci* 2003; 47: 52-55.
30. Coubes P, Vayssiere N, El Fertit H, et al. Deep brain stimulation for dystonia. *Surgical Technique. Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 183-191.
31. Fogel W, Krause M, Tronnier V. Globus Pallidus Stimulation in generalized dystonia: clinical data. *Mov Disord* 2000; 15(Suppl. 3): 144.
32. Ghika J, Temperli P, Pollo C, Villemure JG, Vingerhoets FJG. Ventroralis-nucleus thalamic deep brain stimulation (VOADBS), a new target in generalized post-anoxia dystonia? *Mov Disord* 2000; 15(Suppl 3): 151.
33. Ghika J, Villemure JG, Miklossy J, et al. Postanoxic generalized dystonia improved by bilateral Voa thalamic deep brain stimulation. *Neurology* 2002; 58: 311-313.
34. Gill S, Curran A, Tripp J, Melarickas L, Hurran C, Stanley O, et al. Hyperkinetic movement disorder in an 11-year old child treated with bilateral pallidal stimulators. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 350-353.
35. Iskeel S, Zileli M, Zileli B. Unilateral pallidal stimulation in cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 248-252.
36. Krauss J, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder J. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 1999; 354: 837-838.
37. Kulisevsky J, Lleó A, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Parés P. Bilateral pallidal stimulation for cervical dystonia: dissociated pain and motor improvement. *Neurology* 2000; 55: 1754-1755.
38. Liu X, Griffin I, Parkin S, et al. Involvement of the medial pallidum in focal myoclonic dystonia: a clinical and neurophysiological case study. *Mov Disord* 2002; 17: 346-353.
39. Loher TJ, Hasdemir MG, Burgunder JM, Krauss JK. Long-term follow-up study of chronic globus pallidus internus stimulation for post-traumatic hemidystonia. *J Neurosurg* 2000; 92: 457-460.
40. Loher TJ, Krauss JK, Burgunder JM, Taub E, Siegfried J. Chronic thalamic stimulation for treatment of dystonic paroxysmal nonkinesigenic dyskinesias. *Neurology* 2001; 56: 268-270.
41. Parkin S, Aziz T, Gregory R, Bain P. Bilateral internal globus pallidus stimulation for the treatment of spasmodic torticollis. *Mov Disord* 2001; 16: 489-493.
42. Sellal F, et al. A case of symptomatic hemidystonia improved by ventroposterior thalamic electrostimulation. *Mov Disord* 1993; 8: 515-518.
43. Thompson T, Kondziolka D, Albright L. Thalamic stimulation for choreiform movement disorders in children. *J Neurosurg* 2000; 92: 718-721.
44. Trottenberg T, Kupsch A. Neurostimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in inherited myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2001; 16: 769-771.
45. Yianni J, Bain PG, Gregory RP, et al. Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. *Eur J Neurol* 2003; 10: 239-247.
46. Bittar RG, Yianni J, Wang SY, et al. Deep brain stimulation for generalized dystonia and spasmodic torticollis. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 12-16.
47. Chou KL, Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH, et al. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 2005; 20: 377-380.
48. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Poon YY, Moro E, Lang AE, Lozano AM. Pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia: clinical outcome in four cases. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 328-332.
49. Foote KD, Sánchez JC, Okun MS. Staged deep brain stimulation for refractory craniofacial dystonia with blepharospasm: case report and physiology. *Neurosurgery* 2005; 56: E415.
50. Kiss ZHT, Doig K, Eliasziw M, Ranawaya R, Suchowersky O. The Canadian multicenter trial of pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia: preliminary results in three patients. *Neurosurg Focus* 2004; 17: E5.
51. Nikkha G, Prokop T, Hellwig B, Lücking CH, Ostertag CB. Deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedius for holmes (rubral) tremor and associated dystonia caused by upper brainstem lesions. *J Neurosurg* 2005; 100: 1079-1083.
52. Okun MS, Fernández HH, Foote KD. Deep Brain Stimulation of the GPi treats restless legs syndrome associated with dystonia. *Mov Disord* 2005; 20: 500-501.
53. Schrader C, Peschel T, Petermeyer M, Dengler R, Hellwig D. Unilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus alleviates tardive dyskinesia. *Mov Disord* 2003; 18: 583-585.
54. Krack P, Vercueil L. Review of functional surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2001; 8: 389-399.
55. Krass JK. Deep brain stimulation for dystonia in adults? *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 78: 389-399.
56. Kupsch A, Kuehn A, Klaffke S, et al. Deep brain stimulation in dystonia. *J Neurol* 2003; 250 (Suppl. 1): 147-152.
57. Vercueil L, Krack P, Pollak P. Results of deep brain stimulation in dystonia: a critical reappraisal. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl. 3): S89-S93.
58. Toda H, Hamani C, Lozano A. Deep Brain stimulation in the treatment of dyskinesias and dystonia. *Neurosurg Focus* 2004; 17: E2.
59. Piantadosi S. Overview/Meta-analyses. In: Piantadosi S, ed. *Clinical trials: a methodologic perspective*. New York: Will-ey-Interscience, 1997: 419-429.
60. Burke R, Fahn S, Marsden D, Bressman S, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73-77.
61. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T, and the Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord* 2002; 17: 303-312.

62. Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Hosp Comm Psychiatry* 1988; 39: 1172-1177.
63. Comella CL, Stebbins GT, Goetz CG, Chumura T, Bressman SB, Lang AE. Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale. *Mov Disord* 1997; 12: 570-575.
64. Consky ES, Basinki A, Belle L, Ranawaya R, Lang AE. The Toronto Western Spasmodic Rating Scale (TWSTRS): assessment of the validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990; 40(Suppl.): 445.
65. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 2: 245-247.
66. Truong DD, Fahn S. *Advances in neurology 50: dystonia 2*. New York: Raven Press, 1988: 35-44.
67. Marsden CD. *Advances in neurology 50: dystonia 2*. New York: Raven Press, 1988: 35-44.
68. Bressman S. Dystonia. *Curr Opin Neurol* 1998; 35-44.
69. Coubes P, Cif L, Fertit HE. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004; 101: 189-194.
70. Holloway KL, Baron MS, Brown R, Cifu DX, Carne W, Ramakrishnan V. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. *Neuro-modulation*. 2006 Oct;9(4): 253-261.

**Corresponding author:**

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Adress: Rua David Ben Gurion, 1077, apto 11, Morumbi, São Paulo, CEP 05634-001, São Paulo - Brazil.

Phone: +55 (11) 3259-1269 | +55 (11) 32591269

phpaneurocir@gmail.com



# Epidemiological Profile and findings found intra operatively of Glioblastoma at the Neurosurgery Service of Santa Casa of Ribeirão Preto Hospital - SP - Brazil

## Perfil epidemiológico y hallazgos intraoperatorios de los Glioblastomas en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Santa Casa de Ribeirão Preto - SP - Brasil

Nícollas Nunes Rabelo<sup>1</sup>, Daneil Branco Valli<sup>1</sup>, Vitor Hugo Honorato Pereira<sup>1</sup>, George Santos dos Passos<sup>1</sup>, Luciano José Silveira Filho<sup>1</sup>, Fernanda Stabile da Silva<sup>2</sup>, Neiffer Nunes Rabelo<sup>3</sup>, Luiz Antônio Araujo Dias Junior<sup>1</sup>, Carlos Umberto Pereira<sup>4</sup>, Luiz Antônio Araujo Dias<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, Hospital Santa Casa, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

<sup>2</sup> Student of Physician of Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

<sup>3</sup> Student of Physician of Faculdade Atenas, Paracatu, Minas Gerais, Brazil.

<sup>4</sup> Department of Neurosurgery of FBHC and Neurosurgery Service, Aracaju, Sergipe, Brazil.

<sup>5</sup> Professor and Neusurgeron of Discipline of Neurusurgery, Hospital Santa Casa, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 15-18, 2017*

### Resumen

**Introducción:** El Glioblastoma (GB) o Astrocitoma grado IV (OMS), representan 15-20% de los tumores del SNC y aproximadamente 50% de los gliomas en adultos. **Objetivo:** Revelar el perfil epidemiológico del HSCMRP, correlacionar los hallazgos macroscópicos y microscópicos durante la cirugía de enero de 2011 a noviembre de 2015. **Método:** Estudio epimedeológico observacional, descriptivo, retrospectivo, 429 casos de tumores intracraniales a partir de los datos obtenidos de los archivos de La institución y los registros patológicos de los pacientes tratados quirúrgicamente. **Resultados:** Tumores encontrados 429 y 96 (22,37%) GB, edad media de 59 años, predominante séptima década 33%. Una relación entre mujeres y hombres fue de 1:1.12, respectivamente. Las quejas más frecuentes: dolor de cabeza (58%), confusión (41%), hemiparesia 37%. Comorbilidades frecuentes: hipertensión (64%), diabetes (22%) y fumadores (24%). La topografía más común fue la frente izquierdo. El tiempo medio de inicio de los síntomas a la cirugía fue de 39 días. Resección completa en 76% de los casos. La duración media de la recurrencia fue de 96 días, en 68% de los pacientes se observó una exuberancia de los vasos trombosados durante la cirugía Hallazgos patológicos: necrosis 98%, mitosis atípica 96%, proliferación microvascular 73% y polimorfismo nuclear 57%. **Discusión:** GB estado del arte. **Conclusión:** Nuestros resultados son similares con la literatura. Observación intraoperatoria de vasos trombosados y agresividad tumoral en pacientes con peor pronóstico y menor tiempo de recaída sugiere que es real, sin embargo. El pequeño número de casos, necesita más investigación, incluyendo otros hallazgos y resultados inmunohistoquímicos.

**Palabras clave:** Glioblastoma, Intra operatorio, perfil epidemiológico, Neurocirugía, cirugía Neurológica.

### Abstract

**Introduction:** Glioblastoma (GB) or Astrocytoma grade IV (WHO), represent 15-20% of CNS tumors and approximately 50% of gliomas in adults. **Objective:** Reveal the epidemiological profile of HSCMRP, correlate macroscopic and microscopic findings during surgery treated from January 2011 to November 2015. **Method:** Observational epimedeiological study, descriptive, retrospective, of medical records of 429 cases of intracranial tumors from data obtained from the files of the institution and pathological records of patients treated surgically. **Results:** Total tumors found 429 and 96 (22.37%) GB with a mean

age of 59 years, predominant seventh decade of life 33%. A relationship between women and men was with little difference 1:1.12, respectively. The most common complaints were headache (58%), confusion (41%), hemiparesis 37%. Most prevalent comorbidities: hypertension (64%) and diabetes (22%) and smokers (24%). Most common topography were followed by left front lesions. The average time of onset of symptoms to surgery was 39 days. Complete resection in 76% of cases. The mean length of postoperative recurrence was 96 days, in 68% patients were noticed an exuberance of thrombosed vessels during surgery. Pathological findings: necrosis 98%, atypical mitosis 96%, microvascular proliferation 73% and nuclear polymorphism 57%. **Discussion:** GB state of art. **Conclusion:** Our results are very slightly with the literature. The association of intraoperative observation thrombosed vessels, and tumor aggressiveness in patients with worse prognosis and shorter time to relapse, suggests that it is real, however, the small number of cases, needs further investigation, including other findings and immunohistochemical results.

**Key words:** Glioblastoma, Intra operative, epidemiological profile, Neurosurgery, Neurological surgery.

## Introduction

GB is the most frequent primary brain tumor and the most malignant neoplasm with predominant astrocytic differentiation; histopathological features include nuclear atypia, cellular pleomorphism, mitotic activity, vascular thrombosis, microvascular proliferation and necrosis. It typically affects adults and is preferentially located in the cerebral hemispheres. Most GB manifest rapidly, without recognizable precursor lesions primary glioblastoma. Secondary GB develop slowly from diffuse astrocytoma WHO grade II or anaplastic astrocytoma (WHO grade III). Due to their invasive nature, GB cannot be completely resected and despite progress in radio/chemotherapy, less than half of patients survive more than a year, with older age as the significant adverse prognostic factor. GB and its variants correspond to WHO grade IV. Incidence GB is the most frequent brain tumor, accounting for approximately 12-15% of all intracranial neoplasms and 60-75% of astrocytic tumors<sup>3,4</sup>. Age and sex distribution GB may manifest at any age, but preferentially affects adults, with a peak incidence at between 45 and 75 years of age<sup>3</sup>. Localization GB occurs most often in the subcortical white matter of the cerebral hemispheres. In a series of 987 GBV from the University Hospital Zurich, the most frequently affected sites were the temporal (31%), parietal (24%), frontal (23%) and occipital lobes (16%)<sup>5,17,19</sup>.

## Methods

Epidemiological study observational, descriptive, retrospective, of medical

records of 429 cases of intracranial tumors from January 2011 to November 2015 period, obtained from the files of the institution and pathological records of patients treated surgically. The variables were: age, sex, comorbidities, preoperative clinical, time of onset of symptoms to surgery, topography, preoperative clinical, macro and microscopic aspects intraoperatively, degree of resection and time to relapse. A literature review were made using PubMed, Medline, Science Direct, Embase, Clinical Trials, Ebsco, and Scielo. Found 120 articles, selected 39, including articles worldwide about GBM. Not all variables were found in all patients in the medical records, so the statistics were made on the amount of patients in the variable appeared. It was a retrospective study there were losses of medical records, segment losses in service.

## Results

Total tumors found 429 from January 2011 to November 2015 period. The total of GBM were 96 (22.37%). The statistics were analyzed considered a total population = 96. Variable age was identify in 78 patients. The mean age was 59,19 years (6-89 years). The majority is between the sixth decade of life: 25,64% (51-60 years) and the seventh decade of life 33,13% (61-70 years). The race variable was identify in 79 patients, predominated white people (86%), followed by, and brown (8,97%), black (3,8%). A relationship between women and men was with a little difference 1:1.12. Men was 53%, and women 47%. The clinics variable were identify in 80 patients. The most common complaints were headache

(58%), confusion (41%), hemiparesis (37%) dizziness (8%), depression (8%) and seizures (8%), less than 6% were others. The comorbidities variable were identify in 54 patients. Most prevalent comorbidities: hypertension (64%) and diabetes (22%), smokers (24%). Most common topography were left front 17,18%, followed by right temporal (14,06), left temporal, 10,9% each one. The average time of onset of symptoms to surgery were identify in 75 patient. Spent 39,26 days for inicial symptoms. The resection variable were identify in 68 patients, doing in 76,47% of cases. The recurrence variable were identify in 36 patients. The mean length of postoperative recurrence was 96 days. In 22 cases of this group (22.9%) who had relapsed in less than 60 days, 15 patients (68%) were noticed an exuberance of thrombosed vessels during surgery, with matching patients with short time to relapse. The pathological findings variable were identify in 52 patients. Pathological findings: necrosis 98%, atypical mitosis 96%, microvascular proliferation 73% and nuclear polymorphism 57%.

## Discussion

Tumor infiltration often extends into the adjacent cortex and through the corpus callosum into the contralateral hemisphere ('butterfly glioma'). GB of the basal ganglia and thalamus is not uncommon, especially in children. Intraventricular GB is exceptional<sup>5</sup>. Brain stem GB is infrequent and often affects children<sup>6</sup>. Cerebellum and spinal cord are rare sites for this neoplasm. The natural history disease of the disease is usually short (less than 3 months in more than 50% of cases). Symptoms

and signs of raised intracranial pressure (for example headache, nausea/vomiting with papilledema) are common. Up to one third of patients will experience an epileptic seizure episode. Non-specific neurological symptoms such as headache and personality changes can also occur<sup>5,17</sup>.

The central necrosis may occupy as much as 80% of the total tumor mass<sup>6-17</sup>. GB are typically stippled with red and brown foci of recent and remote hemorrhages. Macroscopic cysts, when present, contain a turbid fluid and represent liquefied necrotic tumor tissue, quite in contrast to the well-delineated retention cysts in diffuse astrocytomas WHO grade II<sup>5,7,8</sup>.

Extension within and along perivascular spaces is another typical mode of infiltration, but invasion of the vessel lumen seems to occur infrequently<sup>9,10</sup>. Hematogeneous spread to extraneural tissues is very rare in patients without previous surgical intervention<sup>11,12</sup>. Peritoneal metastasis ventriculoperitoneal shunt pathway has been observed<sup>13</sup>. Penetration of the dura, venous sinus and bone is exceptional<sup>14,15,16</sup>.

GB are poorly delineated, the cut surface showing a variable colour with peripheral grey tumor and central areas of yellowish necrosis from myelin breakdown<sup>6,17</sup>.

Atypical mitoses are frequently present. Mitotic activity, however, can vary widely between tumor and also shows regional heterogeneity within a tumor. The growth fraction, as determined by the antibodies Ki-67/MIB-1, shows great regional variation. Mean values of 15-20% have been reported<sup>18,19,20,21,22</sup>.

The angiogenesis of GB are among the most vascularized tumors in humans. Glioblastoma vascularization occurs through several mechanisms including<sup>23</sup> vessel co-option, e.g. adoption of pre-existing vessels by migrating tumor cells<sup>24</sup>, classical angiogenesis, e.g. sprouting of capillaries from preexisting vessels by endothelial cell proliferation

and migration and<sup>25</sup> vasculogenesis, e.g. homing of bone marrow-derived cells that support vessel growth from the peripheral blood into the perivascular space<sup>23,24</sup>.

Hypoxia is considered a major driving force of GB angiogenesis<sup>25</sup> and leads to intracellular stabilization of the hypoxia master-regulator hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). HIF-1 $\alpha$  accumulation leads to transcriptional activation of more than 100 hypoxia-regulated genes that control angiogenesis (VEGF, angiopoietin), cellular metabolism (carbonic anhydrase, lactate dehydrogenase), survival apoptosis (BNIP) and migration (c-met, CXCR4). Vascular endothelial growth factor (VEGF) appears to be the most important mediator of glioma-associated vascular dysfunctions. VEGF induces tumor angiogenesis, increases vascular permeability (edema) and regulates homing of bone marrow derived cells<sup>25</sup>.

Tumor necrosis is a fundamental feature of GB, and its presence is one of the strongest predictors of aggressive clinical<sup>26,27,28</sup>. These regions appear grossly as a yellow or white granular coagulum<sup>29,30,31,32</sup>. These pseudopalisading necrosis are equally frequent in primary and secondary glioblastoma<sup>33</sup>. The relationship of pseudopalisading necrosis to the larger regions of confluent necrosis has not been clearly defined, yet some have suggested that there is a temporal evolution. Compared to adjacent tumour cells, pseudopalisading cells have higher rates of apoptosis and lower rates of proliferation<sup>34</sup>. They also are hypoxic and strongly express HIF-1 $\alpha$  and its transcriptional target VEGF<sup>35</sup>. Hypoxic up regulation of VEGF and other pro-angiogenic factors is considered to be responsible for the microvascular proliferation noted in glioblastoma<sup>36,37</sup>.

Genetics alteration in 95% of cases astrocytes or precursor originate Primary glioblastoma (grade IV), less 3 months (68%), less 6 months (84%). LOH 10q

(70%), EGFR amplification (36%), p16 deletion (31%), TP53 Mutation (28%), PTEN Mutation (25%). In 5% of astrocytes or precursor originate secondary GB. Low grade astrocytoma (grade II) comes with TP53 mutation (59%), after about 5.1 years originate anaplastic astrocytoma (grade III) with TP53 mutation (53%), after about 1.9 years originate secondary glioblastoma (grade IV) with LOH 10q (63%), EGFR amplification (8%), p16 deletion (19%), TP53 mutation (65%), PTEN Mutation (4%). Malignant transformation of neuroepithelial cells is a multistep process driven by the sequential acquisition of genetic alterations. One would therefore expect that of all astrocytic neoplasms, GB should contain the greatest number of genetic changes, and this is indeed the case. On the basis of the different combinations of TP53 mutations, loss of heterozygosity (LOH) on chromosomes 10 and 17p and EGFR amplification, the presence of subsets of GB with distinct genetic alterations<sup>38,39</sup>. The object of this paper is to make a review about GB in literature, and reveal the epidemiological profile of Santa Casa of Ribeirão Preto Hospital, correlate macroscopic and microscopic findings during surgery with tumor aggressiveness of GBMs, treated from January 2011 to November 2015.

## Conclusion

Our results vary slightly with the literature. The association of intraoperative observation thrombosed vessels, tumor aggressiveness in patients with worse prognosis and shorter time to relapse, suggests that it is real, however, the small number of cases, needs further investigation, including other findings and Immunohistochemistry results.

**Recibido: 01 de febrero de 2017**

**Aceptado: 03 de marzo de 2017**

## References

1. Scherer HJ. Cerebral astrocytomas and their derivatives. *Am J Cancer* 1940; 40: 159-198.
2. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24: 71-75.
3. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P. *Tumors of the Nervous System*. Oxford University Press: London 2002.
4. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 479-489.

5. Lee TT, Manzano GR. Third ventricular glioblastoma multiforme: case report. *Neurosurg Rev* 1997; 20: 291-294.
6. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery JT. Glioblastoma multiforme in children. *J Neurosurg* 1976; 44: 442-448.
7. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P. Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1988; 68: 698-704.
8. Giordana MT, Cavalla P, Chio A, Marino S, Soffietti R, Vigliani MC, Schiffer D. Prognostic factors in adult medulloblastoma. A clinicopathologic study. *Tumori* 1995; 81: 338-346.
9. Bernstein JJ, Woodard CA. Glioblastoma cells do not intravasate into blood vessels. *Neurosurgery* 1995; 36: 124-132.
10. Buhl R, Barth H, Hugo HH, Hutzelmann A, Mehdorn HM. Spinal drop metastases in recurrent glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir* 1998; 140: 1001-1005.
11. Pasquier B, Pasquier D, Golet AN, Panh MH, Couderc P. Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas: clinicopathological study of two cases and review of the literature. *Cancer* 1980; 45: 112-125.
12. Pasquier B, Pasquier D, N'Golet A, Panh MH, Couderc P. The metastatic potential of primary central nervous tumours. *Rev Neurol Paris* 1979; 135: 263-278.
13. Fecteau AH, Penn I, Hanto DW. Peritoneal metastasis of intracranial glioblastoma via a ventriculoperitoneal shunt preventing organ retrieval: case report and review of the literature. *Clin Transplant* 1998; 12: 348-350.
14. Pedersen PH, Rucklidge GJ, Mork SJ, Terzis AJ, Engebraaten O, Lund J, Backlund EO, Laerum OD, Bjerkvig R. Leptomeningeal tissue: a barrier against brain tumor cell invasion. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1593-1599.
15. Pompili A, Calvosa F, Caroli F, Mastrostefano R, Occhipinti E, Raus L, Sciarretta F. The transdural extension of gliomas. *J Neurooncol* 1993; 15: 67-74.
16. Shuangshoti S, Kasantikul V, Suwanwela N. Spontaneous penetration of dura mater and bone by glioblastoma multiforme. *J Surg Oncol* 1987; 36: 36-44.
17. Rabelo NN, Silveira Filho LJ, Da Silva, BNB. Differential Diagnosis between Neoplastic and Non-Neoplastic Brain Lesions in Radiology. *Arq Bras Neurocir* 2016; 35: 45-61.
18. Burger PC, Shibata T, Kleihues P. The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 611-617.
19. Deckert M, Reifenberger G, Wechsler W. Determination of the proliferative potential of human brain tumors using the monoclonal antibody Ki-67. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989; 115: 179-188.
20. Jaros E, Perry RH, Adam L, Kelly PJ, Crawford PJ, Kalbag RM, Mendelow AD, Sengupta RP, Pearson ADJ. Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours. *Br J Cancer* 1992; 66: 373-385.
21. Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T. Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 monoclonal antibody on archival material. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 47-54. 1045.
22. Schroder R, Bien K, Kott R, Meyers I, Vossing R. The relationship between Ki-67 labeling and mitotic index in gliomas and meningiomas: demonstration of the variability of the intermitotic cycle time. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 389-394.
23. Fischer I, Gagner JP, Law M, Newcomb EW, Zagzag D. Angiogenesis in gliomas: biology and molecular pathophysiology. *Brain Pathol*. 2005; 15: 297-310.
24. Machein MR, Plate KH. Role of VEGF in developmental angiogenesis and in tumor angiogenesis in the brain. *Cancer Treat Res*. 2004; 117: 191-218.
25. Acker T, Plate KH. Hypoxia and hypoxia inducible factors (HIF) as important regulators of tumor physiology. *Cancer Treat Res*. 2004; 117: 219-248.
26. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987; 59: 1617-1625.
27. Hirose T, Giannini C, Scheithauer BW. Ultrastructural features of pleomorphic xanthoastrocytoma: a comparative study with glioblastoma multiforme. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25: 469-478.
28. Raza SM, Lang FF, Aggarwal BB, Fuller GN, Wildrick DM, Sawaya R. Necrosis and glioblastoma: a friend or a foe? A review and a hypothesis. *Neurosurgery* 2002; 51: 2-12.
29. Burger PC, Dubois PJ, Schold SC, Jr., Smith KR, Jr., Odom GL, Crafts DC, Giangaspero F. Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1993; 58: 159-169.
30. Rabelo NN, Rabelo NN, Machado FS, et al. Critical Analysis of Sedation and Analgesia in Severe Head Trauma. *Arq Bras Neurocir* 2016; 35: 135-147.
31. Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the Central Nervous System. Armed Forces Institute of Pathology: Washington. 1994.
32. Lantos PL, VandenBerg SR, Kleihues P. Tumours of the Nervous System. In: Greenfield's Neuropathology. Graham DI, Lantos PL, eds. Arnold: London, pp. 1996; 583-879.
33. Tohma Y, Gratas C, Van Meir EG, Desbaillets I, Tenan M, Tachibana O, Kleihues P, Ohgaki H. Necrogenesis and Fas/APO-1(CD95) expression in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *J Neuropath Exp Neurol* 1998; 57: 239-245.
34. Brat DJ, Castellano-Sánchez AA, Hunter SB, Pecot M, Cohen C, Hammond EH, Devi SN, Kaur B, Van Meir EG. Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population. *Cancer Res* 2004; 64: 920-927.
35. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, Buechler P, Isaacs WB, Semenza GL, Simons JW. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999; 59: 5830-5835.
36. Plate KH. Mechanisms of angiogenesis in the brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 313-320.
37. Rabelo NN, Silveira Filho LJ, Passos GS, et al. Acute Arterial Hypertension in Patients undergoing Neurosurgery. *Arq Bras Neurocir*, Rio de Janeiro, Brazil. 2016; 35: 296-303.
38. Lang FF, Miller DC, Koslow M, Newcomb EW. Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. *J Neurosurg* 1994; 81: 427-436.
39. von Deimling A, von Ammon K, Schoenfeld D, Wiestler OD, Seizinger BR, Louis DN. Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. *Brain Pathol* 1993; 3: 19-26.

**Mailing address:**

Nícollas Nunes Rabelo  
 Av. Antonio Diederichsen, n190, Ap 193, Jardim América, cep: 14020250, Ribeirão Preto, SP.  
 Fone: (16) 981717605  
 nicollasrabelo@hotmail.com

# Principles of anesthesia for craniotomy in awake patients

## Principios de la anestesia para craneotomía en paciente vigil

Clarissa Pigato Schneider (MD)<sup>1</sup>, Guilherme Brasileiro de Aguiar (MD, MSc)<sup>2</sup>

Ligia Andrade da Silva Telles Mathias (MD, PhD)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgery, Division of Anesthesiology, Santa Casa de Sao Paulo School of Medical Sciences, São Paulo, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Surgery, Division of Neurosurgery, Santa Casa de Sao Paulo School of Medical Sciences, São Paulo, Brazil.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 19-22, 2017*

### Resumen

La realización de una craneotomía con el paciente despierto se está utilizando cada vez más en diversas situaciones, como en neurocirugía funcional sobre la estimulación cerebral para tratar la enfermedad de Parkinson y la cirugía para tratar la epilepsia, así como los procedimientos neuroquirúrgicos destinadas a resección de tumores cerebrales en áreas elocuentes. Los principios anestésicos para realizar la craneotomía despierta tienen el objetivo de realización de una analgesia adecuada, sedación, la estabilidad hemodinámica sistémica y la permeabilidad de la vía aérea con el tipo de procedimiento neuroquirúrgico a realizar. El objetivo de este estudio es revisar los principios que rigen la conducta de la anestesia para la neurocirugía que es necesario para lograr la craneotomía con el paciente despierto.

**Palabras clave:** Anestesia equilibrada, conciencia en pre operatorias, craneotomía, procedimientos neuroquirúrgicos.

### Abstract

Craniotomy in awake patients is becoming more widely used in a range of situations, such as functional neurology, brain stimulation for treatment of Parkinson disease, surgery for treating epilepsy, as well as in neurological procedures to resect brain tumors in eloquent area. The main anesthesia regimen for craniotomy in the awake patient is chosen to provide the appropriate analgesia, sedation, systemic hemodynamic stability and airway patency for the type of neurosurgical procedure being carried out. The objective of the present study was to conduct a review of the principles governing anesthesia for neurosurgeries involving craniotomy in awake patients.

**Key words:** Intraoperative Awareness, Balanced Anesthesia, Neurosurgical Procedure, Craniotomy.

### Introduction

The main anesthesia regimen for craniotomy in awake patients is chosen to provide the appropriate analgesia, sedation, systemic hemodynamic stability and airway patency for the type of neurosurgical procedure being carried out. The overall objective is to keep the patient awake, cooperative and comfor-

table<sup>1</sup>. Currently, craniotomy in awake patients is widely employed in the field of functional neurosurgery, brain stimulation for treating Parkinson's disease and in surgery of the treatment of epilepsy, and is also used in neurosurgical procedures for resecting brain tumors in eloquent cortex<sup>2</sup>.

Awake craniotomy is indicated for resection of supra-tentorial tumors in

eloquent cortex, where it is beneficial to be able to monitor patient speech as well as motor and visual functions. The advantages over conventional tumor resection are: more accurate diagnosis of the lesion, reduction of the size of the lesion prior to adjuvant therapy, reduced neurological deficit post-operatively, shorter hospital stay and lower perioperative morbidity<sup>1</sup>.

Some pre-requisites are fundamental for successful craniotomy in awake patients. The patient must be carefully selected and be cooperative, have good discourse ability, no restrictions to remaining stationary for long periods and also have normal airway exams<sup>1</sup>.

The objective of the present study was to conduct a review of the principles governing the anesthesia for neurosurgeries involving craniotomy in awake patients.

### Pre-anesthesia assessment

Awake craniotomy is a characteristically elective procedure. This allows thorough pre-anesthesia assessment that yields pertinent information on the medical history of the patient and their physical and mental condition. When present, neurological deficits and the pattern of convulsive seizures must also be identified<sup>3</sup>.

Patients exhibiting confusion, impaired communication, extreme anxiety, that require surgical positioning in ventral decubitus, as well as situations involving highly painful procedures and inability of the patient to remain still, are all exclusion criteria for the procedure [3,4]. Severe obesity (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>), obstructive sleep apnea, symptomatic gastroesophageal reflux, altered mental state, dysphasia, large vascular tumors and major involvement of the dura mater are also cited in the literature as criteria for exclusion for the procedure<sup>4</sup>. During pre-anesthesia assessment, procedures for fasting must be followed and the airways rigorously assessed<sup>5</sup>. Pre-anesthesia medications are not recommended because they may blunt the senses. In order to avoid distortions on electrocorticography, drugs such as benzodiazepines must not be prescribed<sup>3</sup>.

Anticonvulsants and antiparkinsonian drugs must be maintained up until a few hours prior to the procedure<sup>6</sup>. However, it is important to emphasize that the maintenance of monoamine oxidase inhibitors remains controversial in the literature<sup>7</sup>. Patients submitted to deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's Disease, when their medications are withdrawn pre-operatively, may present greater rigidity during infusion of opioids<sup>5</sup>.

The psychological preparation of the patient should be carried out through clarifications given during the pre-anesthesia visit. All of the details of the sur-

gery should be explained and the need for patient collaboration during the procedure should be emphasized. Patients should be made aware of the possibility of nausea, vomits and convulsive seizures during the intra-operative and post-operative periods, among other potential complications<sup>3</sup>.

### Monitoring

Anesthesia monitoring is essential during awake craniotomy for early detection of physiological changes and prevention of future complications. Such monitoring includes electrocardiogram, pulse oximetry, invasive arterial pressure and capnography. Additional monitoring can be performed using the BIS (Bispectral index score)<sup>1</sup>.

### Patient positioning

After anesthesia induction, due care must be taken over the positioning of the patient to prevent potential neurovascular, muscle-ligament or ischemic lesions caused by compression or traction. Patient position should be comfortable, avoiding pressure on vulnerable tissues. The surgical team must be able to see and hear the patient and the patient must be able to see and hear the team<sup>5</sup>.

### Airway management

Safely maintaining the airway is one of the major concerns involved in this type of procedure. This special care is due to the possibility of over-sedation of the patient which, along with certain positions and potential co-morbidities, can cause airway obstruction, respiratory depression and even bronchoaspiration. The mandible elevation maneuver and manual ventilatory support may be necessary<sup>1</sup>. The devices used for maintaining the airway include a Guedel cannula, nasopharyngeal cannula and, when general anesthesia is used, a laryngeal mask and orotracheal tube<sup>5</sup>. Removal of the airway devices during the procedure must be done with care as this can lead to coughing and the Valsalva maneuver, a situation that increases intracranial pressure and must therefore be avoided<sup>5</sup>.

Reinsertion of these devices after concluding verbal communication can be challenging. Surgical positioning of the patient and the presence of a stereotactic fixation system are factors hampering reinsertion of the supraglottic devices and direct laryngoscopy. Thus,

in the event that positioning of this supraglottic device proves ineffective or direct laryngoscopy is hindered, orotracheal intubation can be performed using flexible fiberoptic bronchoscopy<sup>2</sup>.

### Anesthesia technique

The anesthesia techniques available in awake craniotomy are: local anesthesia with or without conscious sedation and anesthesia using the "asleep - awake - asleep" technique with or without airway instrumentation<sup>2</sup>. In the latter approach, the patient remains anesthetized during the craniotomy and is awakened when collaboration is required. The choice of anesthesia technique depends on the surgical procedure to be performed.

Infusion of propofol at slightly higher doses than those used for sedation are the basis of anesthesia for the "asleep - awake - asleep" technique. Continuous propofol infusion appears to be safe, even when the airway is not protected by endotracheal intubation or laryngeal mask insertion. Advantages of propofol use include: fast switch in level of sedation or anesthesia, lowering of brain metabolic rate and reduction in cerebral blood flow. Its neuroprotective effect is attributed to its antioxidant activity<sup>8</sup>. Propofol interacts with gamma-aminobutyric acid (GABA), leading to excitation of the central nervous system which results in movements simulating tonic-clonic seizures known as non-epileptic myoclonus<sup>5</sup>. In addition, the drug has anticonvulsant activity and its use is associated with lower intracranial pressure relative to inhalatory agents<sup>8</sup>. Volatile anesthetics should be avoided since at high doses these may cause vasodilation, increasing intracranial pressure<sup>5</sup>. These drugs may also cause distortion of the electroencephalographic trace, constituting a dose-dependent phenomenon. The use of short-acting non-depolarizing neuromuscular blockers should only be indicated if intubation is part of the technique. It should be pointed out that many patients are in use of anticonvulsant medication, and therefore higher doses may be needed<sup>5</sup>.

Remifentanyl provides good sedation potential for the awake craniotomy procedure since it allows change of the patient's sedation state together with low potential for post-operative agitation and low incidence of convulsions<sup>5</sup>. Bilgin et al.<sup>9</sup> assessed the hemodynamic parameters of patients submitted to

stereotactic brain biopsy and compared the effects of three opioids: alfentanil, fentanyl and remifentanil. All three drugs showed similar hemodynamic and ventilatory responses but fentanyl bolus resulted in greater hemodynamic instability than remifentanil or alfentanil infusion.

There is a growing body of evidence on the potential of dexmedetomidine in the process of conscious sedation of patients submitted to awake craniotomy. This drug is a highly specific  $\alpha_2$  agonist and exhibits ansiolytic, analgesic and sedative potential, preserving ventilatory autonomy. Properties of the drug include sympatholytic and antinociceptive activity, which provides greater hemodynamic stability during critical periods of neurosurgical stimulation<sup>10</sup>. Also, during brain mapping of epileptic patients, dexmedetomidine ensures sufficient sedation at a dose of 0.1-0.2 mg/kg/min without the need for inserting a supraglottic device<sup>11</sup>.

Sarang and Dinsmore<sup>1</sup>, in a retrospective study assessing the records of patients submitted to awake craniotomy for tumor resection, subdivided the sample into three groups according to anesthesia technique employed. Patients in group 1 were sedated with fentanyl, midazolam or droperidol in combination with local infiltration using bupivacaine 0.25% and lidocaine 0.5% and kept on spontaneous ventilation. Patients in groups 2 and 3 were submitted to the "asleep-awake-asleep" technique and placed on ventilation with laryngeal mask. Group 2 was anesthetized with infusion of propofol and fentanyl, and infiltration using bupivacaine 0.25% and lidocaine 0.5%, whereas group 3 was anesthetized using propofol, remifentanil and infiltration with bupivacaine 0.5%. The authors concluded that patients from group 3 had more favorable outcomes, fewer complications, absence of hypercapnia and no need for additional analgesia during the post-operative period<sup>1</sup>.

The group with the most favorable outcome was monitored using the BIS (bispectral index score) and used laryngeal mask and controlled ventilation until tumor exposure. The venous infusion rates of propofol and remifentanil were adjusted according to patient hemodynamic response and BIS. Remifentanil infusion was 0.05 to 2  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in anesthetized patients and 0.005 to 0.01  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in awake patients. Upon

tumor exposure, remifentanil infusion was reduced, the patient commenced spontaneous ventilation, the laryngeal mask was then removed and propofol infusion discontinued. After tumor resection, the patient was anesthetized and laryngeal mask reinserted<sup>1</sup>.

In the same study<sup>1</sup>, the authors noted the following anesthesia complications associated with the procedures in the three groups studied: pain, nausea and/or vomits, excessive sedation, decline in oxygen saturation ( $< 90\%$ ), hypercapnia, hypoventilation ( $\text{rr} < 8$  bpm), airway obstruction, hemodynamic changes such as systolic arterial pressure  $< 80$  mmHg or  $> 170$  mmHg, bradycardia ( $< 40$  bpm) or tachycardia ( $> 110$  bpm) and neurologic complications such as brain edema, convulsions or development of new neurologic deficit. In group 2, 34% of patients presented hypercapnia, 24% reported pain during the procedure and 11% had arterial hypertension. Arterial hypertension was the main complication of patients in group 3 (4% of patients) while airway obstruction was the leading complication found in patients from group 1 (3% of patients)<sup>1</sup>.

Costello and Cormack<sup>12</sup>, based on their years of experience, reported the main obstacles to achieving successful outcomes during anesthesia for awake craniotomy. According to the authors, professionals should be alert to controlling the following issues: pain, airway obstruction, nausea, vomits and convulsions. Intra-operative pain occurred mainly during head fixation, dissection of the temporal muscle, traction of the dura close to the territory of the meningeal artery and of the intracerebral blood vessels. Airway obstructions occurred when the need for analgesia exceeded the sedation doses. Episodes of nausea and vomiting associated with inadequate analgesia and with hypovolemia and during surgical manipulation of the dura mater, temporal lobe and amygdala were also observed. Convulsions were also observed, particularly due to cortical stimulation or as a result of low level of anticonvulsants or toxicity of the local anesthesia. The authors also highlighted the role of successful local anesthesia in preventing these outcomes<sup>12</sup>.

#### Local anesthesia

Observing the different surgical timepoints is paramount for assessing in-

traoperative pain. Two timepoints are associated with highest pain potential: head fixation with pins for proper positioning, and during dissection of the temporal muscle due to traction on the dura mater and blood vessels. Current techniques recommend the use of infiltrative anesthesia of the scalp with local anesthetic and continuous sedation with short-acting drugs such as remifentanil<sup>5</sup>.

In a prospective, randomized, controlled study, Geze et al.<sup>4</sup> compared the effects of local infiltration of the scalp with that of infiltration of the sensitive branches of the trigeminal nerve on the hemodynamics and stress responses in patients submitted to general anesthesia for craniotomy. The study compared local infiltration into the scalp during skull-pin placement (5 ml of 0.5% bupivacaine) in combination with infiltration of the line of surgical incision of the skin (20 ml bupivacaine at 0.5%) versus block of the sensitive branches of the trigeminal nerve (2-5 ml bupivacaine at 0.5% at each site). The authors concluded that the selective block of the trigeminal nerve was more effective in controlling hemodynamic responses and preventing stress hormone increases<sup>4</sup>.

The technique for selectively blocking the sensitive branches of the trigeminal nerve is based on infiltration of six nerves: auriculotemporal, zygomatic, supraorbital, supratrochlear, greater occipital and lesser occipital. The literature recommends associating the block of the sensitive nerves of the trigeminal with infiltration of the site of the fixation pins, as well as the area of skin incision<sup>2</sup>. This approach provides satisfactory and safe local anesthesia, using the block with local anesthetic solutions at sufficient concentrations and volumes. The safest options, taking into account their cardiotoxicity and neurotoxicity, are ropivacaine and levobupivacaine. The use of solutions with adrenalin is preferable to extend the duration of the block, minimize acute increases in plasma levels and avoid toxicity by the local anesthetic<sup>12</sup>.

#### Psychological aspects

Regarding the psychological component of the procedure, a study of patient perceptions during the awake state<sup>13</sup> revealed that the procedure was tolerable when patients are given explanatory information about it. Around 20%

of patients were cooperative, although could not recall being awake, 20% remembered experiencing slight discomfort, 30% were anxious, and 15% reported feeling scared<sup>1</sup>.

### Conclusions

The principles of anesthesia for awake craniotomy require a skilled anesthetist to perform hemodynamic and pharmacologic management. This procedure

requires the use of advanced devices for controlling the airway and an anesthetist experienced in their use.

The medical team must be aware of the need for high quality local anesthesia to control intra-operative pain. The doctor-patient relationship during this procedure is of fundamental importance. The patient must be prepared for the procedure through the provision of information and dispelling of fears. It is vital that patients are cooperative and have preserved cognitive ability.

Ideally, an institutional protocol should be devised by a multi-disciplinary team defining the inclusion and exclusion criteria for this procedure. The anesthesia protocol should be designed with the aim of optimizing the anesthesia, reducing complication rates and increasing anesthesia quality.

**Recibido: 06 de octubre de 2016**

**Aceptado: 10 de noviembre de 2016**

### References

1. Sarang A, Dinsmore J. Anaesthesia for awake craniotomy - evolution of a technique that facilitates neurological testing. *Br J Anaesth*. 2003 Feb;90(2): 161-165.
2. Bilotta F, Rosa G. Anesthesia for awake neurosurgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Oct;22(5): 560-565.
3. Santos MCP, Vinagre RCO. Dexmedetomidina para Teste Neurocognitivo em Craniotomia com o Paciente Acordado - Relato de Caso. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006 Jul-Ago;56(4) 402-407.
4. Geze S, Yilmaz AA, Tuzuner F. The effect of scalp block and local infiltration on the haemodynamic and stress response to skull-pin placement for craniotomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Apr;26(4): 298-303.
5. Frost E, Booj LH. Anesthesia in the patient for awake craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007 Aug;20(4): 331-335.
6. Fleisher LA. Risk of Anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 969-1000.
7. Cangiani LM, Slullitel A, Potério GMB, Pires OC, Posso I, Nogueira CS, et al. ed. *Tratado de anestesiologia*. São Paulo: Atheneu; 2011. 1315p.
8. Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Oct;19(5) 498-503.
9. Bilgin H, Başağan Moğol E, Bekar A, İşçimen R, Korfali G. A comparison of effects of alfentanil, fentanyl and remifentanyl on hemodynamic and respiratory parameters during stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006 Jul;18(3): 179-184.
10. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(S1): 1-10.
11. Almeida AN, Tavares C, Tibano A, Sasaki S, Murata KN, Marino R Jr. Dexmedetomidine for awake craniotomy without laryngeal mask. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Sept;63(3): 748-750.
12. Costello TG, Cormack JR. Anaesthesia for awake craniotomy: a modern approach. *J Clin Neurosci*. 2004 Jan;11(1): 16-19.
13. Whittle IR, Midgley S, Georges H, Pringle AM, Taylor R. Patient perceptions of "awake" brain tumour surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005 Mar;147(3): 275-277.

### Corresponding author

Guilherme Brasileiro de Aguiar, MD, MSc  
 Department of Surgery, Division of Neurosurgery, Santa Casa de Sao Paulo School of Medical Sciences, São Paulo, Brazil.  
 Rua Cesário Motta Jr., 112 - Vila Buarque.  
 01221-900. São Paulo - SP. Brazil.  
 Tel: 55 11 21767000 // +5511963450036  
 guilhermebraguiar@yahoo.com.br



# Tratamiento neuroquirúrgico de la isquemia cerebral

## Neurosurgical treatment of cerebral ischemia

José Luis Cuevas Seguel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurocirujano. Equipo de Neurocirugía Vascular y Base del Cráneo. Servicio de Neurocirugía, Hospital de Puerto Montt, Chile.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 23-33, 2017*

### Resumen

**Introducción:** El manejo actual de la isquemia cerebral aguda (IA) contempla el uso de r-tPA y terapia endovascular, mientras que en la isquemia cerebral crónica (IC) la mejor terapia aún no está definida. La revascularización cerebral microquirúrgica ha sido descrita como tratamiento alternativo para pacientes con IA y contraindicación para r-tPA o terapia endovascular, así como para pacientes con IC en quienes la terapia médica ha fracasado. **Objetivo:** Comunicar la experiencia inicial en cirugía de revascularización cerebral, con énfasis en la utilidad de la embolectomía microquirúrgica y del bypass cerebral como terapia de rescate en IA, así como del bypass cerebral en IC. **Pacientes y Método:** Serie prospectiva de 5 pacientes con isquemia cerebral tratados con cirugía de revascularización cerebral en el período 2013 a 2016. Se describe la técnica y resultados quirúrgicos, así como el estado funcional a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento según modified Rankin Scale (mRS). **Resultados:** Se realizó embolectomía microquirúrgica de emergencia por IA en 3 pacientes con oclusión embólica de arteria cerebral media, bypass extra-intracraneal (EC-IC) en 1 paciente con IA secundaria a oclusión de arteria carótida interna por disección arterial y bypass cerebral combinado directo e indirecto en 1 paciente con IC secundaria a vasculopatía estenótica progresiva moyamoya-like. En los pacientes en quienes se efectuó embolectomía, se obtuvo recanalización completa en 2 casos y parcial en 1 caso. En los 3 pacientes el estado funcional a 3 meses fue mRS = 3 (discapacidad moderada), mientras que a 12 meses de seguimiento en 2 casos hubo mejoría a mRS = 2 (discapacidad leve). En el paciente sometido a bypass EC-IC por IA, el estado funcional a 3, 6 y 12 meses fue mRS = 2, mRS = 1 y mRS = 0 (asintomático), respectivamente. En el paciente tratado con bypass combinado por IC, se obtuvo mejoría funcional a los 3 y 6 meses de seguimiento (mRS = 3 y mRS = 2, respectivamente), con respecto a su estado preoperatorio (mRS = 5; discapacidad severa). **Conclusiones:** La embolectomía microquirúrgica y el bypass cerebral son opciones terapéuticas efectivas en pacientes seleccionados con IA e IC.

**Palabras clave:** Accidente Cerebro-vascular Isquémico, Revascularización Cerebral, Embolectomía; Bypass Cerebral.

### Abstract

**Background:** Tissue Plasminogen Activator (t-PA) and mechanical thrombectomy are today the best treatment approach for acute ischemic stroke (AIS). However, the best management for chronic cerebral ischemia (CCI) is still debated. Microsurgical revascularization has been described as alternative treatment for patients with AIS and contraindication for t-PA or endovascular therapy, and for patients with CCI and failure of maximal medical therapy. **Aim:** To describe the effectiveness of microsurgical embolectomy and cerebral bypass as salvage therapy in AIS, as well as cerebral bypass in CCI. **Methods:** Five patients were treated by cerebral revascularization between 2013 and 2016. Surgical and functional results were analyzed. Neurological outcomes were assessed by modified Rankin Scale (mRS) at 3, 6 & 12 months. **Results:** Three patients with AIS from occlusion of middle cerebral artery (MCA) were treated by microsurgical embolectomy, 1 patient with AIS from occlusion of internal carotid artery was treated by external carotid artery - MCA bypass using radial artery graft, and 1 patient with CCI from progressive occlusion of MCA moyamoya-like was treated by combined direct and indirect cerebral bypass (superficial temporal artery [STA]-MCA anastomosis and encephalo-duro-myo-synangiosis [EDMS]). In AIS, total recanalization was achieved in 2/3 of patients treated by embolectomy. Neurological outcome was mRS = 3 at 3 months and mRS = 2 at 12 months for all of these patients. Neurological status for patient with AIS treated by cerebral bypass was mRS = 2 at 3 months and mRS = 0 at 1 year of follow up. The patient with CCI treated by combined bypass improved their neurological condition from mRS = 5 (preoperative) to mRS = 2 (postoperative). **Conclusions:** Microsurgical embolectomy and cerebral bypass are effective therapeutic options for select patients with AIS and CCI.

**Key words:** Acute Ischemic Stroke, Cerebral Revascularization, Embolectomy, Cerebral Bypass.

## Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es una patología neurológica con gran impacto en salud pública dada su elevada incidencia, mortalidad y discapacidad asociada<sup>1</sup>. Cerca del 80% de los accidentes cerebrovasculares son debidos a isquemia cerebral por oclusión arterial (embólica o ateromatosa) y el 20% restante, son causados por hemorragias<sup>2</sup>. En el contexto de la isquemia cerebral aguda (IA) las estrategias terapéuticas están orientadas a recanalizar el vaso ocluido para así salvar el tejido cerebral circundante al territorio ya infartado. La trombolisis endovenosa con activador tisular de plasminógeno-recombinante (r-tPA) ha sido por muchos años la única terapia con beneficio clínico demostrado cuando es aplicada dentro de las primeras 4,5 horas, aunque con bajos porcentajes de recanalización y pobres resultados en pacientes con oclusión de arterias mayores. El tratamiento endovascular, particularmente la trombectomía mecánica intra-arterial como tratamiento adyuvante al r-tPA, ha demostrado resultados promisorios en este subgrupo de pacientes, constituyéndose en la actualidad en un nuevo estándar para el manejo de la IA<sup>3,4</sup>. La isquemia cerebral crónica (IC), en tanto, aunque forma parte de un mismo espectro clínico, posee un enfoque diagnóstico y terapéutico distinto. La IC es el resultado de una disminución progresiva del flujo sanguíneo cerebral en ausencia de circulación colateral compensatoria, lo que puede presentarse en el contexto de diversas entidades clínicas. La estenosis arterioesclerótica de arterias intracraneales mayores (arteria carótida interna, ACI; arteria cerebral media, ACM; arteria cerebral anterior, ACA; arteria basilar, AB; arteria vertebral, AV; arteria basilar, AB), las vasculopatías inflamatorias y la vasculopatías oclusivas progresivas idiopáticas como la enfermedad de moyamoya, son las causas más frecuentes de IC<sup>5</sup>. Pacientes con estenosis arterioesclerótica sintomática poseen alto riesgo de recurrencia de AI, por lo que en casos de estenosis moderada o severa se recomienda el uso de antiagregación dual con aspirina y clopidogrel, única terapia probada en este subgrupo de pacientes, aunque con beneficio marginal<sup>6</sup>. Tanto en la IA como en la IC, la cirugía de revascularización cerebral puede ser

una opción terapéutica para pacientes seleccionados. La embolectomía microquirúrgica y el bypass cerebral extracranial-intracranial (EC-IC) han sido descritos como tratamiento de rescate para pacientes con IA y contraindicación para rt-PA o terapia endovascular, así como para pacientes en quienes no se logra la recanalización con este tipo de terapias pero que aún se encuentran en ventana terapéutica<sup>7,8,9,10</sup>. Del mismo modo, el bypass EC-IC en enfermedad aterosclerótica ha sido descrito como opción terapéutica de última línea para pacientes con insuficiencia cerebrovascular en quienes la terapia médica agresiva ha fallado. Estos pacientes generalmente sufren síntomas isquémicos transitorios o infartos cuando su circulación colateral nativa no alcanza a cubrir los requerimientos del territorio hipoperfundido. La eficacia de la revascularización en esta población permanece controversial, aunque algunos autores han obtenido excelentes resultados<sup>5,9,11</sup>. En la enfermedad de moyamoya, en tanto, los resultados de la cirugía de revascularización cerebral han sido mucho más consistentes y en la actualidad el uso de revascularización mixta con bypass combinado directo e indirecto, es considerado la primera línea de tratamiento para pacientes adultos con IC secundaria a enfermedad de moyamoya<sup>12,13</sup>. El objetivo de este trabajo es describir la técnica y resultados quirúrgicos obtenidos en pacientes sometidos a embolectomía microquirúrgica de emergencia, como alternativa al tratamiento con r-tPA o terapia endovascular, cuando estas terapias no fueron factibles o no estuvieron disponibles. Así mismo, describir las indicaciones, técnica y resultados quirúrgicos en pacientes en quienes se realizó revascularización cerebral mediante bypass por IA e IC.

## Pacientes y Métodos

Se presenta una serie prospectiva de 5 pacientes con isquemia cerebral sometidos a cirugía de revascularización entre enero de 2013 y marzo de 2016: 3 pacientes con IA de circulación anterior tratados con embolectomía microquirúrgica, 1 paciente con IA tratado con bypass cerebral EC-IC de flujo intermedio con injerto de arteria radial y 1 paciente con IC tratado con bypass combinado directo e indirecto. En 3 de

las 5 intervenciones el autor participó como primer cirujano y en 2 como segundo cirujano (casos 1 y 4). Todas las cirugías fueron realizadas bajo consentimiento informado. Así mismo, todos los pacientes autorizaron el uso de su historial clínico y estudios radiológicos para este trabajo.

Se describe la estrategia terapéutica, la técnica y resultados quirúrgicos, las complicaciones y resultados funcionales. La condición neurológica preoperatoria de los pacientes con IA fue categorizada mediante la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)<sup>14</sup> y en el caso del paciente con IC se utilizó la Escala de Rankin modificada (modified Rankin Scale; mRS)<sup>15,16</sup>. Los resultados funcionales se expresan según mRS a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento para toda la serie (excepto para el paciente N° 5, en el que se contó con seguimiento a 6 meses).

## Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 51, 8 años (rango: 47 a 59 años), todos de sexo masculino. En los casos de AI, se decidió realizar embolectomía microquirúrgica por no disponibilidad de r-tPA en el primer caso<sup>17</sup>, baja probabilidad de recanalización en el segundo caso (trombo extenso) y contraindicación para r-tPA en el tercer caso (embolía séptica cerebral). No se contó con tratamiento endovascular en ninguno de los casos. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta su consulta fue de 2,5 horas. El puntaje NIHSS promedio fue 18,6 (17, 19 y 20 puntos), lo que categoriza a 2 de los ACV como "severo" y a 1 como "muy severo". Los pacientes fueron estudiados con angioTC cerebral y cervical, según el caso, para definir la localización del trombo/émbolo. No se contó con estudios de perfusión, por lo que la decisión quirúrgica se basó en el tiempo de evolución, condición clínica y valoración de signos precoces de infarto en la TC. El tiempo promedio desde el ingreso hasta el inicio de la cirugía fue de 1 hora. Los pacientes fueron intervenidos mediante una craneotomía pterional estándar (cuyo detalle se describe en la sección de casos clínicos) y bajo anestesia total intravenosa (TIVA). La recanalización arterial se logró en promedio a las 5,5 horas desde el inicio de los síntomas. Todos los pacientes

recibieron aspirina 250 mg/día desde las 24 horas posteriores a la cirugía y fueron manejados en su período pre y postoperatorio en unidad especializada para el manejo del pacientes neuroquirúrgicos (UTAC) bajo supervisión de neurólogo intensivista.

Se obtuvo recanalización completa en 2 de los casos y parcial en 1 caso. En los 3 pacientes hubo edema transitorio y lesiones isquémicas cerebrales de menor cuantía a lo esperado por la oclusión inicial. No se presentaron complicaciones hemorrágicas cerebrales ni sistémicas atribuibles a la cirugía. En el paciente N° 3, se evidenció estenosis en la zona de sutura (segmento M1) en angioTC precoz, con recuperación del calibre arterial durante el seguimiento.

En 2 pacientes se realizó cirugía de bypass. En el primer caso la indicación de bypass fue IA secundaria a oclusión de arteria carótida interna (ACI) por disección arterial. Su evolución clínica y estudio angiográfico confirmaron hipoperfusión de hemisferio cerebral izquierdo. En este paciente se decidió realizar un bypass cerebral EC-IC de flujo intermedio desde arteria carótida externa (ACE) hasta segmento M2 de arteria cerebral media (ACM) izquierda, con injerto de arteria radial (AR).

En el segundo caso, la indicación de revascularización fue IC y deterioro clínico severo, secundario a estenosis intracraneal progresiva moyamoya-like en territorio de ACM y arteria cerebral anterior (ACA) derecha asociada a hipoperfusión cerebral, lo cual fue confirmado por angiografía y perfusión por resonancia magnética (RM). En este paciente se decidió realizar revascularización mixta con bypass directo desde arteria temporal superficial (ATS) hasta segmento M2 de ACM derecha y bypass indirecto mediante encéfalo-duromiosinangiosis (EDMS). En ambos pacientes no hubo complicaciones asociadas a la cirugía. Los resultados funcionales se resumen en la Tabla 1.

### Casos clínicos

#### **Caso N° 1. Embolectomía microquirúrgica en paciente sin opción a terapia con r-tPA ni tratamiento endovascular**

Hombre de 55 años, con historia de tabaquismo crónico. Consultó el 1.01.2013 por cefalea y hemiparesia izquierda súbita de 4 horas de evolución (NIHSS score = 17). TC evidenció leve edema frontal derecho y el angioTC re-

veló disección de ACI derecha y oclusión embólica del segmento M1 de la ACM ipsilateral, con buen flujo retrógrado de ACM. Dado que no se disponía de r-tPA ni tratamiento endovascular en ese momento, se decidió efectuar una embolectomía quirúrgica de emergencia. Se realizó un acceso pterional derecho y apertura de la fisura silviana con exposición de la ACI y segmentos M1 y M2 de la ACM. El émbolo fue visualizado y la videoangiografía con indocianina verde (indocyanine green, ICG) confirmó la oclusión completa del segmento M1 y parte de las ramas M2. Inmediatamente, 2 clips temporales fueron puestos sobre la rama frontal y rama temporal del segmento M2 para evitar embolías distales. Luego, se realizó una arteriotomía longitudinal sobre el tercio distal del segmento M1 y el coágulo proximal fue removido completamente. El sangrado activo desde el segmento M1, luego de remover el coágulo, fue detenido con un tercer clip temporal puesto a nivel del segmento M1 proximal. Los clips temporales de las ramas M2 fueron retirados e inmediatamente la porción distal del émbolo fue expulsado por flujo retrógrado. Posteriormente, el segmento M1 abierto fue lavado con solución heparini-

**Tabla 1.**  
**Resultados funcionales en pacientes sometidos a revascularización cerebral (período 2013 a 2016)**

Sexo/edad	Condición preoperatoria	Procedimiento	Estado funcional (mRS)		
			3 m	6 m	12 m
H, 55 años	Oclusión embólica de ACM por disección de ACI, NIHSS = 17 (1.01.2013)	Embolectomía	3	3	3
H, 54 años	Oclusión embólica de ACM por accidente de placa en ACI, NIHSS = 19 (6.10.2014)	Embolectomía	3	3	2
H, 54 años	Oclusión embólica de ACM por émbolo séptico, NIHSS = 20 (9.04.2015)	Embolectomía	3	3	2
H, 59 años	Oclusión de ACI por disección arterial, asociada a hipoperfusión cerebral aguda, NIHSS = 12 (7.07.2013)	Bypass ACE-AR-M2	2	1	0
H, 47 años	Vasculopatía estenótica progresiva de ACM y ACA derecha asociada a hipoperfusión crónica, mRS = 5 (15.03.2016)	Bypass ATS-M2 y EDMS	3	2	-

Abreviaturas: NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale.

zada y suturado con nylon 9/0. Los 3 clips fueron retirados y una segunda videoangiografía con ICG confirmó la permeabilidad de los segmentos M1 y M2. La circulación cerebral fue restaurada a las 5 horas de iniciados los síntomas. La angioTC postoperatoria demostró recanalización completa de la ACM, pero con lesión isquémica superficial y a nivel de perforantes de M1 de aproximadamente 1/3 del territorio de la ACM. No hubo complicaciones hemorrágicas y el paciente evolucionó favorablemente aunque con hemiparesia moderada que no se modificó significativamente en el seguimiento (mRS = 3 a los 3 meses, 6 meses y al año del evento). Figura 1.

**Caso N° 2. Embolectomía microquirúrgica en oclusión extensa de ACM**

Hombre de 54 años, con historia de tabaquismo e hipertensión arterial crónica no controlada. Consultó por cuadro de 2 horas de evolución caracterizado por afasia y hemiparesia derecha severa (NIHSS score = 19). La TC mostró “signo de la cuerda” sugerente de oclusión extensa de ACM izquierda y ausencia de signos precoces de infarto. Ante sospecha de trombo-émbolo extenso se decide realizar angioTC que confirmó oclusión embólica de ACM de aproximadamente 4 cm de longitud en sus segmentos M1 y M2, secundario a rotura de placa aterosclerótica de ACI cervical ipsilateral. Además evidenció presencia de flujo retrógrado moderado. Por estimar baja probabilidad de recanalización con r-tPA se decidió realizar embolectomía microquirúrgica de emergencia. Se practicó una craneotomía pterional izquierda estándar y apertura de la fisura silviana hasta exponer segmento M1 y M2 de ACM, confirmándose la presencia de un extenso trombo-émbolo que comprometía ACM en los segmentos mencionados. Dada la configuración de trifurcación silviana se procedió a colocar 3 clips a las ramas M2 para evitar embolías distales y luego se realizó una arteriotomía longitudinal en el tercio distal de M1. Luego se realizó la extracción del émbolo proximal con microforceps y maniobra de “ordeñamiento” sobre el segmento M1, hasta lograr su remoción completa. Se instaló un clip temporal a M1 proximal para detener el sangrado activo resultante de la recanalización y se retiraron los 3 clips de las ramas M2. De la misma

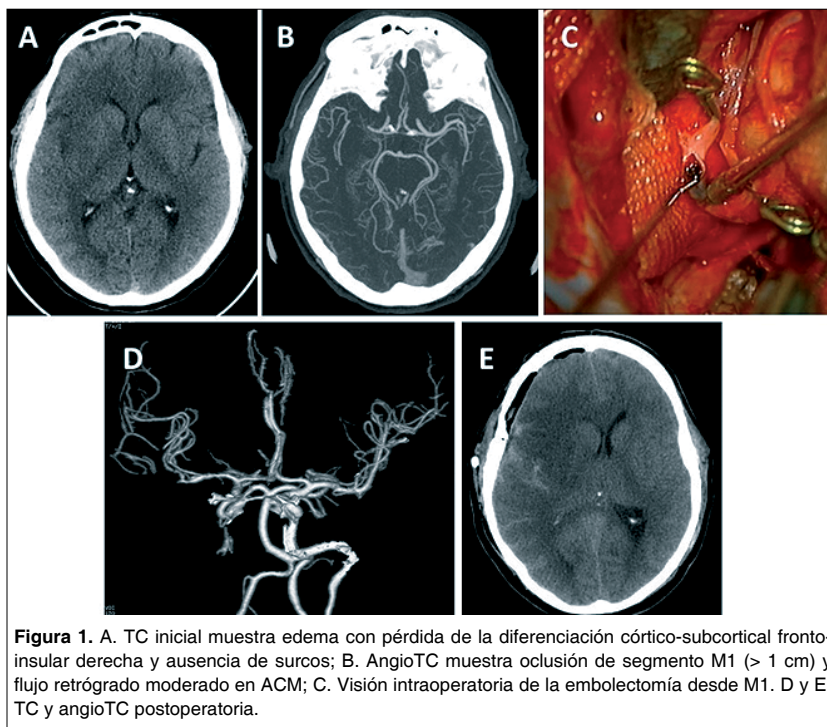


Figura 1. A. TC inicial muestra edema con pérdida de la diferenciación córtico-subcortical fronto-insular derecha y ausencia de surcos; B. AngioTC muestra oclusión de segmento M1 (> 1 cm) y flujo retrógrado moderado en ACM; C. Visión intraoperatoria de la embolectomía desde M1. D y E. TC y angioTC postoperatoria.

manera que en el caso N° 1, los émbolos distales fueron expulsados por flujo retrógrado en 2 de las ramas, requiriéndose de una arteriotomía adicional en una de las ramas M2 para permitir la extracción del émbolo remanente. Finalmente, se procedió a lavar el endotelio arterial con solución heparinizada y se procedió a la arteriorrafia con nylon 10/0. Los clips fueron retirados confirmándose la permeabilidad de los segmentos M1 y M2. Al momento del cierre se constató edema cerebral leve y trombosis de algunas venas corticales, por lo cual se decidió efectuar una craneotomía descompresiva. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización arterial fue de 5,5 horas. La angioTC postoperatoria confirmó la recanalización completa de M1 y M2, evidenciándose lesión isquémica en territorio lenticular de M1 y frontal izquierda cortical. No se presentaron complicaciones hemorrágicas, aunque evolucionó con edema cerebral transitorio. A las 3 semanas del evento isquémico, se efectuó craneoplastia. El paciente evolucionó con mejoría significativa y recuperación motora en el post-operatorio inmediato, aunque con afasia mixta leve. Su estado funcional a los 3 meses, 6 meses y a 1 año de seguimiento fue mRS = 3, mRS = 3 y mRS = 2, respectivamente. Figura 2.

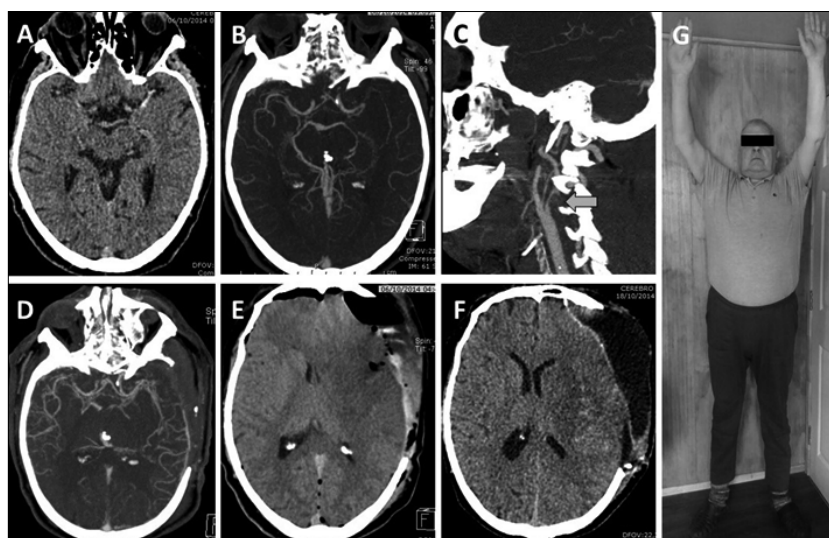
**Caso N° 3. Embolectomía microquirúrgica por émbolo séptico**

Paciente masculino de 54 años previamente sano. Es traído por familiares por cuadro febril de 3 semanas asociado a compromiso de conciencia, hemiparesia izquierda severa y mirada preferente a derecha de 2,5 horas de evolución (NIHSS score = 20). TC revela “signo de la cuerda” en ACM derecha sin signos precoces de infarto y su auscultación revela un soplo mitral. AngioTC confirmó oclusión de ACM por posible émbolo séptico de origen cardiogénico y pobre flujo retrógrado por colaterales leptomeníngicas. Ante contraindicación de uso de r-tPA por cuadro séptico febril, se decidió manejo con embolectomía de emergencia. Paciente ingresó a pabellón a las 3,5 horas de evolución y fué sometido a una craneotomía pterional derecha estándar, con apertura del valle silviano y exposición de los segmentos M1, M2 y M3 de ACM, localizándose extenso émbolo con compromiso desde segmento M1 proximal hasta ramas M3. Se realizó una arteriotomía longitudinal a nivel del tercio distal de M1 lográndose exponer un émbolo de gran consistencia, de aspecto fibrinoso, compatible con origen séptico. Dada la gran consistencia del material embólico se debió extender la arteriotomía hasta el

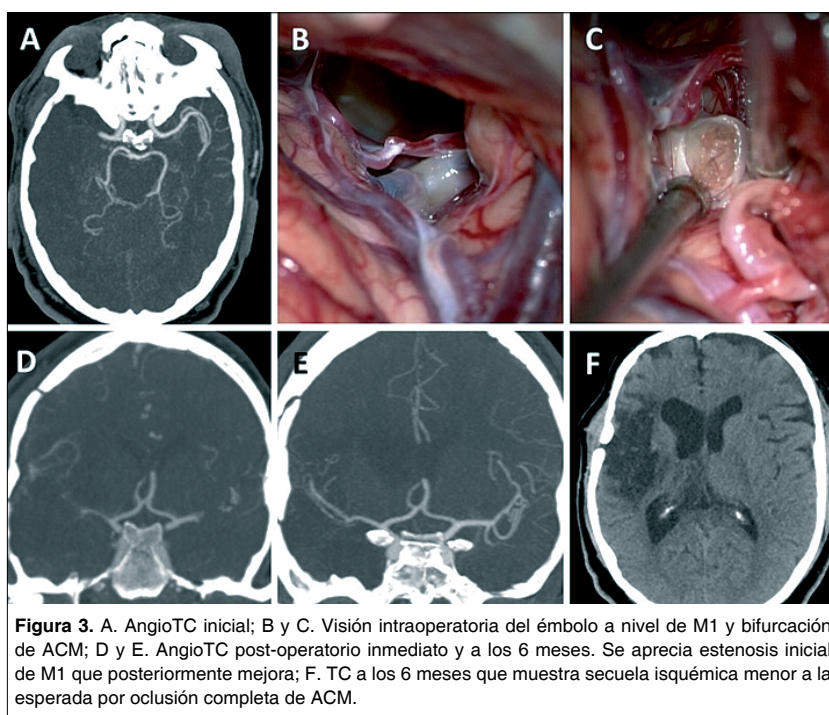
tercio medial del segmento M1, donde pudo ser extraído completamente. Posteriormente se colocó un clip proximal y se continuó con la extracción de los émbolos de las ramas M2 y M3, lo cual se logró parcialmente dado el escaso flujo retrógrado presente y la gran extensión distal. Posteriormente, se instiló solución heparinizada en el lumen arterial y se procedió a la arteriorrafia con sutura de nylon 10/0 con punto corrido. Tras liberación del clip proximal se visualizó recanalización completa del segmento M1 y parcial del segmento M2, manteniéndose trombosis de ramas M3. El tiempo quirúrgico desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización fue de 6 horas. La angioTC postoperatoria evidenció recanalización parcial de los segmentos M1 y M2, con estenosis a nivel de M1 y lesiones isquémicas de territorio profundo y superficial, sin complicaciones hemorrágicas. Luego de la cirugía, se realizó un ecocardiograma que confirmó una presencia de vegetaciones a nivel de la válvula mitral, compatible con endocarditis bacteriana. Se realizó seguimiento seriado con TC, RM y angiografía que no evidenciaron complicaciones isquémicas adicionales, ni complicaciones infecciosas parenquimatosas o arteriales (aneurismas micóticos). Pese a los hallazgos tomográficos iniciales, el paciente presentó rápida mejoría neurológica, logrando comunicarse con mínima disartria a los 7 días del evento, aunque persistió con su hemiparesia sin mayores cambios. A las 4 semanas del evento cerebrovascular el paciente fue sometido a un reemplazo valvular mitral e inició anticoagulación. AngioTC realizada a los 6 meses demostró mejoría del calibre arterial a nivel de los segmentos M1 y M2 previamente estenóticos e infarto establecido menor a 2/3 del territorio de ACM. A los 3 y 6 meses su mRS fue = 3 y a los 12 meses de seguimiento su mRS fue = 2. Figura 3.

#### Caso N° 4. Bypass cerebral EC-IC (ACE-AR-ACM) por oclusión sintomática de ACI

Paciente masculino de 59 años, procedente de sector rural y con antecedentes de hipertensión arterial crónica. Consultó a Urgencia por cuadro confusional de 48 horas de evolución asociado a hemiparesia leve de hemisfero derecho (NIHSS score = 12). TC y angioTC evidenciaron infarto gan-



**Figura 2.** A y B. TC y angioTC: "signo de la cuerda" por oclusión embólica extensa de ACM izquierda; C. AngioTC de cuello confirma placa inestable en ACI cervical (flecha); D y E. AngioTC postoperatoria muestra recanalización completa, aunque existe edema difuso y colección hemática subgaleal; F. TC a los 12 días muestra hipodensidad ganglionar y ausencia de edema, pero colección subgaleal persistente que mejoró tras craneoplastia; G. Paciente a 1 año de seguimiento.



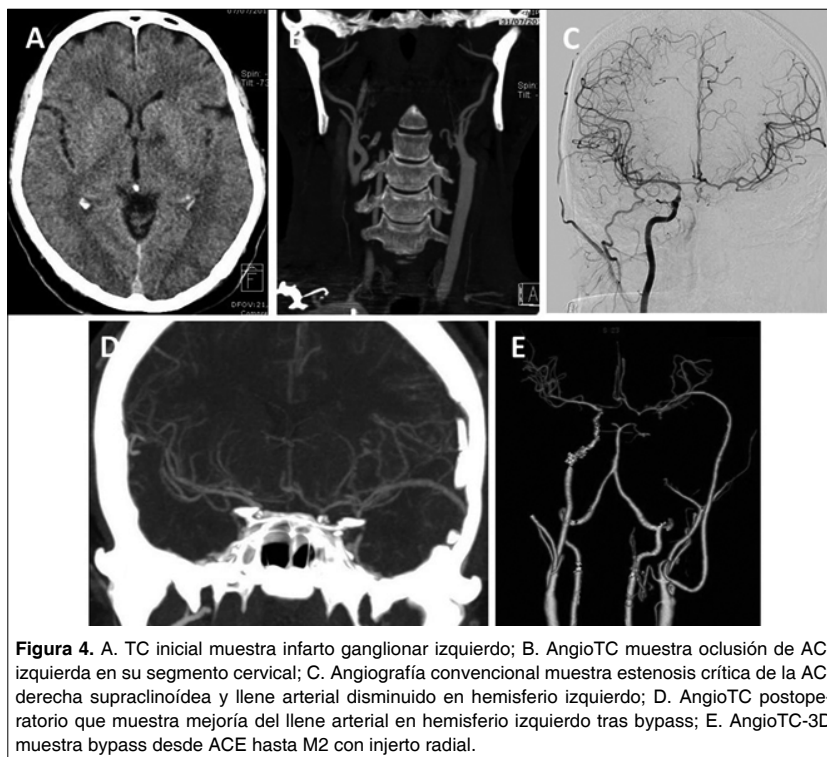
**Figura 3.** A. AngioTC inicial; B y C. Visión intraoperatoria del émbolo a nivel de M1 y bifurcación de ACM; D y E. AngioTC post-operatorio inmediato y a los 6 meses. Se aprecia estenosis inicial de M1 que posteriormente mejora; F. TC a los 6 meses que muestra secuela isquémica menor a la esperada por oclusión completa de ACM.

glionar izquierdo asociado a oclusión de ACI izquierda por disección arterial. Se inició manejo con anticoagulación y aspirina. En los siguientes días el paciente presentó episodios de hemiparesia severa y afasia relacionados a hipotensión, los cuales revertían completamente con elevación de la pre-

sión sanguínea. No obstante, y pese a mantener presiones elevadas con apoyo de drogas vasoactivas, el paciente evolucionó con deterioro progresivo y nuevos infartos cerebrales (talámico derecho y occipital izquierdo). Una angiografía por sustracción digital confirmó la oclusión de la ACI izquierda y

evidenció una estenosis crítica de la ACI derecha supraclinoidea, además de signos de hipoperfusión del hemisferio cerebral izquierdo. Se concluyó que los cambios clínicos en relación a estados de hipotensión así como los infartos evolutivos fueron resultado de una insuficiencia arterial de circulación anterior bilateral, por lo que decidimos realizar un bypass cerebral de flujo intermedio con injerto radial desde arteria carótida externa (ACE) izquierda hasta segmento M2 de ACM.

La técnica quirúrgica empleada consistió en realizar en primer lugar la exposición cervical de la bifurcación carotídea, ACI y ACE. Luego se realizó una craneotomía pterional interfascial izquierda y preparación de un túnel subcutáneo desde el zigoma hasta la incisión cervical, con interposición de un tubo endotraqueal N° 9, constituyendo un túnel rígido para el paso del injerto. Posteriormente se obtuvo el injerto de arteria radial por un cirujano vascular previa realización de un Test de Allen, con el objetivo de no comprometer la circulación de la mano. Paralelamente se realizó la exposición del valle silviano y ACM en sus segmentos M1 y M2. Se identificó la rama M2 de mayor calibre para lograr la máxima similitud entre el diámetro del injerto y arteria receptora. El injerto fue tunelizado a través del tubo endotraqueal y este último fue retirado. Se instalaron clips transitorios a M2, completándose la arteriotomía y se procedió a realizar la anastomosis radial - M2 con sutura nylon 10/0, previa heparinización del injerto y arteria receptora. Luego se realizó la anastomosis proximal con nylon 8/0 y antes de completar la sutura, se eliminaron los clamps, permitiendo un sangrado arterial controlado con la finalidad de evitar embolias aéreas. Posteriormente, se completó la sutura y se confirmó la permeabilidad del bypass con videoangiografía con ICG. La angioTC postoperatoria mostró mejoría significativa del llene arterial de ambos hemisferios, en particular del hemisferio izquierdo, confirmando la permeabilidad del bypass y ausencia de complicaciones hemorrágicas o isquémicas. La presión arterial fue reducida gradualmente y el paciente no presentó nuevos déficits durante el periodo postoperatorio. Su estado funcional a los 3, 6 y 12 meses fue mRS = 2, mRS = 1 y mRS = 0, respectivamente. Figura 4.



**Figura 4.** A. TC inicial muestra infarto ganglionar izquierdo; B. AngioTC muestra oclusión de ACI izquierda en su segmento cervical; C. Angiografía convencional muestra estenosis crítica de la ACI derecha supraclinoidea y llene arterial disminuido en hemisferio izquierdo; D. AngioTC postoperatorio que muestra mejoría del llene arterial en hemisferio izquierdo tras bypass; E. AngioTC-3D muestra bypass desde ACE hasta M2 con injerto radial.

**Caso N° 5. Revascularización cerebral mixta con bypass directo (ATS - M2) e indirecto (encefaloduromiosinangiosis) en paciente con estenosis intracraneal progresiva moyamoya-like.**

Paciente masculino de 47 años, tabaquico hipertenso crónico y diabético. Con historia de estenosis de ACI bilateral progresiva extra e intracraneal sin criterios para enfermedad de moyamoya. Es tratado con bypass EC-IC de ATS a ACM izquierda por IC de hemisferio izquierdo en 2012, presentando evolución clínica satisfactoria. Luego de 3 años de mantenerse asintomático, evolucionó con deterioro cognitivo progresivo y alteración conductual caracterizada por desinhibición y apraxia del vestir. Se estudió con angioTC y angiografía cerebral que mostraron progresión de estenosis intracraneal de ACI, ACM y ACA a derecha en contexto de tabaquismo activo. Tres meses más tarde, ingresó por cuadro de agitación psicomotora y paresia leve de hemicuerpo izquierdo. Su estudio con RM evidenció lesiones isquémicas en territorio limítrofe de circulación anterior entre ACA y ACM, iniciando manejo con doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) y optimización de sus

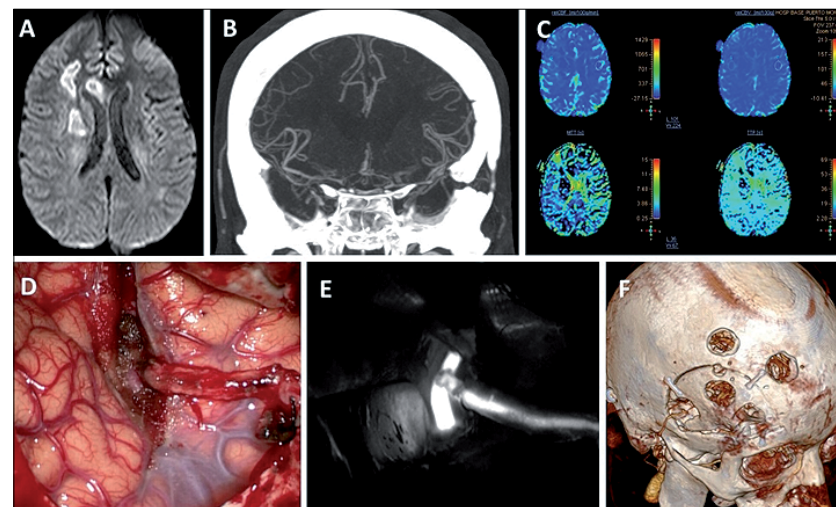
parámetros metabólicos. Su estado clínico continuó declinando (mRS = 5) por lo que se realizó RM con perfusión que confirmó hipoperfusión de ACM y ACA derecha. Se decidió revascularizar utilizando técnica de bypass combinado directo (ATS - ACM) e indirecto (encefaloduromiosinangiosis). Se realizó en primer lugar la disección de la arteria temporal superficial y preparación de flap de pericráneo sin perder continuidad con plano muscular. Luego, se completó una craneotomía pterional y múltiples trepanaciones a nivel frontal y temporal. Se expuso el valle silviano y la ACM en sus segmentos M1 y M2. Se realizó la sutura de la ATS a la rama frontal de la ACM (M2) con punto 9/0 y se comprobó la permeabilidad del bypass con videoangiografía por ICG. Luego, se realizó el cierre dural y, a nivel de los trépanos frontales y temporales, se suturó la aponeurosis frontal y músculo temporal a la duramadre (previamente preparada con orificios de durotomía), a fin de promover la revascularización extra-intracraneal a largo plazo. Una angioTC precoz confirmó la permeabilidad del bypass y el paciente evolucionó favorablemente, con regresión de trastorno conductual. Su estado funcional a los 3 y 6 meses

fue mRS = 3 y 2, respectivamente. RM perfusión realizada a los 3 meses confirmó mejoría del estado de perfusión del hemisferio derecho. Figura 5.

## Discusión

El presente estudio describe una serie prospectiva de 4 pacientes con IA tratados con revascularización de cerebral de emergencia (3 mediante embolectomía microquirúrgica y 1 mediante bypass EC-IC) y 1 paciente con IC tratado con bypass combinado directo e indirecto, lo que representa la experiencia inicial en cirugía de revascularización del autor.

**Embolectomía microquirúrgica:** Los pacientes tratados mediante embolectomía correspondieron a casos de ACV severo o muy severo (NIHSS  $\geq 17$ ), en quienes el tratamiento con r-tPA estuvo contraindicado o no disponible. En todos los casos se comprobó oclusión de arteria mayor por émbolos mayores a 1 cm con compromiso variable de los segmentos M1 proximal o M2-M3, en donde la terapia endovenosa con r-tPA ofrece pobres resultados de recanalización. En esta serie se logró recanalización completa en 2 de los 3 casos y el resultado funcional a los 3 meses fue mRS = 3 (discapacidad moderada) para todos los pacientes, lo que es comparable a los resultados obtenidos con rt-PA en estudios recientes<sup>18,19,20</sup>. No hubo complicaciones hemorrágicas y sólo se constató estenosis transitoria en el sitio de la arteriorrafia en 1 caso, como complicación del procedimiento. La primera embolectomía microquirúrgica fue realizada por Welch en 1956<sup>21</sup>, pero desde ese reporte pocos autores han publicado sus resultados. Etminan et al publicó en 2011 una completa revisión sobre embolectomía de emergencia por oclusión embólica de ACM. En su revisión de 88 casos, encontró tasas de recanalización entre 75 y 100%, y buen resultado neurológico en el 53 a 78% de los casos. Los principales factores pronósticos encontrados fueron: sitio de oclusión, tiempo de oclusión y estado de la circulación colateral cerebral (CCC). Pacientes con oclusión de arterias proximales con compromiso de perforantes, tienen peor pronóstico. En cuanto al tiempo de oclusión, la mayoría de los estudios sugieren una ventana de 6 horas para la intervención



**Figura 5.** A. RM-difusión que muestra infartos subagudos en territorio límite de circulación anterior de hemisferio derecho; B. AngioTC preoperatorio muestra vasculopatía estenótica crónica de ACI supraclinoidea, segmentos M1 y A1 bilateral. A izquierda, bypass ATS - ACM; C. RM-perfusión que confirma hipoperfusión en territorio de ACA y ACM derecha; D. Visión intraoperatoria de bypass ATS a M2; E. Videoangiografía intraoperatoria por ICG que comprueba permeabilidad del bypass; F. TC-3D postoperatoria muestra bypass permeable y distribución de trépanos para encéfaloduromiosinangiosis en territorio frontal y temporal.

quirúrgica. Sin embargo, la ventana terapéutica depende principalmente de la CCC. Por ende, el estado de las colaterales debe ser considerado una importante variable en la decisión de terapéutica de realizar una embolectomía, como se comentará más adelante<sup>7</sup>. En esta serie se logró recanalización antes de las 6 horas y hubo resultados funcionales favorables, pese a que en todos los casos hubo compromiso de M1 proximal (territorio de perforantes lenticuloestriadas).

En la actualidad, la trombolisis endovenosa con r-tPA y la trombectomía mecánica intrarterial son indiscutiblemente la primera línea de tratamiento para el ACV<sup>3</sup>. Los beneficios del r-tPA demostrados en el estudio NINDS en 1995, fueron confirmados durante las siguientes 2 décadas<sup>3,22</sup>. No obstante, el r-tPA tiene riesgos, limitaciones y contraindicaciones formales (Tabla 2)<sup>23</sup>. El principal riesgo asociado al r-tPA es la hemorragia intracerebral. Las hemorragias sintomáticas ocurren en el 6,4% de los casos, lo que aumenta en pacientes con IA severa y edad avanzada<sup>24</sup>. Por otra parte, los porcentajes de recanalización logrados con r-tPA en el caso de oclusión de grandes arterias son bajos (4% para ACI distal, 12-25% para ACI distal/M1 proximal y 31% para M2-M3)<sup>25,26</sup>. Estos porcentajes de recanalización reflejan que el éxito de

la recanalización depende del tamaño del coágulo. La mayoría de los pacientes que no logran recanalización tienen coágulos que exceden los 8 mm<sup>27</sup>. Los ensayos clínicos más recientes a favor del tratamiento endovascular han demostrado excelentes tasas de recanalización nunca antes logradas con r-tPA para oclusión de arterias mayores, con lo que el problema del tamaño del coágulo ha sido soslayado sustancialmente<sup>3</sup>.

El Hospital de Puerto Montt, cuenta desde el año 2011 con una unidad especializada para el tratamiento del ACV (UTAC) y desde el año 2012 con terapia trombolítica con r-tPA. Esta unidad atiende un promedio de 150 pacientes con ACV por año, de los cuales menos de un 5% logra ser trombolizado (la mayoría consulta fuera de ventana terapéutica). Sin embargo, la falta de neurorradiología intervencional en la actualidad, es una limitante para el tratamiento endovascular de la IA en nuestro hospital. Pese a ello, la buena relación histórica entre neurólogos y neurocirujanos, así como el trabajo en equipo basado en consensos y protocolos clínicos, han permitido el tratamiento oportuno de pacientes complejos como los presentados en este trabajo.

La embolectomía microquirúrgica es una opción mucho más invasiva y con

**Tabla 2.**  
**Contraindicaciones para uso de rt-PA endovenoso 23**

Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia intracraneal aguda</li> <li>- Historia de hemorragia intracraneal previa</li> <li>- Antecedente de TEC significativo o ACV reciente (&lt; 3 meses)</li> <li>- Hipertensión no controlada (sistólica &gt; 185 mmHg o diastólica &gt; 110 mmHg)</li> <li>- Sangrado activo o diátesis hemorrágica activa: Recuento de plaquetas &lt; 100.000, INR &gt; 1.7, TTPa &gt; 40 segundos</li> <li>- Hipoglicemia (&lt; 50 mg/dl o &gt; 400 mg/dl)</li> <li>- Embolía séptica cerebral por endocarditis bacteriana</li> </ul>
Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía mayor reciente (&lt; 14 días)</li> <li>- Cirugía intracraneal o espinal (&lt; 3 meses)</li> <li>- Tumor intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma cerebral</li> <li>- Punción arterial en sitio no compresible (&lt; 7 días)</li> <li>- Embarazo o período postparto (&lt; 14 días)</li> <li>- Síntomas leves o rápida mejoría</li> <li>- Infarto agudo al miocardio reciente (&lt; 3 meses)</li> <li>- Sangrado gastrointestinal o genitourinario reciente (&lt; 21 días)</li> <li>- Edad avanzada (&gt; 75 años)</li> </ul>

**Tabla 3.**  
**Criterios para revascularización quirúrgica en isquemia cerebral aguda**

Embolectomía/trombectomía microquirúrgica
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicación para r-tPA</li> <li>- Tratamiento endovascular no disponible o técnicamente no factible</li> <li>- Existencia de territorio salvable en RM o TC - perfusión (mismatch)</li> <li>- Falla en la recanalización con r-tPA o tratamiento endovascular</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baja probabilidad de recanalización con r-tPA (oclusión de ACI, M1 o A1 proximal; trombo o émbolo de tamaño importante o aspecto calcificado)</li> <li>- Posibilidad de embolías distales (ej. trombos o émbolos muy calcificados)</li> </ul>
Bypass cerebral
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oclusión de ACI intracranial asociada a manifestaciones clínicas o radiológicas de hipoperfusión cerebral</li> <li>- Embolectomía/trombectomía fallida</li> </ul>

evidencia más limitada, no obstante puede tener algunas ventajas comparativas con respecto a la trombolisis endovenosa y la trombectomía endovascular: 1) permite remover coágulos de cualquier tamaño ya que se obtiene visualización directa las arterias intracraneales así como de extensión de la lesión tromboembólica; 2) evita embolias distales mediante la colocación de clips posterior al sitio de oclusión y 3) puede ser una mejor alternativa para oclusión embólica por émbolos calcificados, tales como los secundarios a rotura de placa posterior a una endarterectomía<sup>7</sup>. Además, luego de una trombolisis fallida es posible realizar embolectomía

microquirúrgica de rescate dado que el r-tPA posee una vida media corta y es indetectable en plasma después de 40 minutos<sup>28</sup>. Como contraparte, la principal limitación de ésta técnica es que requiere de un alto nivel de entrenamiento en microcirugía vascular para asegurar resultados óptimos. En la Tabla 3 se resumen las indicaciones de la embolectomía microquirúrgica, así como del bypass cerebral de emergencia.

*Bypass cerebral:* Donaghy y Yasargil introdujeron el bypass de arteria temporal superficial a arteria cerebral media (ATS-ACM) en 1969. Hoy en día disponemos de varias opciones de

bypass. En teoría, los bypass cerebrales pueden ser categorizados como: bajo flujo (ATS-ACM; 15-25 Mml/min), flujo intermedio (arteria radial, AR; 40-70 ml), y alto flujo (vena safena (VS); 70-140 ml/min)<sup>29</sup>. Sin embargo, ahora es aceptado que el flujo sanguíneo puede ser altamente variable en la arteria dadora<sup>30</sup>.

Como se mencionó, el bypass ATS-ACM ha sido descrito como opción para revascularización en pacientes con oclusión de ACI sintomática en quienes la terapia médica ha fallado. Por lo tanto, la mayoría de los bypass ATS-ACM se realizan como procedimientos electivos para prevención de isquemia, por lo que existe escasa experiencia publicada en el contexto de IA<sup>10,31,32</sup>.

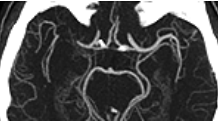
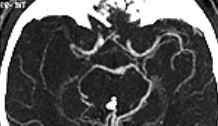

Teóricamente, un bypass ATS-ACM posee flujo insuficiente para proveer de adecuado irrigación el territorio de la ACI. Sin embargo, es sabido que el flujo se incrementa en el tiempo debido a la maduración de la anastomosis. Este flujo inicial limitado, minimiza el riesgo de hiperperfusión en pacientes con IA<sup>9,32</sup>. En nuestro caso de IA tratado con bypass EC-IC (Caso N°4), utilizamos un bypass de flujo intermedio dado que existía estenosis crítica de ACI contralateral y se estimó que un bypass ATS-ACM sería insuficiente.

La adecuada selección de los pacientes con estudios de imagen es muy relevante para lograr beneficio de esta terapia tanto en IA como en IC. Los estudios con perfusión por TC o RM proveen de información fisiológica de la zona de penumbra mediante la cuantificación de distintos parámetros, tales como el volumen sanguíneo cerebral (CBV), flujo sanguíneo cerebral (CBF), tiempo de tránsito medio (MTT) y tiempo para el peak (TTP). La identificación de territorio salvable o penumbra isquémica (mismatch), puede motivar una intervención independiente del tiempo de evolución. Sin embargo, grandes infartos visualizados en la TC o RM perfusión contraindican la cirugía de bypass por riesgo de precipitar transformación hemorrágica en el tejido infartado<sup>5</sup>.

La cirugía de bypass tiene algunas limitaciones. Cirujanos que realizan este procedimiento de forma regular tienen porcentajes de permeabilidad cercanos al 95%. No obstante, si esta técnica se realiza de forma ocasional puede transformarse en un procedimiento muy complejo<sup>9</sup>. Esto, sumado al hecho de que el bypass EC-IC no logró de-



**Tabla 4.**  
**Clasificación del estado de circulación colateral cerebral (modificado de Miteff et al 35)**

Estado de las colaterales (Flujo retrógrado)	Descripción	Ejemplo
Grado 1 (Bueno)	Medio de contraste llena ACM inmediatamente distal al sitio de oclusión	
Grado 2 (Moderado)	Medio de contraste llena algunas ramas de la ACM en la fisura silviana	
Grado 3 (Pobre)	Medio de contraste no llena o alcanza sólo algunas ramas distales de la ACM	

\*Las imágenes corresponden a los casos 1, 2 y 3 de esta serie.

mostrar beneficio en la prevención de recurrencia de IA en el Carotid Occlusion Surgery Study (COSS) trial<sup>33</sup>, ha contribuido a reducir el número de cirugías de bypass.

*Tiempo vs circulación colateral: "El cambio de un paradigma"*: Es sabido que mientras más precoz es la reperfusión cerebral, menor es el daño cerebral y mejor el resultado neurológico (*"el tiempo es cerebro"*). En los últimos años, no obstante, se ha puesto atención en el estado de la CCC como factor pronóstico. Recientes estudios han mostrado que la presencia de buenas colaterales se asocia a mejores resultados clínicos, mayor recanalización con terapia trombolítica y endovascular, y menor riesgo de complicaciones hemorrágicas post reperfusión<sup>34,35,36</sup>.

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal es de 50 a 60 ml/100 g/min. Si tras la oclusión arterial el FSC cae a < 10 ml/100 g/min se produce la muerte neuronal dentro de minutos. En cambio si el FSC se encuentra entre 10 y 20 ml/100 g/min las neuronas cesan su función pero estructuralmente permanecen intactas y son potencialmente recuperables si se reestablece el FSC<sup>34</sup>. Por lo tanto, el daño no es uniforme cuando se ocluye una arteria y, dependiendo del grado de perfusión arterial colateral, el infarto puede no consolidarse en varias horas o incluso días<sup>37</sup>. En estos pacientes, el flujo

retrogrado a través de arterias piales (colaterales leptomeníngicas) es a menudo evidente en estudios de imagen y puede tener un importante rol predictor, al permitir seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de terapias de reperfusión incluso más allá de la ventana terapéutica hasta ahora aceptada<sup>35</sup>.

La CCC es actualmente foco de activa investigación. Varios autores han propuesto sistemas para graduar el estado de la CCC, basados en angiografía, angioTC, angioRM y doppler transcranial. Sin embargo, ninguna de las técnicas ha sido validada hasta ahora<sup>34</sup>. Aunque, la angiografía convencional es a menudo referida como el "gold standard" para el estudio de la circulación cerebral, la naturaleza no invasiva del angioTC y su rápida disponibilidad hacen de este examen una alternativa ideal para el estudio de la CCC en pacientes con ACV. Miteff et al, definió 3 categorías para el estado de la CCC dependiendo de la extensión del contraste visualizada distal a la oclusión arterial en estudios con angioTC. En su serie de 92 pacientes la presencia de buenas colaterales se asoció significativamente a infartos más pequeños y mejor pronóstico neurológico<sup>35</sup> (Tabla 4).

### Conclusiones

El tratamiento de la isquemia cerebral

se encuentra en constante evolución. Estudios recientes han contribuido a un mejor entendimiento de la circulación cerebral, extendiendo la ventana terapéutica y permitiendo una mejor selección de las terapias de revascularización en base al estado de la CCC. La trombolisis con r-tPA y la trombectomía mecánica endovascular son hoy en día la primera línea de tratamiento para la IA, sin embargo, la embolectomía microquirúrgica y el bypass cerebral de emergencia son alternativas terapéuticas efectivas para la revascularización cerebral de rescate y deben ser consideradas para pacientes en ventana terapéutica con contraindicación para r-tPA o sin opción de tratamiento endovascular. En nuestra realidad nacional, donde aún el acceso a la terapia endovascular es limitado, el rol de la neurocirugía vascular puede y debe ir más allá de la craniectomía descompresiva (Figura 6).

Del mismo modo y, pese a que por el momento la evidencia disponible apoya el uso de técnicas de revascularización casi exclusivamente en vasculopatía de tipo moyamoya, pacientes con IC secundaria a vasculopatía estenótica progresiva que no cumplen criterios de vasculopatía moyamoya pueden beneficiarse de terapias de revascularización directas o indirectas, siempre y cuando estos procedimientos sean realizados por equipos con experiencia y fundamentados en estu-

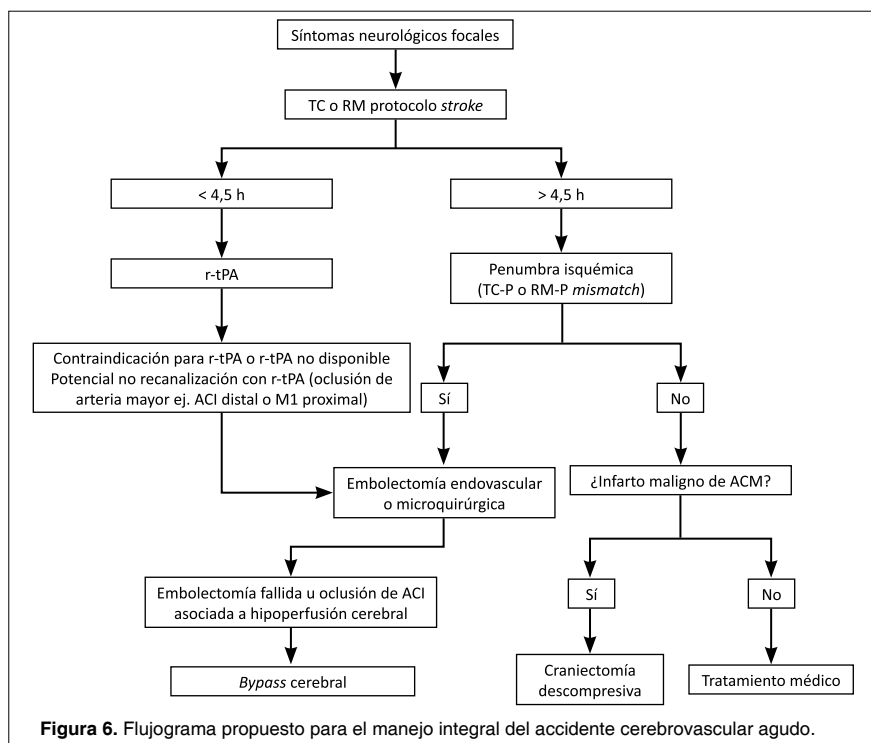


Figura 6. Flujograma propuesto para el manejo integral del accidente cerebrovascular agudo.

dios cerebrales anatómicos y funcionales exhaustivos.

**Agradecimientos:** A mis colegas del Servicio de Neurocirugía del Hospital de Puerto Montt por su permanente apoyo y estímulo para el desarrollo de la cirugía de revascularización cerebral en Puerto Montt. Al Dr. Jorge Mura, por su visión, perseverancia y dedicación inspiradora en la neurocirugía vascular y base del cráneo, así como por su apoyo y participación en la resolución quirúrgica de los pacientes 1 y 4 de esta serie.

**Recibido:** 06 de noviembre de 2016  
**Aceptado:** 14 de noviembre de 2016

## Referencias

- World Health Organization. Causes of death 2008 update. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
- Grotta J, Hacke W. Stroke neurologist's perspective on the new endovascular trials. *Stroke* 2015; 46: 1447-1452.
- Ding D. Endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. A new standard of care. *Journal of Stroke* 2015; 17(2): 123-126.
- Rodríguez-Hernández A, Josephson A, Langer D, Lawton MT. Bypass for prevention of ischemic stroke. *World Neurosurgery* 2011; 76 (6S): S72-S79.
- Holmsted C, Turan T, Chimowitz M. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet neurol* 2013; 12: 1106-1114.
- Etmninan N, Steiger HJ, Hänggi D. Emergency embolectomy for embolic occlusion of the middle cerebral artery-review of the literature and two illustrative cases. *Neurosurg Rev* 2011; 34: 21-28.
- Katsuno M, Kawasaki K, Izumi N, Hashimoto M. Surgical embolectomy for middle cerebral artery occlusion after thrombolytic therapy: A report of two cases. *Surg Neurol Int* 2014; 5: 93.
- Nussbaum ES, Janjua TM, Defillo A, Lowary JL, Nussbaum LA. Emergency extracranial-intracranial bypass surgery for acute ischemic stroke. *J Neurosurg* 2010; 12: 666-673.
- Yoshimoto Y, Kwak S. Superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis for acute cerebral ischemia: the effect of small augmentation of blood flow. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 137: 128-137.
- Sundt TM Jr, Whisnant JP, Fode NC, Piepgras DG, Houser OW. Results, complications, and follow-up of 415 bypass operations for occlusive disease of the carotid system. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 230-240.
- Uchino H, Kim JH, Fujima N, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K. Synergistic Interactions Between Direct and Indirect Bypasses in Combined Procedures: The Significance of Indirect Bypasses in Moyamoya Disease Neurosurgery. 2016 Jan 22. [Epub ahead of print].
- Hashimoto N, Tominaga T, Miyamoto S, Nagata I, Houkin K, Suzuki N, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012; 52(5): 245-266.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. American Heart Association/ American Stroke Association Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A educational tool for neurologists. *Circulation* 2007; 115: e478-534.
- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19(5): 604-607.
- Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988; 19(12): 1497-1500.
- Cuevas J, Mura J. Embolectomía microquirúrgica de emergencia en accidente cerebrovascular isquémico agudo. Primer reporte en Chile. LVII Congreso Chileno de Neurocirugía, 6 al 8 de noviembre de 2014, Puerto Varas.

18. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 11-20.
19. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1019-1018.
20. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015; 372:1009-1018.
21. Welch K. Excision of occlusive lesions of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 1956;13: 73-80.
22. NINDS National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Engl J Mes* 1995; 333: 1581-1587.
23. Fugate J, Rabinstein A. Absolute and relative contraindications to IV rt-PA for acute ischemic stroke. *The neurohospitalist* 2015; 5(3): 110-121.
24. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke* 2007; 38: 431-440.
25. Lee KY, Han SW, Kim SH, Nam HS, Ahn SW, Kim DJ, et al. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2007; 38: 192-193.
26. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41: 2254-2258.
27. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775e7.
28. Ishishita Y, Kimura T, Morita A. Urgent superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass shortly after intravenous rt-PA. *Br J Neurosurg* 2012; 26: 773-775.
29. Mura J, Malago-Tavares W, Figueiredo E. Basic aspects of high-flow extracranial-intracranial bypass: Part I. *Contemporary Neurosurg* 2010; 32: 1-4.
30. Ashley WW, Amin-Hanjani S, Alaraj A, Shin JH, Charbel FT. Flow-assisted surgical cerebral revascularization. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E20.
31. Batjer H, Mickey B, Samson D. Potential role for early revascularization in patients with acute cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1986; 18: 283-291.
32. Mracek J, Mork J, Stepanek D, Holeckova I, Hommerova J, Ferda J, et al. Urgent Extracranial-Intracranial Bypass in the Treatment of Acute Hemodynamic Ischemic Stroke: Case Report. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2013; 74: 325-331.
33. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP. Extracranial-Intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: The Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1983-1992.
34. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 2011; 10: 909-921.
35. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, et al. The independent predictive utility of computed tomography angiography collateral status in acute ischemic stroke. *Brain* 2009; 132: 2231-2238.
36. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, Lee KH, Liebeskind DS. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011; 42: 693-699.
37. Hammer MD, Schwamm L, Starkman S, Schellinger PD, Jovin T, et al. Safety and feasibility of NeuroFlo use in 8-24 hour ischemic stroke patients. *Int J Stroke* 2012; 7(8): 655-661.

**Correspondencia a:**

Dr. José Luis Cuevas  
Servicio de Neurocirugía Hospital de Puerto Montt.  
Los Aromos 65, Puerto Montt, Chile.  
cuevasseguel.joseluis@gmail.com

# Metástasis intraorbitarias de cáncer de mama

## Breast cancer orbital metastasis

Guilherme Brasileiro de Aguiar (MD, MSc)<sup>1</sup>, Aline Lariessy Campos Paiva (MD)<sup>2</sup>, Tiago Marques Avelar (MD)<sup>2</sup>, Márcio Alexandre Teixeira da Costa (MD)<sup>2</sup>, Wilson Shiyoti Morikawa Junior (MD)<sup>2</sup>, José Carlos Esteves Veiga (MD, PhD)<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico asistente y profesor de la disciplina de Neurocirugía del Departamento de Cirugía de la Facultad de Ciencias Médicas de la Santa Casa de São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Médico residente en la disciplina de Neurocirugía de Departamento de Cirugía de la Facultad de Ciencias Médicas de São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup> Profesor titular e livre-docente de la Disciplina de Neurocirugía del Departamento de Cirugía de la Facultad de Ciencias Médicas de la Santa Casa de São Paulo, Brasil.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 34-36, 2017*

### Resumen

**Objetivo:** Describir un caso raro de una paciente previamente diagnosticada con cáncer de mama que evolucionó después de algunos años con metástasis intraorbitaria. **Métodos:** Relato del caso y revisión de literatura. **Resultados:** La correlación del diagnóstico previo de neoplasia de mama y la presencia de múltiples lesiones en la órbita y regiones adyacentes ha permitido concluir que la paciente presentaba enfermedad metastásica. Las metástasis se presentan como manifestaciones cada vez más frecuentes en enfermos oncológicos. La órbita y estructuras próximas constituyen topografías poco usuales de diseminación de células neoplásicas y manifestaciones iniciales pueden mimetizar otras condiciones, retrasando el diagnóstico. Como se trataban de pequeñas lesiones, se ha optado por radioterapia como tratamiento único. Después del término la paciente evolucionó con regresión de sintomatología. **Conclusiones:** Aunque infrecuentes, manifestaciones oculares pueden ocurrir en enfermos oncológicos y la investigación de enfermedad metastático de la órbita es esencial para el seguimiento adecuado.

**Palabras clave:** Neoplasias de mama, Neoplasias orbitarias, disturbios de motricidad ocular, Neoplasias encefálicas.

### Abstract

**Objective:** Description a rare case of a patient with previous diagnosis of breast cancer that evolved years after with orbital metastasis. **Method:** Case report and literature review. **Results:** The relation between the previous diagnosis of breast cancer and the presence of multiple orbital and adjacent lesions allowed concluding that the patient presented metastatic disease. Metastasis presented as a common manifestation in oncological patients. Orbit and neighboring structures constitute unusual site of neoplastic cells dissemination and initial manifestations could mimic other conditions, which can slow diagnosis. As they were small lesions that are close to noble structures, it was opted by performing exclusive radiotherapy. After the end of treatment, the patient referred improvement of her symptoms. **Conclusions:** Although unusual, ocular manifestations could occur in oncological patients and orbit metastatic disease investigation is essential to the proper follow.

**Key words:** Breast Neoplasms, Orbital Neoplasms, Ocular Motility Disorders, Brain Neoplasms.

### Introducción

Las metástasis para el sistema nervioso central (SNC) constituyen manifes-

tación de gran incidencia en pacientes con neoplasias primarias en estágios avanzados. Más raramente se presentan en pacientes con aparente control

de la enfermedad y sin señales de acometimiento en otros órganos<sup>1</sup>. Sea por su prevalencia o debido al comportamiento biológico más agresivo de las

células cancerígenas, pulmón, mama y melanoma son los principales responsables por el desarrollo de la enfermedad metastásica, incluso para el SNC.

Más raramente las neoplasias pueden metastatizar para órbita, siendo la más relacionada a esta manifestación el carcinoma de mama. El primer caso de metástasis orbitaria fue descrito en 1864 por Horner<sup>2</sup>. En este caso, el lugar primario era el pulmón. En este artículo se presenta el caso raro de una paciente con diagnóstico previo de cáncer de mama, aparentemente con la enfermedad controlada, que evolucionó con diplopía provocada por metástasis intraorbitarias.

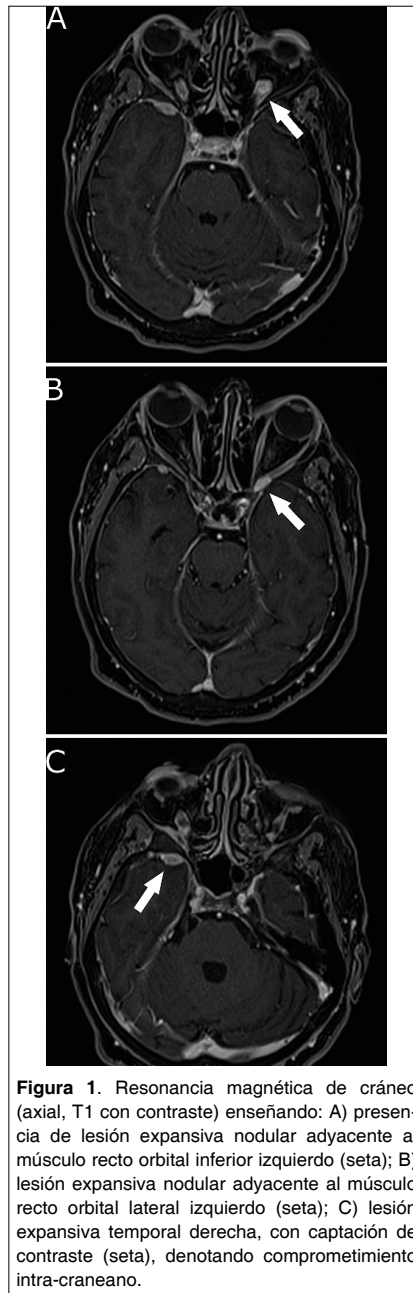
### Relato de caso

Paciente del sexo femenino, 64 años, con queja de diplopía iniciada hace 2 meses y que se ha vuelto progresivamente peor en la semana previa a la admisión. El historial patológico anterior tiene antecedente de cáncer de mama (carcinoma ductal invasivo), tratado hace 12 años a través de mastectomía radical, quimio y radioterapia, pero sin diseminación metastásica en dicha ocasión. No hay relato de otras enfermedades y/o antecedentes ocupacionales relevantes.

En la prueba clínica la paciente tenía buen estado general, sin alteraciones en la evaluación general. Cuando se hizo prueba neurológica detallada fue evidenciada la ausencia de abducción del ojo izquierdo y la paciente se quejaba de diplopía. La motricidad del ojo derecho se encontraba completamente preservada así como las demás modalidades de movimiento ocular extrínseco del ojo izquierdo. No habían otros hallazgos en la prueba neurológica.

Para investigación complementar fue solicitada resonancia magnética de ecéfalo que evidenció la presencia de lesiones nodulares en los músculos reto inferior y lateral del ojo izquierdo (Figura 1A e B). Además de eso las lesiones también tenían diseminación en la paquimeninge, con áreas nodulares de captación de gadolinio en la convexidad temporal derecha (Figura 1C). El patrón de las lesiones asociadas al diagnóstico previo de cáncer de mama fue bastante sugestivo de enfermedad metastásica.

Debido a la proximidad con estructuras nobles, y como eran lesiones peque-



**Figura 1.** Resonancia magnética de cráneo (axial, T1 con contraste) enseñando: A) presencia de lesión expansiva nodular adyacente al músculo recto orbital inferior izquierdo (seta); B) lesión expansiva nodular adyacente al músculo recto orbital lateral izquierdo (seta); C) lesión expansiva temporal derecha, con captación de contraste (seta), denotando comprometimiento intra-craneano.

ñas se optó por hacer radioterapia del encéfalo como modalidad terapéutica única inicialmente. La paciente tuvo mejora de la diplopía después de la séptima sesión de irradiación y sigue en acompañamiento ambulatorial. Hubo disminución del tamaño de las lesiones en resonancia magnética de control realizada después del término del tratamiento. Fue recomendada a oncología para investigar la presencia de otras metástasis y investigar la recurrencia local de la enfermedad.

### Discusión

Las metástasis para el sistema nervioso central constituye importante y impactante manifestación neurológica en pacientes con cáncer, sobretodo en aquellos con enfermedad más avanzada<sup>1</sup>. Su incidencia varía entre 9-17%<sup>1</sup>, pero este dato probablemente es subestimado ya que muchos pacientes tienen la enfermedad, pero no son diagnosticados y muchos no entran en las estadísticas (muchos consideran solamente las metástasis abordadas quirúrgicamente).

Los principales sitios primarios varían de acuerdo con la edad, género y región acometida. Pero, en los grandes estudios se observa predominancia de las neoplasias de pulmón, mama y melanoma<sup>1</sup>. Además de se presentaren con gran indicencia como enfermedad local, confinada al órgano originario, tienen mayor tendencia a invasión de estructuras distantes y mayor patrón de agresividad biológica, incluso capaz de penetrar la protección fornecida por la barrera hematoencefálica a las estructuras del sistema nervioso central.

Entre las metástasis encefálicas más prevalentes está la proveniente del cáncer de mama. En este caso las células cancerígenas no tienen comportamiento biológico tan agresivo como las del cáncer de pulmón y riñón, pero debido a su elevada incidencia sobretodo por consecuencia del diagnóstico tardío, se presenta como importante causa de enfermedad metastásica. En general, pacientes que presentan amplificación del gene HER2 tienen factor pronóstico independiente para el desarrollo de metástasis cerebrales<sup>1,3</sup>. El tumor metastásico para ojo y anexos representa de 4% a 12% de todos los tipos de cáncer que en general siguen enfermedad avanzada<sup>4,5</sup>, principalmente los carcinomas.

La enfermedad metastásica para la órbita puede ser la primera manifestación de tumor primario de mama<sup>3</sup>. La neoplasia de mama es responsable por la mayor parte de las metástasis orbitarias, seguida por los cánceres de pulmón y próstata<sup>5,6</sup>. Muchas veces pacientes con enfermedad avanzada tienen quejas multisistémicas vagas debido a la caída inmunológica y por consecuente caída del estado general (manifestada por puntuación menor en la escala de performance de Karnofsky - KPS). Por eso quejas visuales aisla-

das pueden muchas veces ser subvaloradas y atribuidas al cuadro sistémico.

Las metástasis orbitarias fueron clasificadas por Goldberg y Rootman en cuatro categorías<sup>7</sup> (independiente del sitio primario): 1- infiltrativas con importante restricción de motricidad y a veces enoftalmo; 2- efecto en masa con proptosis y/o dislocamiento del globo ocular; 3- inflamatoria, en la cual dolor, quemosis y eritema pueden ser manifestaciones importantes; 4- funcional, en la cual hay alteración de los nervios craneales<sup>8</sup>, como en el presente relato. Generalmente, la primera categoría es la más relatada en los varios estudios. La realización de métodos de neuroimagen para la complementación diagnóstica en pacientes que tienen quejas oculares y que poseen diagnóstico previo de una neoplasia (principalmente de mama, pulmón y próstata) es indispensable. La resonancia magnética es el método patrón oro, pero la tomografía de órbita también tiene valor en tumores que tienen mayor tendencia a la invasión del hueso, como el de próstata<sup>2</sup>.

En el caso mencionado se puede clasificar la lesión en la cuarta categoría por acometimiento de nervios craneales (en este caso el nervio abductor izquierdo). Ya que la opción quirúrgica de la lesión no ha sido inicialmente propuesta debido al pequeño tamaño de las lesiones y a la presencia de más de una lesión, una opción para tener el diagnóstico definitivo sería la biopsia que, sin embargo, no fue realizada debido a la proximidad de las estructuras importantes en la órbita. El engrosamiento paquimeningeo podría transcurrir del proceso inflamatorio reaccional a la diseminación de la lesión para la órbita, y de este modo no ser conclusivo, teniendo como consecuencia solamente la realización de procedimiento innecesario y probabilidad de no confirmar el diagnóstico.

Considerando el patrón de la lesión y el historial patológico anterior y conociendo a relatos de literatura con situaciones similares, fue considerado que la paciente tenía enfermedad metastásica para el sistema nervioso central y órbita y por eso para el control local en el encéfalo, mejora de los síntomas y

prevención de recurrencia de la enfermedad, se optó por radioterapia cerebral total. La paciente obtuvo mejora de la queja visual, no fueron evidenciadas otras lesiones metastásicas en rastreo detallado y en resonancia del encéfalo control después del tratamiento disminución del tamaño de la lesión.

### Conclusión

La enfermedad metastásica se puede presentar de maneras atípicas y construir un reto en el diagnóstico, principalmente en pacientes con enfermedad avanzada. A pesar de no ser un sitio frecuente de metástasis, principalmente en pacientes con cáncer de mama, es importante tener atención para las manifestaciones oculares, sean cambios de motricidad, eno o exoftalmo y dolor, además del tiempo de instalación y duración de los síntomas para hacer un diagnóstico precoz lo antes posible y prevenir secuelas permanentes.

**Recibido: 24 de octubre de 2016**

**Aceptado: 27 de noviembre de 2016**

### Referencias

1. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of Brain Metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012; 14: 48-54.
2. Ahmad SM, Esmali B. Metastatic tumors of the orbit and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007; 18(5): 405-413.
3. Gomes Filho FA, Gomes MCB, Botelho RG, Ribeiro MMA, Lacativa PGS. Ocular Metastasis of Breast Cancer: Five Cases Report. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2001; 47(2): 185-192.
4. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997; 104: 1265-1276.
5. Magliozzi P, Strianese D, Bonavolont P, Ferrara M, Ruggiero P, Carandente R, Bonavolont G, Tranfa F. Orbital metastases in Italy. *Int J Ophthalmol.* 2015; 8(5): 1018-41023.
6. Valenzuela AA, Archibald CW, Fleming B, Ong L, O'Donnell B, Crompton JJ, Selva D, McNab AA, Sullivan TJ. Orbital metastasis: clinical features, management and outcome. *Orbit.* 2009; 28(2-3): 153-159.
7. Eldesouky MA and Elbakary MA. Clinical and imaging characteristics of orbital metastatic lesions among Egyptian patients. *Clinical Ophthalmology* 2015; 9.
8. Goldberg RA, Rootman J, Cline RA. Tumors metastatic to the orbit: a changing picture. *Surv Ophthalmol.* 1990; 35(1): 1-24.

### Correspondencia a:

Guilherme Brasileiro de Aguiar, MD, MSc  
 Santa Casa de São Paulo - Disciplina de Neurocirurgia  
 Rua Dr Cesário Motta Jr N<sup>o</sup> 112 - Vila Buarque  
 CEP 01225001 - São Paulo - SP, Brasil  
 Phone: (+5511) 21767000  
 guilhermebraguiar@yahoo.com.br

# Spinal Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Case Report and literature review

## Xantoastrocitoma pleomórfico espinal: Reporte de caso y revisión de la literatura

Manuel Alejandro Patiño Hoyos<sup>1</sup>, Jonathan de la Cruz Pabón<sup>1</sup>, Andres Eduardo Toro Montoya<sup>1</sup>, Juan Carlos Arango Viana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neurosurgery Resident, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Neuropathologist, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 37-41, 2017*

### Resumen

El Xantoastrocitoma Pleomórfico Espinal (XAPE) es una neoplasia primaria infrecuente del sistema nervioso central, descrita por primer vez en 1979. De estirpe astrocítica y aunque clasificada como grado II por la OMS, pueden existir variantes anaplásicas o malignas. Con localización usualmente temporal, pocos casos espinales se han descrito a la fecha, debido probablemente a un subdiagnóstico o un subregistro. El pronóstico es generalmente bueno y depende en gran medida del tipo histológico y extensión de la resección quirúrgica. Describimos el caso de un hombre de 30 años de edad con dorsalgia y paresia del miembro inferior izquierdo. Se encontró en imágenes de resonancia magnética una lesión aparentemente intradural, extraaxial en los segmentos T8-T9 que se llevó a resección. Se confirmó por histopatología la presencia de un XAPE primario. En la presente publicación realizamos una revisión de la literatura disponible.

**Palabras clave:** Astrocitoma, Médula espinal, Neoplasia, Proteína fibrilar glial ácida.

### Abstract

Spinal Pleomorphic Xanthoastrocytoma (SPXA) is a rare CNS primary neoplasm, first described in 1979. Although of astrocytic lineage and classified as a grade II neoplasm by the WHO, it may have anaplastic or malignant variants. Usually located in the temporal lobe, few spinal cases have been described to date, probably due to underdiagnosis and underreporting. It usually has a good prognosis, but it depends on its histological type and extent of surgical resection. In this article, we describe the case of a 30-year old male who complained of low back pain and left lower limb paresis. The MRI showed an apparently intradural, extraaxial lesion at T8-T9 segments. The diagnosis of a primary SPXA was confirmed by histopathological studies. In this article, a review of the available literature is presented.

**Key words:** Astrocytoma, Spinal Cord, Neoplasm, Glial fibrillary acidic protein.

### Introduction

Pleomorphic Xanthoastrocytoma (PXA) is a rare tumor in children and young adults. It was initially considered a tumor of mesenchymal origin, but it was redefined by Kepes et al., in 1979. They described a type of tumor, found

in twelve patients, expressing great pleomorphism, to which it owes its name. At that time, it was considered a tumor of astrocytic lineage in young patients, mostly, with temporal lobe involvement<sup>1</sup>. It is now known that it can involve other regions in a smaller percentage, such as the cerebellum,

retina, pineal region and spinal cord<sup>2,3</sup>. The PXA affects individuals of both sexes and its etiology is unknown and most of the cases arise sporadically without evidence of a specific genetic susceptibility<sup>4,5</sup>. Even though its pleomorphism implies the possibility of malignancy, it carries a

good 5-year prognosis when compared with diffuse infiltrative astrocytomas. A 30% recurrence rate and an overall survival rate of 75-80% after primary resection is accepted<sup>9,10,11,12</sup>.

Analysing histopathologic features, particularly the abundance of reticular fibers, lead to the assumption that it stems from superficially located astrocytes, affecting the leptomeninges but not the dura mater. Since it was demonstrated that these tumors express glial fibrillary acidic protein (GFAP), these tumors were considered to be astrocytomas<sup>1</sup>. Recently, with the aid of immunohistochemistry and electron microscopy it has been suggested that these tumors may have a neuronal phenotype, thus favoring a ganglioneural differentiation, over an astrocytic differentiation. Despite this controversy, PXA has been listed as a tumor of astrocytic lineage in the last edition of the WHO classification of tumors<sup>14</sup>.

It is known that a mitotic index (MI)  $\geq$  5/10 high power fields (HPF) is associated with decreased recurrence-free time and overall survival<sup>11</sup>. It has therefore been proposed that PXA with MI  $\geq$  5/10 HPF with or without necrosis be known as "PXA with anaplastic features", because of the greater possibility of being more aggressive than those without such histological findings<sup>9</sup>.

Within WHO grade III tumors group, there are tumors with different natural histories and survival rates (e.g., anaplastic ependymoma, anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma and anaplastic meningioma). Therefore, it seems reasonable to consider that PXA with anaplastic features would fit in this heterogeneous "anaplastic" WHO grade III group.

When supratentorial, patients may present with ictal episodes and intracranial hypertension<sup>6,7,13</sup>. In this review, as shown below, those of spinal location can produce motor and sensory symptoms.

Histologically, PXA has lipidized pleomorphic giant cells, fascicles of spindled cells in a reticulin rich stroma, eosinophilic granular bodies (EGBs) and a lymphocytic infiltrate. It often displays a population of highly ramifying CD34-positive cells. If anaplastic, it reveals  $\geq$  5/10 CAP and/or necrosis. Recent genetic advances have uncovered that approximately 2/3 of PXAs harbor a *BRAF* V600E mutation<sup>13,16,17</sup>.

Giannini et al., report that the mitotic in-

dex and the extent of primary resection may be the two most important predictors of recurrence and survival in these patients<sup>11</sup>.

Das et al., conducted a mutational analysis in spinal pleomorphic xanthoastrocytomas (SPXA) that failed to reveal the V600E *BRAF* mutation that is commonly present in cerebral PX. It is apparent that 1/3 to 1/2 of all PXAs will not bear a V600E mutation, and as such the absence of a mutation cannot be used to refute the diagnosis of PXA<sup>13</sup>.

**Case description**

We report the case of a previously healthy, 30-year old male patient, who presented with progressive back pain, who developed lower left monoparesis. On physical examination, the presence of pain in the lower back was evident, becoming more intense with flexion-

extension movements; muscle strength was found at 4/5 in the lower left limb, as well as a positive Babinski sign and hyperreflexia.

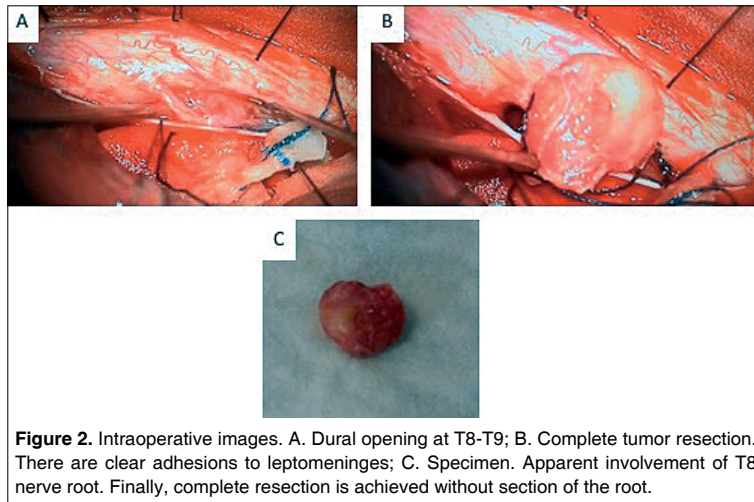
MRI revealed an intraspinal, intradural, extraaxial mass at T8-T9, with a polar cyst. Ependymoma and meningioma were considered as first diagnostic possibilities (Figure 1).

The patient was taken to a biopsy that was initially interpreted as a medullar glioblastoma. During hospital stay, the patient's pain increased. The histopathological samples were reviewed, revealing the presence of a PXA. The patient was then taken to tumor resection through a costotransversectomy, gaining direct access to the affected region. The tumor was apparently involving the T8 root, but during its complete dissection, it was found to be unaffected (Figure 2). It was thought to be thoroughly extraaxial but the mass turned out to be attached to a deeper

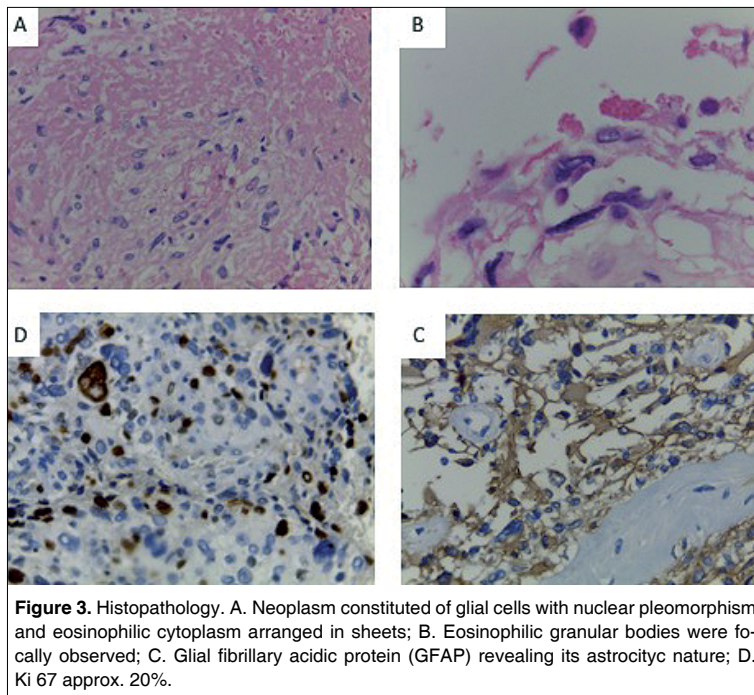


**Figure 1.** Magnetic resonance imaging. A. MRI-T1, sagittal. Dorsal spine; B. MRI T2-Stir, sagittal. Dorsal spine; C. MRI T2-Stir, Sagittal. Total spine. Apparently intradural, extraaxial tumor with a polar cyst. Extensive syringomyelia from C1 to L2.





**Figure 2.** Intraoperative images. A. Dural opening at T8-T9; B. Complete tumor resection. There are clear adhesions to leptomeninges; C. Specimen. Apparent involvement of T8 nerve root. Finally, complete resection is achieved without section of the root.



**Figure 3.** Histopathology. A. Neoplasm constituted of glial cells with nuclear pleomorphism and eosinophilic cytoplasm arranged in sheets; B. Eosinophilic granular bodies were focally observed; C. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) revealing its astrocytic nature; D. Ki 67 approx. 20%.

medullary plane, making its resection more difficult. Complete resection was obtained with a short-term favorable evolution. Transpedicular screws were inserted as well as lateral bars to stabilize this spinal segment. Histochemical studies showed a neoplasm made up of glial cells with nuclear pleomorphism and eosinophilic cytoplasm arranged in sheets. Only small areas of necrosis were found and occasional mitotic activity within the tumor tissue was identified. Eosinophilic granular bodies were focally observed. Reticulum stain was positive revealing

abundant fibers delineating small cell groups. A high Ki 67 index of approximately 20% was found suggesting an aggressive biological behavior. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) revealed the astrocytic nature of the mass. Hence, the diagnosis of ganglioglioma was considered, the synaptophysin stain was carried out with no neuronal elements identified. Negative result for EMA immunohistochemical study was also obtained, which ruled out the diagnosis of meningioma. The final diagnosis was PXA.

## Discussion

Supratentorial location for PXA is far more common than the spinal one, and that is why that PXA reports are much more abundant in the literature than those of SPXA. To date, few cases have been reported (Table 1). With our report, there are now seven cases in the literature (Table 1). Despite the lack of data, we have found, from previous reports and from our own, a very subtle preference of SPXA for female gender, cervical spine and less commonly, dorsal and lumbar spine. The average age of diagnosis was 34 years, with a ranging from 12 to 66 years. The usual presenting symptoms was motor deficits and sensory disturbance. Total resections were achieved in most cases which was associated with a good prognosis. Zhao et al., reported the case of a lumbar PXA at L2-L3<sup>15</sup>. Postoperative dizziness was followed by CT scan of the head which showed a left periventricular hypodense lesion. The MRI, supported the diagnosis of tumor and it was concluded that it was a multi-PXA. However, histological confirmation of the last finding was lacking. Of the cases presented above, few have been extensively studied to rule out the case of a supratentorial lesion which extends into the spinal cord, as pointed out by Simal et al<sup>6,15</sup>. Radiologically, the differential diagnoses to be considered include diffuse astrocytomas and ependymomas, since they are the most frequent intramedullary lesions and usually have a cystic component<sup>6</sup>. Nevertheless, the most typical feature of PXA tumors is their close contact and attachment to leptomeninges and most of them have syringomyelic cavities, with no wall enhancement<sup>1,6</sup>. Histologically, PXA is characterized by marked cellular pleomorphism including spindle cells, mononuclear or multinucleated giant tumor cells with bizarre nuclei, prominent lipid droplets in cytoplasm, frequent perivascular lymphocytic infiltration, and eosinophilic granular bodies together with a dense reticulin network. The presence of eosinophilic granular bodies is considered necessary for this diagnosis. Necrosis is usually not present. Necrotic PXAs differ from glioblastoma because of the lack of vascular endothelial proliferation, their superficial location and less

**Table 1.**  
**Published cases of spinal pleomorphic xanthoastrocytoma**

Case	Sex	Age	Clinical presentation	Locat.	Resection	Adyuvantra-dio ther.	Recurrence	Outcome
Herpes 1994	F	66	Hypoesthesia T1-T12	T2-T4	Total	Yes, after second surgery	Yes, local after 8 months of surgery	Hypoesthesia paraparesis
Fouladi 2001	M	12	Headache	-	Total	Yes	Yes, local metastasis	Death
Nakamura 2006	F	33	Hypoesthesia	C5-T1	Total	No	No, 3 years after surgery	Hypoesthesia at 11
Simal 2010	F	60	Paresis	C4-C5	Total	No	No, 3 years after surgery	Proprioceptive disturbance
Gill 2010	F	23	Paraplegia	T11-L2	Subtotal		Yes, 7 months after surgery	
Das 2014	M	15	Pain, paresis	C5-C6	Subtotal		Yes, 2 years after surgery	
Our report	M	30	Pain, paresis	T8-T9	Total	Yes	No	

aggressive clinical behavior<sup>5</sup>. Although, the presence of necrosis is associated with a less favorable outcome, the prognosis of PXAs is often more favorable and less precipitous than other astrocytomas with the same histopathological feature<sup>5</sup>.

Electron microscopy reveals presence of abundant intermediate filaments admixed with abundant cytoplasmic organelles, lipid droplets, lysosomes and presence of surface basement membranes which are characteristic of astrocytic differentiation. However, a few may show evidence of microtubules, dense core granules and/or clear vesicles suggestive of neuronal differentiation. GFAP expression is mandatory for definitive diagnosis of PXA and effectively segregates it from mesenchymal tumors<sup>5,19</sup>. Immunoreactivity for synaptophysin and neurofilament proteins in various studies have ranged from 38% to 100% and from 8% to 71%, respectively. S-100 protein immunoreactivity is usually diffusely and strongly present in all tumors<sup>4,20,21,22,23,24,25</sup>.

The molecular pathogenesis of PXA is unclear. Few molecular and cytogenetic studies have been reported, of which the majority have failed to link a specific genetic aberration to these rare tumors. Weber et al., studied chromo-

somal imbalances in 50 PXAs and reported the loss of chromosome 9 as the most common chromosomal alteration in PXAs, which occurred in as many as half of the patients<sup>26</sup>.

Although rare, it is clear that more SPXAs need to be interrogated for the *BRAF* V600E mutation, not only from a diagnostic perspective, but also from a therapeutic point of view<sup>13</sup>.

The first line treatment is the gross total resection, although adjuvant chemotherapy and radiation therapy may play role(s) in recurrent and/or aggressive cases. Estimates of overall survival have been reported as 81% for 5-year survival and 70% for 10-year survival<sup>1,13,18</sup>.

Early and total removal will be achieved more easily in the less infiltrative masses. Herpers et al., report that PXA exhibits a more aggressive biological behavior than those in other locations<sup>3</sup>.

Data to support the role of adjuvant treatment are scanty and sparse<sup>5</sup>. Despite the absence of specific studies in SPXA, several management protocols have been extrapolated from supratentorial lesions. Macaulay et al.<sup>27</sup>, addressed the role of adjuvant radiation therapy and reported a trend towards better recurrence-free survival with use of adjuvant radiation. However, the dif-

ference in overall survival was not statistically significant despite a long follow-up period of fifteen years. With the retrospective nature of these studies, there could be an element of selection bias with the less favorable prognostic subset of PXAs (comprising either subtotal excised or those having adverse histopathological features) being subjected to adjuvant radiotherapy while those with gross total excision and favorable histopathological features were kept on observation<sup>5</sup>.

Adjuvant radiation therapy should be offered to all unfavorable PXAs and the role of radiation in the favorable prognostic group is less clear and more studies are needed to resolve this issue<sup>5,6</sup>.

### Conclusions

The study and report of more cases of SPXA is necessary to issue clear management guidelines that allow the best outcome for patients. We share the conclusions of several publications concerning the shortage of literature about this matter<sup>2,13</sup>.

**Recibido: 20 de agosto de 2016**  
**Aceptado: 25 de septiembre de 2016**

## References

1. Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF. Pleomorphic xanthoastrocytoma: A distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases. *Cancer* 1979; 44: 1839-1852.
2. Gill M, Pathak HC, Madan R, Bhattacharya S, Choudhary GS. Primary spinal pleomorphic xanthoastrocytoma. *Neurol India* 2010; 58: 771-773.
3. Zárate JO, Sampaolesi R. Pleomorphic xanthoastrocytoma of the retina. *Am J Surg Pathol*. 1999 Jan; 23(1): 79-81.
4. Kepes JJ, Louis DN, Giannini C, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma. In: Kleihues P, Cavenee WK. [eds.]. *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. IARC, Lyon 2000, pp. 52-54.
5. Sharma A, Sharma DN, Julka PK, Rath GK. Pleomorphic xanthoastrocytoma - a clinico-pathological review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2011; 45, 4: 379-386.
6. Simal JA, Sanchiz R, Acín R, Lloret P, Conde R, Cardenaz E. Xanthoastrocitoma pleomórfico espinal. Caso clínico. *Neurocirugía* 2010; 21: 390-395.
7. Benjamin C, Faustin A, Snuderl M. Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with spinal leptomeningeal spread at the time of diagnosis in an adult. *jo.cn.2015.02.026Vol. 22. Pages 1370-1373*.
8. Kepes JJ. Xanthomatous lesions of the central nervous system: Definition, classification and some recent observations. In: Zimmeran HM. [ed.]. *Progress in neuropathology*, vol 4. Raven Press, New York 1979, pp. 190-196.
9. Cristiane M, Ida, Fausto J, Rodríguez, Peter C. Burger, et al. Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Natural History and Long- Term Follow-Up. *Brain Pathol*. 2015 September ; 25(5): 575-586.
10. Gallo P, Cecchi PC, Locatelli F, Rizzo P, Ghimenton C, Gerosa M, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: long-term results of surgical treatment and analysis of prognostic factors. *Br J Neurosurg*. 2013; 27: 759-764.
11. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Brat DJ, Wollan PC, Lach B, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? *Cancer*. 1999; 85: 2033-2045.
12. Perkins SM, Mitra N, Fei W, Shinohara ET. Patterns of care and outcomes of patients with pleomorphic xanthoastrocytoma: a SEER analysis. *J Neurooncol*. 2012; 110: 99-104.
13. Das S, Yip S, Hukin J, Cochrane D, Dunham C. Pleomorphic xanthoastrocytoma of the spinal cord: case report and literature review. *Clin Neuropathol*. 2014 May-Jun; 33(3): 190-196.
14. Louis D, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* (2016) 131: 803-820.
15. Zhao X, Jiang X, Wang X. Spinal pleomorphic xanthoastrocytoma companied with periventricular tumor. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(1): 1036-1040.
16. Dias-Santagata D, Lam Q, Vernovsky K, Vena N, Lennerz JK, Borger DR, Batchelor TT, Ligon KL, Iafrate AJ, Ligon AH, Louis DN, Santagata S. BRAF V600E mutations are common in pleomorphic xanthoastrocytoma: diagnostic and therapeutic implications. *PLoS ONE*. 2011; 6: e17948.
17. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extracerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol*. 2011; 121: 397-405.
18. Rao AA, Laack NN, Giannini C, Wetmore C. Pleomorphic xanthoastrocytoma in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55: 290-294.
19. Iwaki T, Fukui M, Kondo A, et al. Epithelial properties of pleomorphic xanthoastrocytomas determined in ultrastructural and immunohistochemical studies. *Acta Neuropathol* 1987; 74: 142-150.
20. Evans AJ, Fayaz I, Cusimano MD, et al. Combined pleomorphic xanthoastrocytoma-ganglioglioma of the cerebellum. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1707-1709.
21. Zorzi F, Facchetti F, Baronchelli C, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: an immunohistochemical study of three cases. *Histopathology* 1992; 20: 267-269.
22. Muñoz EL, Eberhard DA, Lopes MBS, et al. Proliferative activity and prognostic indicators in pleomorphic xanthoastrocytoma. A clinico-pathologic study of six cases. *Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 606.
23. Rostomlily RC, Hoyt JV., Berger MS, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: DNA flow cytometry and outcome analysis of 12 patients. *Cancer* 1997; 80: 2141-2150.
24. Giannini C, Lopes MBS, Schethauer BW. Immunophenotype of pleomorphic xanthoastrocytoma. *Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 501.
25. Sawyer JR, Roloson GJ, Chadduk WM, et al. Cytogenetic findings in a pleomorphic xanthoastrocytoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 55: 225-230.
26. Weber RG, Hoischen A, Ehrler M, et al. Frequent loss of chromosome 9, homozygous involving CDKN2A/p14ARF/ CDKN2B deletion and low TSC1 mRNA expression in pleomorphic xanthoastrocytomas. *Oncogene* 2007; 26: 1088-1097.
27. Macaulay RJ, Jay V, Hoffman HJ, et al. Increased mitotic activity as a negative prognostic indicator in pleomorphic xanthoastrocytoma. Case report. *J Neurosurg* 1993; 79: 761-768.

## Corresponding author:

Dr. Manuel Patiño Hoyos  
manuelpatinomd@gmail.com

# Xantogranuloma de la Región Sellar: Reporte de 3 casos y revisión de la literatura

## Xanthogranuloma of the Sellar Region: Report of 3 Cases and Literature Review

Jaime Pinto Vargas<sup>1</sup>, Pablo Alvarez Arancibia<sup>2</sup>, Thomas Schmidt Putz<sup>3</sup>, Mario Tapia Céspedes<sup>4</sup>, María Loreto Spencer León<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Neurocirujano, MBA, Servicio de Neurocirugía, Hospital Regional de Concepción. Concepción, Chile.

<sup>2</sup> Interno de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

<sup>3</sup> Otorrinolaringólogo, PhD, Departamento de Otorrinolaringología, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

<sup>4</sup> Residente de Otorrinolaringología, Hospital Regional de Concepción. Concepción, Chile.

<sup>5</sup> Anatómo-Patóloga, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Regional de Concepción. Concepción, Chile.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 42-52, 2017*

### Resumen

El xantogranuloma corresponde a un tumor infrecuente que comparte diversas características con otros tumores de la región sellar. Dada la escasa cantidad de casos reportados, la experiencia en el reconocimiento y abordaje de este tumor es limitada. Se presenta el marco teórico de la patología, buscando destacar sus características principales, señalar los hallazgos clínicos e imagenológicos que permiten sospechar el diagnóstico, describir el pronóstico tras la cirugía, y establecer sus diferencias frente a otros tumores de la región sellar. Además se describe la experiencia quirúrgica desarrollada por los autores en tres casos de xantogranuloma de la región sellar tratados en el Hospital Regional de Concepción entre los años 2013 y 2015.

**Palabras clave:** Base de cráneo, tumores hipofisarios, craneofaringioma.

### Abstract

Xanthogranuloma of the sellar region is an infrequent tumor that shares many characteristics with other tumors of the sellar region. Due to the few amount of case reports, the experience in the recognition and approach of this kind of tumor is limited. We present the theoretical frame of this pathology, looking up to highlight its main features, point out the clinical and imaging findings that allow to suspect the diagnosis, describe the prognosis after the surgery, and settle its differences with other tumors of the sellar region. Also, we describe the surgical experience developed by the authors in 3 cases of xanthogranuloma of the sellar region treated at the Hospital Regional de Concepción between 2013 and 2015.

**Key words:** Skull base, pituitary tumors, craniopharyngioma.

### Introducción

En el cráneo, los xantogranulomas pueden encontrarse en oído medio, ápex petroso, senos paranasales y plexos coroideos. Dentro de aquellos de

localización intracraneal, lo más comunes que se originen en el plexo coroideo, localizándose casi uniformemente en el trigono del ventrículo lateral. Por otra parte, los xantogranulomas de la región sellar son bastante infrecuentes, siendo

considerados como una entidad propia por la OMS desde el año 2000. Clínicamente, el xantogranuloma pituitario causa síntomas generales como cefalea, pérdida de peso, anorexia, náuseas y fatiga general, así como

también alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico, y alteraciones endocrinológicas que van desde deficiencias leves de una o varias hormonas hasta el panhipopituitarismo. Se presentan como masas tumorales de menor tamaño pero con déficit endocrinológicos más severos.

El xantogranuloma no tiene hallazgo radiológicos característicos y son difíciles de diferenciar de otras patologías mediante los hallazgos de la resonancia magnética.

Se presentan 3 casos tratados en el Hospital Regional de Concepción entre los años 2013 y 2015, se analiza su evolución clínica y resultados quirúrgicos. Además se realiza una extensa revisión bibliográfica para determinar características clínicas, imagenológicas e histopatológicas de este tumor.

**Caso 1**

Paciente de sexo masculino de 35 años, sin antecedentes médicos relevantes, consultó por cefalea bifrontal de aproximadamente dos años de evolución, asociada a disminución de la agudeza visual del ojo derecho. El estudio de campo visual con campimetría de Goldmann mostró cuadrantanopsia temporal superior izquierda y hemianopsia temporal derecha. Se realizó estudio hormonal que mostró niveles de cortisol, TSH, T4 total y prolactina normales.

La resonancia magnética (RM) de silla turca con contraste de gadolinio mostró un proceso expansivo intra y supraselar de 3,5 x 2,5 x 2,6 cm, de aspecto levemente hiperintenso aunque heterogéneo en T1, que en T2 presentó un área de alta señal de aspecto sólido-quístico en la periferia, isointenso y de baja señal que podían corresponder a

calcificaciones, y que se reforzaba significativamente con el contraste, con efecto de masa sobre el quiasma óptico, ante lo cual se plantearon los diagnósticos de craneofaringioma o macroadenoma hipofisiario (Figura 1).

La lesión fue removida por vía endonasal transesfenoidal endoscópica sin incidentes. Evolución post-operatoria complicada por diabetes insípida transitoria manejada con desmopresina, con buena respuesta clínica.

El estudio histopatológico del tumor reveló fragmentos de tejido hipofisiario normal, con cristales de colesterol, y tejido fibroconectivo con esclerosis y granulomas de colesterol, infiltrados linfocíticos, depósitos de hemosiderina, células gigantes multinucleadas, y ausencia de componentes epiteliales, hallazgos compatibles con un xantogranuloma (Figura 2).

Un mes después de la cirugía, el paciente refirió ausencia de cefalea. Se mantuvo en evaluación por endocrinología por diabetes insípida en tratamiento con desmopresina e hidrocortisona. El estudio de campo visual 90 días post-operatorio mostró resolución de la hemianopsia.

RNM de silla turca realizada 3 meses post-operatorio demostró remanente tumoral intraselar de aspecto quístico (Figura 1).

**Caso 2**

Paciente masculino de 9 años sin antecedentes médicos relevantes, consultó por cefalea holocraneana. Examen neurológico normal.

RM de silla turca mostró proceso expansivo intraselar con extensión supraselar de 0,7 cm hiperintenso en T1, levemente hiperintenso y con aspecto quístico en T2, lateralizado a derecha,

y sin refuerzo con el contraste (Figura 3), sugiriendo el diagnóstico de quiste de la pars intermedia o de la hendidura de Rathke.

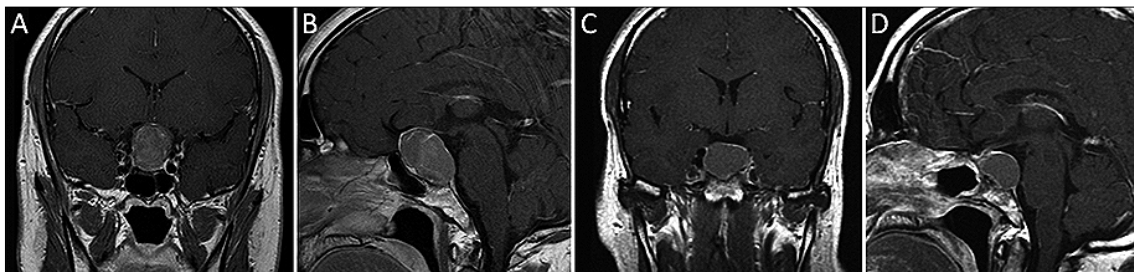
El estudio con campimetría de Goldmann demostró campo visual tubular, sin concordancia entre este hallazgo y extensión de la lesión hipofisiaria. Además, se realizó estudio hormonal en el que se demostraron niveles normales de prolactina, hormona de crecimiento, TSH, T3, T4, ACTH y cortisol. Se intervino por vía endonasal transesfenoidal endoscópica, lográndose la exéresis macroscópicamente total del tumor. Evolucionó en el post-operatorio inmediato con diabetes insípida transitoria.

El estudio histopatológico del tumor reveló fragmentos de tejido hipofisiario normal, con cristales y granulomas de colesterol, hallazgos compatibles con xantogranuloma pituitario.

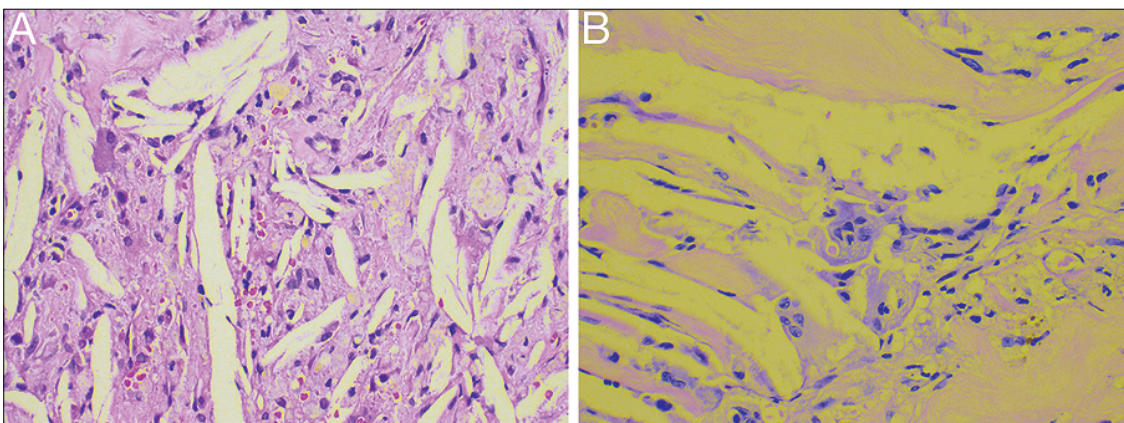
RM de silla turca al tercer mes post-operatorio demostró ausencia de tumor residual. Veintidos meses después de la cirugía, el déficit de campo visual había remitido. Treinta y cinco meses después de la cirugía, el paciente persistió con diabetes insípida en tratamiento con desmopresina, refiriendo episodios ocasionales de cefalea y vómitos, además de molestias visuales y dificultades con el equilibrio.

**Caso 3**

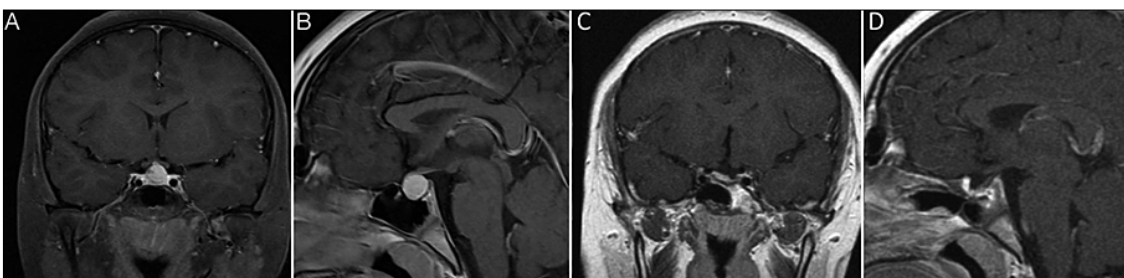
Paciente masculino de 35 años sin antecedentes médicos relevantes, con historia de 2 años de evolución de cefalea, disminución de la libido y disfunción eréctil. Al examen físico, destacaba déficit del campo visual por confrontación del ojo derecho hemianopsia derecha no objetivado con campimetría. RM de silla turca mostró proceso expansivo



**Figura 1.** A, B: RM de cerebro en secuencia T1 con contraste de gadolinio, en el que se observa proceso expansivo intraselar heterogéneo levemente hiperintenso que no refuerza con el contraste (A: Corte coronal. B: Corte sagital); C, D: RM de cerebro post-operatoria (C: Corte coronal. D: Corte sagital).



**Figura 2.** A: Con técnica de hematoxilina-eosina, se observa tejido fibroso con inflamación crónica xantogranulomatosa; B: La lesión está compuesta por cristales de colesterol, macrófagos y células inflamatorias. No se observa atipia.



**Figura 3.** A, B: RM de cerebro en secuencia T1 con contraste de gadolinio, en el que se observa proceso expansivo intraselar con extensión supraselar hiperintenso en T1, con aspecto de pequeño nódulo sólido intra-quistico lateralizado a derecha sin refuerzo con el contraste (A: Corte coronal. B: Corte sagital); C, D: RM de cerebro post-operatoria (C: Corte coronal. D: Corte sagital).

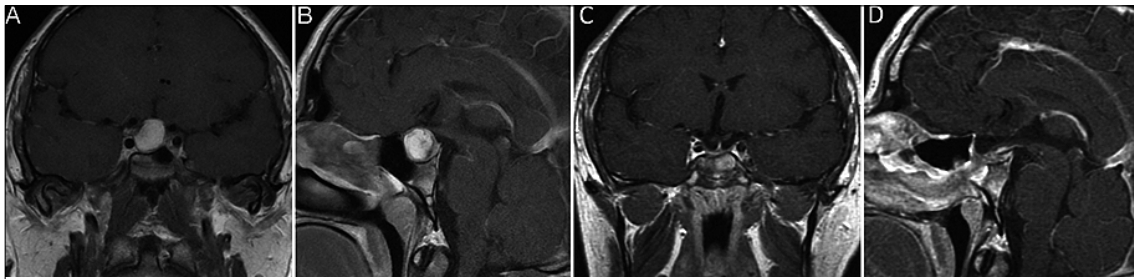
de 1,5 x 1,5 x 1,6 mm, lateralizado a derecha, que contactaba el quiasma y ambos nervios ópticos (Figura 4). Se realizó estudio hormonal que demostró panhipopituitarismo. Fue intervenido por vía endonasal transfenoidal endoscópica con exéresis macroscópica total del tumor. No presentó complicaciones postoperatorias. El estudio histopatológico del tumor mostró hallazgos compatibles con xantogranuloma pituitario, de idénticas características a los casos previamente descritos.

### Discusión

En el cráneo, los xantogranulomas pueden encontrarse en oído medio, ápex petroso, senos paranasales y plexos coroideos<sup>1,2,3</sup>. Dentro de aquellos de localización intracraneal, lo más común es que se originen en el plexo coroideo, localizándose casi uniformemente en el triángulo del ventrículo lateral<sup>4</sup>. Por otra parte, los xantogranulomas de la región

selar son bastante infrecuentes<sup>5,6,7,8</sup>. El xantogranuloma de la región selar fue reportado por primera vez en 1988 por Shirataki et al<sup>9</sup>, describiéndose que 4 de los 211 tumores selares y yuxtaselares estudiados (1,9%) mostraban características típicas de los granulomas de colesterol. En 1999 fue descrita la primera serie de casos de xantogranulomas de la región selar por Paulus et al, quien describió que 37 de 110 tumores hipofisarios identificados inicialmente como craneofaringiomas (33,6%) tenían un componente xantogranulomatoso predominante<sup>2</sup>, y los estableció como una entidad distinta al craneofaringioma adamantinoso, con el que compartía diversas características. En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aceptó al xantogranuloma de la región selar como una entidad propia. La incidencia del xantogranuloma de la región selar diagnosticado es muy baja. Ocurre predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes, en lugar de tener la distribución bimodal típica del

craneofaringioma, que tiene un aumento de su incidencia alrededor de los 5 y los 50 años. La edad promedio de los casos reportados es de 34,5 años; sin embargo, se han diagnosticado casos de xantogranuloma de la región selar tanto durante la infancia como en la quinta o sexta década de la vida. Los reportes de casos de xantogranuloma son principalmente de origen asiático, por lo que su incidencia en países occidentales es desconocida<sup>2</sup>. No se ha descrito predominancia de un sexo en su ocurrencia; sin embargo, de acuerdo a nuestra revisión de 38 casos publicados en la literatura entre el 2002 y el 2015 (Anexo 1), tiene un predominio en el sexo masculino, ocurriendo casi en el doble que en el sexo femenino (65,8% vs 34,2%, 25 vs 13). Los xantogranulomas, también conocidos como granulomas de colesterol, son lesiones granulomatosas caracterizadas histológicamente por la presencia de cristales de colesterol, depósitos de hemosiderina, infiltrados linfocíticos, células gigantes multinucleadas



**Figura 4.** A, B: Resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro en secuencia T1 con contraste de gadolinio, en el que se observa proceso expansivo intraselar con extensión supraselar, lateralizado a derecha que contacta quiasma y ambos nervios ópticos, sin refuerzo con el contraste (A: Corte coronal. B: Corte sagital); C, D: RM de cerebro post-operatoria (C: Corte coronal. D: Corte sagital).

rodeando los cristales de co-lesterol, acumulación de macrófagos, proliferación fibrosa y grupos escasos de células epiteliales<sup>2,5,8,9,10</sup>. El origen de estos tumores sigue siendo desconocido y ha sido objeto de controversia a través de los años.

Shirataki et al, supuso que el origen del xantogranuloma sería secundario a la hemorragia o necrosis tisular de los adenomas pituitarios, o secundarios a la queratinización en los craneofaringiomas. Los craneofaringiomas, quistes de Rathke, y quistes coloideos pueden inducir respuestas inflamatorias severas causadas por la filtración de contenidos del quiste hacia el tejido que rodea al tumor o por hemorragia intratumoral, lo que podría llevar a una degeneración granulomatosa de estos tumores<sup>5</sup>. Ya previamente se ha relacionado a los xantogranulomas del plexo coroideo con hemorragias<sup>26</sup>. Se ha sugerido que el quiste de Rathke y el quiste neuroepitelial pueden sufrir cambios xantogranulomatosos<sup>27,34</sup>.

Considerando todos estos aspectos, se ha planteado que el xantogranuloma de la región selar podría representar una reacción tisular inespecífica a la hemorragia o a cambios degenerativos de otras lesiones hipofisarias<sup>13</sup>.

Dado el gran número de características que los xantogranulomas comparten con los craneofaringiomas, muchos xantogranulomas de la región selar pueden haber sido diagnosticados erróneamente como craneofaringiomas. Jung et al, plantea que los xantogranulomas podrían representar una forma degenerativa de los craneofaringiomas<sup>6</sup>, basados en el aspecto intraoperatorio y en la presencia ocasional de componentes epiteliales, típicos de los craneofaringiomas adamantinomatosos<sup>2,12</sup>. Debido a la observación ocasional de células ciliadas así como tam-

bién de la localización preferentemente intraselar del xantogranuloma, otros autores han sugerido una relación con quistes de Rathke sobre los cuales han ocurrido cambios xantogranulomatosos<sup>2,34</sup>. Debido a que casi todos los casos reportados de xantogranuloma de la región selar estaban asociados con depósitos de hemosiderina, se ha sugerido que este factor tendría un rol patogénico en el desarrollo del xantogranuloma. En el estudio realizado por Le et al<sup>34</sup>, se intentó dilucidar el origen de estos tumores mediante el uso de la inmunohistoquímica con anti-cuerpos contra las citoqueratinas 8 y 20, presentes en los quistes de Rathke y negativos en los craneofaringiomas; sin embargo, se demostró que estos marcadores no podían diferenciar de forma confiable entre ambos tumores, por lo que no fue posible obtener conclusiones respecto del origen de los craneofaringiomas mediante esta técnica.

Según el estudio original de Paulus et al<sup>2</sup>, el xantogranuloma diferiría significativamente respecto del clásico craneofaringioma adamantinomatoso debido a su ocurrencia preferencial en adolescentes y jóvenes adultos (edad promedio 27 años), localización predominante intraselar, menor tamaño, déficits endocrinológicos más severos, historia preoperatoria más larga, menor frecuencia de calcificaciones y alteraciones visuales, mejor resecabilidad, y pronóstico más favorable. En este estudio, también se describió la recurrencia en 2 casos de xantogranuloma de la región selar; sin embargo, es fundamental destacar que en ambos casos existía un componente de craneofaringioma, lo que quiere decir que ningún caso de xantogranuloma "puro" presentó recurrencia.

La naturaleza de craneofaringioma de las lesiones xantogranulomatosas se

apoya más por el aspecto intraoperatorio de un craneofaringioma típico, y por los ocasionales casos transicionales, incluyendo aquellas lesiones xantogranulomatosas que mostraban un componente adamantinomatoso (3 de 37 casos, 8%), y los craneofaringiomas adamantinomatosos que mostraban cambios xantogranulomatosos focales (11 de 59 casos, 11%). Estos componentes conformaban menos del 10% del tejido, permitiendo realizar un diagnóstico definitivo en todos los casos. Debido a que los craneofaringiomas adamantinomatosos clásicos con o sin componentes xantogranulomatosos no estaban asociados con características clínicas diferentes (excepto por una discreta mejor resecabilidad del primero), el estudio de Paulus concluyó que sólo las lesiones con áreas predominantemente xanto-granulomatosas eran clínicamente distintas<sup>2</sup>.

Trece de los 37 craneofaringiomas que tenían un componente xantogranulomatoso predominante estudiados por Paulus et al, contenían epitelio no adamantinomatoso compuesto por células escamosas o cuboidales ciliadas, aspecto que sugiere una posible relación con los quistes de Rathke. Por otra parte, Le et al, describió 28 casos de quistes de Rathke, de los cuales 13 tenían una reacción xantomatosa predominante<sup>34</sup>.

Clínicamente, se ha reportado que el xantogranuloma pituitario causa síntomas generales como cefalea, pérdida de peso, anorexia, náuseas y fatiga general, así como también alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico, y alteraciones endocrinológicas que van desde deficiencias leves de una o varias hormonas hasta el panhipopituitarismo. También ha sido reportado como causa de diabetes insípida de origen central<sup>15,6,7,8,10,11,13</sup>, e

hidrocefalia obstructiva<sup>19</sup>. En contraste, los tumores hipofisarios de nuestros pacientes se presentaron como adenomas hipofisarios no funcionantes, cuyos síntomas más relevantes fueron la cefalea y las alteraciones visuales.

De los 38 casos considerados en nuestra revisión, destaca que 21 pacientes (55%) consultaron por cefalea, 11 (29%) presentaron alteraciones endocrinológicas y 8 (21%) presentaron algún grado de déficit visual (Anexo 1). Las características del xantogranuloma de la región selar incluyen un menor tamaño tumoral y déficits endocrinológicos más severos. Cambios inflamatorios severos que llevan a la degeneración granulomatosa pueden resultar en daño significativo del eje hipotálamo-hipófisis. Usualmente se sugiere como diagnóstico la apoplejía hipofisaria y el quiste de Rathke hemorrágico debido a hallazgos clínicos tales como cefalea, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual, e hipopituitarismo.

Debido a la baja frecuencia de los xantogranulomas de la región selar, y ya que el diagnóstico definitivo de la lesión depende de la intervención quirúrgica previa, la historia natural de los xantogranulomas es desconocida y su diagnóstico preoperatorio no es posible.

Cuando en la lesión predominan los componentes xantogranulomatosos, es difícil establecer el diagnóstico diferencial con varias otras lesiones, como la hipofisitis xantomatosa y la hipofisitis xantogranulomatosa<sup>14,15</sup>.

Adicionalmente, el xantogranuloma no tiene hallazgos radiológicos característicos<sup>6</sup> y son difíciles de diferenciar de otras patologías mediante los hallazgos de la resonancia magnética. Presentan niveles variables de intensidad debido a los patrones impredecibles de hemorragia y calcificaciones de las lesiones, por lo que no es posible describir un patrón característico que esté siempre presente. La identificación de lesiones quísticas en las regiones selar y paraselar puede representar un dilema diagnóstico para los neurocirujanos, neurorradiólogos y patólogos involucrados en el tratamiento de los pacientes con estas entidades.

La mayoría de los casos reportados de xantogranuloma fueron inicialmente malinterpretados como un craneofaringioma o un adenoma pituitario por los hallazgos encontrados en las imágenes. Otros diagnósticos diferenciales

incluyen al quiste de Rathke, metástasis cerebrales, meningiomas, hipofisitis, y aneurismas intraselares<sup>21,22</sup>.

Aunque no es siempre posible identificar el componente de cada señal durante la cirugía, los investigadores han especulado en reportes previos que los cristales de colesterol se observan hiperintensos en T1 e hipointensos en T2, los quistes de hemosiderina conteniendo fluido similar al del xantogranuloma se muestran iso o hiperintensos en T1 e hiperintensos en T2 y que la fibrosis gruesa (granulación) se observa hipointensa tanto en T1 como en T2<sup>30</sup>. Las intensidades mezcladas tanto en imágenes de T1 como T2 con realce heterogéneo reflejan sus componentes histológicos complejos. Los depósitos de colesterol de un xantogranuloma se observan hiperintensos en T1; sin embargo, las calcificaciones, hemorragias microscópicas o focales, y depósitos de hemosiderina contenidos en los tumores pueden resultar frecuentemente en lesiones quísticas heterogéneas y podrían ser esenciales en la formación de xantogranulomas como el gatillante para los cambios granulomatosos o como resultado de estos cambios<sup>11</sup>.

En una serie de 11 casos de xantogranuloma de la región selar realizada por Arai et al<sup>18</sup>, se describió que 9 de ellos correspondían a lesiones homogéneas y principalmente hiperintensos en T1, con o sin realce con el contraste. Las cristales de colesterol del xantogranuloma se observan característicamente hiperintensos en T1<sup>2,6,19</sup>. Sin embargo, el xantogranuloma es difícil de diferenciar del craneofaringioma, del quiste de Rathke, y del adenoma hipofisario con hematoma, mediante su apariencia en T1. En la misma serie, las lesiones revelaron una intensidad de señal variable en T2<sup>8,14,20</sup>.

Una masa selar con cristales de colesterol puede sugerir fuertemente el diagnóstico de craneofaringioma. Los cristales de colesterol son un hallazgo común en los craneofaringiomas adamantinomatosos, aunque también pueden presentarse en adenomas pituitarios y quistes de Rathke. Paulus describió que los cambios adamantinomatosos y xantogranulomatosos rara vez ocurren juntos en el mismo espécimen<sup>2</sup>. En pocos casos se han observado granulomas de colesterol sin un componente epitelial.

Respecto de su localización, de los 38 casos considerados en nuestra revisión,

25 casos (66%) tenían un componente intraselar y supraselar, mientras que 6 casos (16%) se encontraban en localización supraselar y 5 casos (13%) en localización intraselar. En los otros 2 casos descritos, no se especificaba su localización.

Establecer un diagnóstico patológico o histológico certero de la lesión de la región selar, es crítico en predecir la probabilidad de recurrencia de la lesión y en guiar el manejo postoperatorio adyuvante<sup>11</sup>. Por lo tanto, se requieren más reportes para generar una mejor comprensión del curso clínico, manejo y resultado asociado del xantogranuloma selar.

La resección quirúrgica es necesaria para obtener el diagnóstico correcto y para reducir los efectos de masa sobre los elementos anatómicos adyacentes. En los 11 casos revisados de xantogranuloma por Arai et al<sup>18</sup>, no se observó recurrencia y el resultado quirúrgico fue favorable. Seis de los 9 pacientes con déficits hormonales estuvieron en seguimiento después de la cirugía. En 5 de estos 6 casos, los déficits hormonales no se recuperaron. En nuestra serie, en todos los pacientes se requirió reemplazo hormonal tras la cirugía. Como es posible observar, mientras que los déficits visuales y la cefalea pueden recuperarse tras la resección del tumor, los déficits endocrinológicos son más difíciles de tratar y frecuentemente requieren de una terapia de reemplazo endocrinológico de largo plazo para mejorar sus síntomas.

El algoritmo terapéutico parece no diferir del de otras lesiones expansivas de la región selar. La intervención quirúrgica mediante los abordajes transfenoidal o transcraneal pueden ser utilizados para acceder a la lesión. En el único caso de hidrocefalia obstructiva secundaria al xantogranuloma de la región selar, no fue necesaria la instalación de una derivativa para tratar la hidrocefalia una vez que el tumor fue removido<sup>19</sup>.

Se ha demostrado que la radioterapia podría ser un tratamiento alternativo para reducir el efecto de masa del tumor residual. La efectividad de la radioterapia ha sido reportada para el tratamiento del xantogranuloma orbitario (enfermedad de Erdheim-Chester), el xantogranuloma juvenil y el xantogranuloma necrobiótico<sup>25</sup>. Tsai et al, demostraron la disminución del tamaño del tumor residual tras la radioterapia



**Anexo 1.**  
**Resumen de las Características de los Casos Reportados de Xantogramuloma de la Región Sellar**

Autor (año)	Edad/ Sexo	Motivo de Consulta	Hallazgos clínicos (preop)	Localización/ Tamaño	Hallazgos en la RNIM			Grado de Remoción del Tumor/ Abordaje	Hallazgos clínicos (postop) y Seguimiento
					Señal T1	Señal T2	Refuerzo con Gadolinio		
Reithmeier et al. (2002)	51/M	Pérdida de la libido	Panhipopituitarismo, déficits visuales	Intraselar-supraselar/ N-D	Hiperintensa	N-D	Heterogéneo	N-D/ Transcraneal	N-D
Yonezawa et al. (2003)	67/M	Fatiga, pérdida del apetito, baja de peso	Panhipopituitarismo, hiponatremia	Hiperintensa	Hiperintensa	Heterogénea	Sin refuerzo	Total/ Transesfenoidal	A los 3 meses, apetito y peso normal, natremia normal, sin fatiga
Burt et al. (2003)	29/M	Cefalea, náuseas	Disfunción hipofisaria, hemianopsia bitemporal	Intraselar-supraselar/ 1,8x1,5 cm	Heterogénea	N-D	Refuerzo de los bordes	Subtotal/ Transesfenoidal	Buena evolución a los 18 meses
Murao et al. (2005)	26/M	Disminución de la libido, letargia, pérdida de peso	Panhipopituitarismo, hiperprolactinemia	Intraselar-supraselar/ N-D	Hiperintensa	Hiperintensa	Sin refuerzo	N-D/ Transcraneal	Sin recidivas a los 8 meses, requirió TRH
Jung et al. (2005)	47/M	N-D	N-D	N-D	Hiperintensa	Hiperintensa	Refuerzo de los bordes	N-D	N-D
Tajima et al. (2006)	57/F	Cefalea	Hemianopsia bitemporal	Intraselar-supraselar/ 2,0 x 2,0 x 2,5 cm	Heterogénea	Heterogénea	Heterogéneo	N-D/ Transesfenoidal	N-D
Liu et al. (2008)	5/-	Debilidad, pérdida del apetito, cefalea	Diabetes insípida, insuficiencia suprarrenal secundaria, hipotiroidismo	Intraselar-supraselar/ 2,6 cm	Hiperintensa	Hipointensa	Sin refuerzo	Parcial/ Transcraneal	N-D
Liu et al. (2008)	9/M	Poliuria, poli-dipsia	Disfunción hipofisaria, diabetes insípida	Intraselar/ N-D	Hiperintensa	Hiperintensa	Sin refuerzo	Total/ Transesfenoidal	Diabetes insípida, sin recidiva al año
Liu et al. (2008)	6/M	Poliuria, poli-dipsia	Diabetes insípida, sin déficit neurológico o visual	Intraselar/ N-D	Hiperintensa	Hipointensa	Sin refuerzo	Total/ Transesfenoidal	Diabetes insípida, requirió TRH, sin recidiva al año
Liu et al. (2008)	32/M	Compromiso de conciencia	Desorientación, visión borrosa	Supraselar/ 3,4 x 3,8 x 4,2 cm	Hiperintensa	Hiperintensa	Sin refuerzo	N-D/ Transcraneal	Buena evolución a los 6 meses

Anexo 1 continuación

Pavón de Paz et al. (2008)	16/F	Cefalea	Apoplejía hipofisaria, síndrome con-fusional agudo	Intraselar/ N-D	Hiperintensa	Hiperintensa	Hiperintensa	N-D	N-D/ Transestfenoidal	Sin recidivas a los 2 años
Moriva et al. (2008)	54/M	N-D	N-D	N-D	Hiperintensa	Heterogénea	Sin refuerzo	N-D	N-D	N-D
Sugata et al. (2009)	26/M	Poliuria, fatiga general	Hipopituitarismo, molestias visuales	Intraselar- supraselar/ 3,0 cm	Isointensa	Hipointensa	Heterogéneo	Subtotal/ Transcraneal	Requirió terapia de reemplazo hormonal, sin recidiva a los 12 meses	
Arai et al. (2010)	55/F	Cefalea, molestias visuales	Hemianopsia bitemporal, insuficiencia suprarrenal secundaria, hipotiroidismo	Intraselar- supraselar/ N-D	Hiperintensa	Heterogénea	Sin refuerzo	Total/ Transestfenoidal	Requirió terapia de reemplazo hormonal, sin recidiva a los 18 meses	
Šulentić et al. (2010)	40/M	Cefalea, fofobia, pérdida de libido	Panhipopituitarismo	Intraselar- supraselar/ 2,5x2,0 cm	N-D	N-D	N-D	Total/ Transestfenoidal	A los 6 meses, presentó masa en la base posterior de la silla turca, requirió TRH	
Kamoshima et al. (2011)	8/F	Cefalea	Diabetes insípida, hemianopsia bitemporal	Intraselar- supraselar/ 1,1x1,1 cm	Hiperintensa	Hipointensa	Sin refuerzo	Total/ Transestfenoidal	N-D	
	11/M	Cefalea	Diabetes insípida, hemianopsia bitemporal	Intraselar- supraselar/ 2,0x1,2 cm	Hiperintensa	Isointensa	Sin refuerzo	Total/ Transestfenoidal	N-D	
	12/F	Retraso de la talla	Panhipopituitarismo, hemianopsia bitemporal	Supraselar/ 3,0x1,7 cm	Heterogénea	Heterogénea	Heterogéneo	Total/ Transcraneal	N-D	
	10/F	Cefalea	Hemianopsia bitemporal	Intraselar- supraselar/ 2,0x1,1 cm	Hiperintensa	Heterogénea	Sin refuerzo	Total/ Transestfenoidal	N-D	
	5/M	Polidipsia	Diabetes insípida	Intraselar/ 0,8x0,6 cm	Hiperintensa	Hipointensa	Sin refuerzo	Total/ Transestfenoidal	N-D	
Agarwal et al. (2012)	41/M	Cefalea	Panhipopituitarismo	Intraselar- supraselar/ N-D	Hiperintensa	Hipointensa	Heterogéneo	Total/ Transestfenoidal	Sin tumor residual a las 6 semanas	
Nishuichi et al. (2012)	47/M	Cefalea, fatiga, pérdida del apetito	Defectos de campo visual superior, hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrópico	Intraselar- supraselar/ 1,2x1,8x1,5 cm	Heterogénea	Heterogénea	Heterogéneo	Total/ Transestfenoidal	Requirió TRH	

Anexo 1 continuación

Tsai et al. (2012)	49/F	Cefalea, visión borrosa	Defectos de campo visual, insuficiencia suprarrenal secundaria, hipotiroidismo	Intracelular-supraselar/ 4,0x4,0x5,0 cm	Hiperintensa	Heterogénea	Sin refuerzo	Subtotal/transcraaneal	Crecimiento del remanente tumoral a los 6 meses, sin recuperación del déficit visual ni del hipopituitarismo, diabetes insípida transitoria
Amano et al (2013)	20/M	Cefalea	Panhipopituitarismo, diabetes insípida	Intracelular-supraselar/ 1,2 cm	Hiperintensa	Heterogénea	Refuerzo de los bordes	Subtotal/transesfenoidal	Sin recidivas a los 84 meses, diabetes insípida, requirió TRH
	64/M	Cefalea, diplopía	Hipogonadismo, hipotiroidismo	Intracelular-supraselar/ 1,8 cm	Heterogénea	Heterogénea	Refuerzo de los bordes	Subtotal/transesfenoidal	Sin recidivas a los 63 meses, requirió TRH
	12/M	Cefalea	Defectos de campo visual, panhipopituitarismo, diabetes insípida	Intracelular-supraselar/ 2,0 cm	Hiperintensa	Heterogénea	Sin refuerzo	Total/transesfenoidal	Sin recidivas a los 45 meses, requirió TRH
	40/F	Cefalea	Defectos de campo visual, panhipopituitarismo	Intracelular-supraselar/ 3,2 cm	Hiperintensa	Heterogénea	Refuerzo de los bordes	Subtotal/transesfenoidal	Sin recidivas a los 31 meses, requirió TRH
	59/F	Diplopía	Defectos de campo visual	Supraselar/ 1,1 cm	Hiperintensa	Heterogénea	Refuerzo de los bordes	Total/transesfenoidal	Sin recidivas ni molestias a los 25 meses
	63/F	Cefalea, diplopía	Defectos de campo visual, hipogonadismo, hiperprolactinemia	Supraselar/ 1,8 cm	Hiperintensa	Heterogénea	Sin refuerzo	Total/transesfenoidal	Sin recidivas a los 22 meses, requirió TRH
	68/M	Cefalea	Defectos de campo visual, panhipopituitarismo, diabetes insípida	Intracelular-supraselar/ 2,3 cm	Heterogénea	Heterogénea	Refuerzo de los bordes	Subtotal/transesfenoidal	Sin recidivas a los 12 meses, diabetes insípida, requirió TRH
Mohan et al (2015)	37/M	Cefalea, molestias visuales, poliuria	Panhipopituitarismo, diabetes insípida	Supraselar/ 1,7 cm	Isointensa	Heterogénea	N-D	Subtotal/transcraaneal	Cefalea, diabetes insípida, crecimiento del remanente tumoral a los 17 meses
Rahmani et al (2015)	15/F	Cefalea	N-D	Supraselar/ > 1 cm	N-D	N-D	N-D	Total/transesfenoidal	Sin recidivas a los 115 meses

Anexo 1 continuación

	66/F	Pérdida visual progresiva	Hemianopsia bitemporal	Supraselar/ >1 cm	N-D	N-D	N-D	Total/ transesfenoidal	Sin recidivas a los 90 meses
	42/F	Pérdida visual en el ojo izquierdo	N-D	Intraselar-supraselar/ 2,1 x 1,5 x 1,4 cm	N-D	N-D	N-D	Total/ transesfenoidal	Sin recidivas a los 54 meses
	49/F	N-D	N-D	Intraselar-supraselar/ 1,7 x 1,5 x 1,1 cm	N-D	N-D	N-D	Total/ transesfenoidal	Sin recidivas a los 6 meses, panhipopituitarismo
Caso presente 1	35/M	Cefalea	Hemianopsia bitemporal	Intraselar-supraselar/ 3,5x2,5x2,6 cm	Heterogénea	Isointensa	Sin refuerzo	Subtotal/ transesfenoidal	Persistencia de remanente a los 4 meses, sin crecimiento, requirió TRH
Caso presente 2	10/M	Cefalea, pérdida de la libido, disfunción eréctil	Campo visual tubular	Intraselar-supraselar/ 0,7 cm	Hiperintensa	N-D	Sin refuerzo	Total/ transesfenoidal	Diabetes insípida, requirió TRH
Caso presente 3	31/M	Disminución de la masa muscular, disminución de la libido, disfunción eréctil	Defectos de campo visual, panhipopituitarismo	Intraselar-supraselar/ 1,5x1,5x1,6 cm	Hiperintensa	Heterogénea	Sin refuerzo	Total/ transesfenoidal	Persistencia de disfunción eréctil y disminución de la libido, requirió TRH

\* M: masculino; F: femenino; preop: preoperatorios; postop: postoperatorios; TRH: terapia de reemplazo hormonal; N-D: no disponible.

con una dosis total de radiación de 2.500 cGy en 5 fracciones<sup>23</sup>. Sin embargo, se requieren más reportes de casos de xantogranuloma de la región selar para conocer la efectividad del tratamiento con radioterapia.

En 19 de los 35 casos revisados en la literatura (54,3%) se logró la resección completa del tumor. En nuestra experiencia, la resección completa se logró en 2 de los 3 casos (66%). (Anexo 1). El riesgo aumentado de disfunción hipofisaria permanente en varias lesiones selares con una reacción xantogranulomatosa subyacente probablemente se relaciona con su causa: hemorragia, inflamación o degeneración. Por lo tanto, la intervención temprana en el desarrollo de estos cambios podría mejorar la función hipofisaria<sup>5,8,11,19</sup>. Esto parece sugerir que la intervención quirúrgica dentro de 3 meses de inicio

de la clínica y el tumor de ubicación extraselar preferente son factores que resultan en una función hipofisaria postoperatoria favorable.

### Conclusión

El xantogranuloma de la región selar es un tumor infrecuente de etiología incierta, que comparte diversas características con otras lesiones, siendo habitualmente confundido con craneofaringioma y quiste de Rathke. Tiene predominio masculino y puede ocurrir en pacientes de todas las edades, con un promedio de edad de 34,5 años. Los pacientes suelen consultar por cefalea (55%) pudiendo asociarse alteraciones endocrinológicas en el 29% de los casos y déficit visuales en el 21% de los casos.

Al momento del diagnóstico, su localización es fundamentalmente intraselar-supraselar, situación observada en el 63% de los casos. En poco más de la mitad de los casos (54,3%) revisados en la literatura, se logró la resección completa del tumor.

A pesar de su rara ocurrencia, dadas sus particulares características pronósticas, que lo diferencian de otros procesos expansivos de la región selar, creemos que el xantogranuloma de la región selar debería ser considerado en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, dada su baja incidencia, aún hacen falta reportes que nos ilustren respecto de cómo será la evolución de estos tumores posterior a su resección.

**Recibido: 26 de agosto de 2016**

**Aceptado: 21 de septiembre de 2016**

### Referencias

- Gherini SG, Brackmann DE, Lo WW, Solti-Bohman LG. Cholesterol granuloma of the petrous apex. *Laryngoscope* 1985; 95: 659-664.
- Paulus W, Honegger J, Keyvani K, Fahlbusch R. Xanthogranuloma of the sellar region: A clinicopathological entity different from adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuro-pathol (Berl)* 1997; 97: 377-382.
- Pearl BL. Xanthogranuloma of choroid plexus. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 401-402.
- Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 81-117.
- Burt MG, Morey AL, Turner JJ, Pell M, Sheehy JP, Ho KK. Xanthomatous pituitary lesions: A report of two cases and review of the literature. *Pituitary* 2003; 6: 161-168.
- Jung CS, Schanzer A, Hattingen E, Plate KH, Seifert V. Xanthogranuloma of the sellar region: Case report. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 473-477.
- Murao K, Imachi H, Ishida T, Kushida Y, Haba R, Matsumoto Y, Tamiya T. [Panhypopituitarism induced by xanthogranuloma of the sellar region]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2005; 94: 2597-2599.
- Yonezawa K, Shirataki K, Sakagami Y, Kohmura E. Panhypopituitarism induced by cholesterol granuloma in the sellar region: Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003; 43: 259-262.
- Shirataki K, Okada S, Matsumoto S. [Histopathological study of the "cholesterol granuloma reaction" in the sellar and juxtaseellar tumors]. *No To Shinkei* 1988; 40: 133-139 (Jpn).
- Reithmeier T, Trost HA, Wolf S, Stölzle A, Feiden W, Lumenta CB. Xanthogranuloma of the Erdheim-Chester type within the sellar region: case report. *Clin Neuropathol* 2002; 21: 24-28.
- Nishuichi T, Murao K, Imachi H, Kushida Y, Haba R, Kawai N, Tamiya T, Ishida T. Xanthogranuloma of the intrasellar region presenting in pituitary dysfunction: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2012; 6: 119.
- Rushing EJ, Giangaspero F, Paulus W, Burger PC. Craniopharyngioma. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler Od, Cavenee WK: *Pathology and Genetics. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*, ed 4. Lyon, IARC Press 2007; 238-240.
- Tajima T, Sawamura Y, Ishizu K, Tsubaki J. Two Children with Xanthogranuloma of the Sellar Region. *Clin Pediatr Endocrinol* 2006; 15(3): 85-91.
- Sugata S, Hirano H, Yatsushiro K, Yunoue S, Nakamura K, Arita K. Xanthogranuloma in the suprasellar region: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009; 49: 124-127.
- Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER. Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. *Neurosurg Focus* 2010; 28: E4.
- Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 81-117, vi.
- Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 111-124.
- Arai A, Nishihara M, Sasayama T, Aihara H, Hosoda K, Itoh T, Sakagami Y, Kuwamura K, Kohmura E. Xanthogranuloma of the Sellar Region. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50: 488-491.
- Liu ZH, Tzaan WC, Wu YY, Chen HC. Sellar xanthogranuloma manifesting as obstructive hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 929-933.
- Moriya S, Nimura T, Utsunomiya A, Suzuki S, Suzuki S, Nishina A, Suzuki H, Uenohara H. [Xanthogranuloma of the sellar region: a case report and review of literatures]. *No Shinkei Geka Sokuho* 2008; 18: 1024-1102.
- Kayath MJ, Lengyel AM, Nogueira R, Tella Junior O, Czepielewski MA. Giant aneurysms of the sellar region simulating pituitary adenomas: a diagnosis to be considered. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 975-979.
- Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 81-117, vi.

23. Tsai ST, Tsui YK, Wan-Ling WM, Chen TY, Tzeng WS. Xanthogranuloma of Sellar Region: A Case Report with Diagnostic Imaging Findings, Treatment Response and Literature Review. *J Radiol Sci* 2012; 37: 89-9.
24. Šulentić P, Čupić H, Čerina V. Xanthogranuloma of the sellar region in a patient with sarcoidosis. *Acta Clin Croa* 2010; 49: 61-65.
25. Aristizabal SA, Runyon TD. Radiotherapy of unusual benign disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 7: 1437-1440.
26. Muenchau A, Laas R. Xanthogranuloma and xanthoma of the choroid plexus: evidence for different etiology and pathogenesis. *Clin Neuropathol* 1997; 16: 72-76.
27. Schwartz AM, Jensen ME, Saks DA, Ghatak NR. Epithelial cyst in cerebellopontine angle with xanthogranulomatous changes simulating cholesterol granuloma. *Surg Neurol* 1989; 31: 451-458.
28. Nishioka H, Shibuya M, Ohtsuka K, Ikeda Y, Haraoka J. Endocrinological and MRI features of pituitary adenomas with marked xanthogranulomatous reaction. *Neuroradiology* 2010; 52: 997-1002.
29. Kamoshima Y, Sawamura Y, Motegi H, Kubota K, Houkin K. Xanthogranuloma of the Sellar Region of Children: Series of Five Cases and Literature Review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51: 689-693.
30. Pavón de Paz I, Peñalver D, Olivar J, Gómez-Angulo JC, Santonja C, Monereo S. Xantogranuloma de silla turca. *Endocrinol Nutr* 2008; 55(2): 102-106.
31. Šulentić P, Čupić H, Čerina V, Vrkljan M. Xanthogranuloma of the sellar region in a patient with sarcoidosis. *Acta Clin Croat* 2010; 49: 61-65.
32. Agarwal A, Agarwal K, Lee HK. Xanthogranuloma of the Sellar Region: A Case Report. *The Neurology Journal* 2012; 25: 181-184.
33. Amano K, Kubo O, Komori T, Tanaka M, Kawamata T, Hori T, Okada Y. Clinicopathological features of sellar region xanthogranuloma: correlation with Rathke's cleft cyst. *Brain Tumor Pathol* 2013; 30: 233-241.
34. Le B, Towfighi J, Kapadia S, Lopes MB. Comparative Immunohistochemical Assessment of Craniopharyngioma and Related Lesions. *Endocr Pathol* 2007; 18: 23-30.

**Correspondencia a:**

Dr. Jaime Pinto Vargas  
Servicio de Neurocirugía, Hospital Regional de Concepción.  
San Martín 1436, Concepción, Región del Bío Bío, Chile. CP: 4030000.  
jaime.pinto@clinicabiobio.cl

# Meningiomas petroclivales. Estrategia quirúrgica endoscópica a propósito de dos casos

## Petroclival meningioma. Endoscopic approach and case report

Omar López Arbolay<sup>1</sup>, Marlon Ortiz Machín<sup>2</sup>, Peggys Oleydis Cruz Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Especialista de Segundo Grado Neurocirugía, Profesor Consultante, Jefe de Servicio Neurocirugía, Hospital Hermanos Ameijeiras, Jefe del equipo de cirugía de Base de Cráneo.

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado Neurocirugía, Profesor Instructor, Hospital Hermanos Ameijeiras, Miembro del equipo de cirugía de Base de Cráneo.

<sup>3</sup> Especialista de Primer Grado Neurocirugía, Profesor Asistente, Msc Urgencias Médicas, Miembro del equipo de cirugía de Base de Cráneo.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 53-58, 2017*

### Resumen

A pesar del desarrollo de las técnicas quirúrgicas de base de cráneo, los meningiomas petroclivales constituyen un reto para el neurocirujano debido a su localización y relación con estructuras neurológicas y vasculares críticas. Se reportan 2 pacientes con diagnóstico de meningioma petroclival que recibieron tratamiento por etapas incluyendo derivación ventrículo peritoneal asistida por endoscopia para la hidrocefalia, abordaje endonasal endoscópico (AEE) extendido al ápex petroso, keyhole subtemporal y retromastoideo con remoción de la lesión. La evolución fue satisfactoria. Se concluyó que los abordajes endoscópicos y por etapas constituyen una excelente opción en el tratamiento de los meningiomas petroclivales.

**Palabras clave:** Meningioma petroclival, abordaje endoscópico, keyhole, base de cráneo.

### Abstract

In spite of the development of the skull base surgery techniques, petroclival meningiomas are a challenge for neurosurgeon due to their localization and relationship with neurovascular structures. Those are two patient with diagnostic of petroclival meningioma whom received treatment step by step included ventricle peritoneal shunt with endoscopic guide for hydrocephalus, extended endonasal approach to petrous apex, subtemporal and retrosigmoid keyhole. The endoscopic approach is an excellent option in the treatment of petroclival meningioma.

**Key words:** Petroclival meningioma, endoscopic approach, keyhole, skull base.

### Introducción

Los meningiomas petroclivales constituyen del 3 al 10% de los meningiomas de la fosa posterior<sup>1</sup>, se originan e implantan en la fisura petroclival, en los 2/3 superiores del clivus, ápex petroso y medial al nervio trigémino<sup>2</sup>.

La edad media al diagnóstico es de 40 años con rango variable. Se presentan clínicamente de forma insidiosa por su lento crecimiento, expresándose por compresión de nervios craneales, cerebelo y tallo cerebral así como hipertensión intracraneal por hidrocefalia obstructiva<sup>2</sup>. Debido a su localización

profunda, el limitado campo quirúrgico y las complejas relaciones neurovasculares fueron considerados en el pasado tumores inoperables y técnicamente desafiantes desde el punto de vista quirúrgico con una elevada morbilidad y mortalidad. Con el desarrollo de la microcirugía, la neuro-radiología,

la neuro-fisiología, la radiocirugía y recientemente la neuro-endoscopia la evolución de los pacientes se ha modificado aunque constituyen aún un reto desde el punto de vista terapéutico. La opción quirúrgica debe ser individualizada y en dependencia del tamaño, localización y extensión de la tumoración. Los abordajes microquirúrgicos subtemporal, suboccipital lateral extremo, transpetrosos pre y retrosigmoides han sido los procedimientos estandarizados. Una alternativa en creciente desarrollo constituyen los abordajes endoscópicos que si bien requieren una curva de aprendizaje, ofrecen las ventajas de una mejor visualización e iluminación así como un acceso directo a la base del tumor con temprana desvascularización facilitando una resección de medial a lateral que garantiza la descompresión del tallo cerebral desde etapas tempranas de la cirugía.

El objetivo de este artículo es exponer el resultado alcanzado con la estrategia quirúrgica endoscópica seleccionada para dos pacientes con meningioma petroclival.

**Presentación de caso**

**Caso clínico 1**

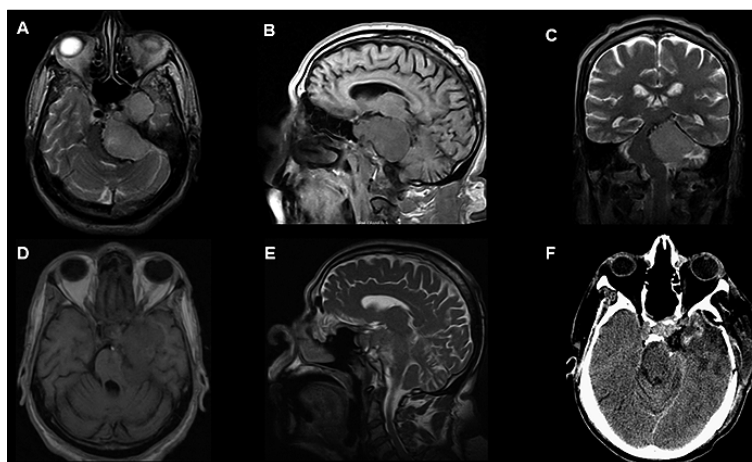
Paciente masculino de 61 años con antecedentes de Diabetes mellitus e Hipertensión arterial, acudió a consulta debido a parestesias en hemicara izquierda y debilidad en hemicuerpo derecho, al examen físico se constató paresia de nervios craneales bajos IX-X, hipostesias de V nervio craneal izquierdo y hemiparesia derecha a predominio crural. En los estudios imagenológicos se evidenció gran meningioma petroclival del lado izquierdo con extensión a la fosa temporal, seno cavernoso y ángulo pontocerebeloso ipsilateral (Figura 1 A-C). Como estrategia quirúrgica se realizó abordaje endonasal endoscópico extendido al ápex petroso como primer procedimiento con remoción del 85% de la lesión, quedando restos en la región de la fosa temporal y pequeño fragmento en región petroclival, pero con expansión completa del tallo cerebral (Figura 1 D, E y Figura 2). La biopsia evidenció meningioma meningotelial. La evolución del paciente fue satisfactoria con resolución del defecto motor y la dificultad para deglutir por recuperación de los nervios craneales bajos, sólo quedó como secuela la paresia del VI nervio

craneal izquierdo. A los 6 meses de operado el enfermo y como parte de la estrategia quirúrgica, se le realizó abordaje keyhole subtemporal con remoción del 95% de la lesión (Figura 1 F y Figura 3). No se añadieron nuevos déficit neurológico y el paciente evolucionó satisfactoriamente. Actualmente con Escala de Glasgow para el Coma en 15 puntos, Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofsky en 90 puntos, Escala de Glasgow de Resultados con secuelas moderadas y mejoría de sintomatología preoperatoria.

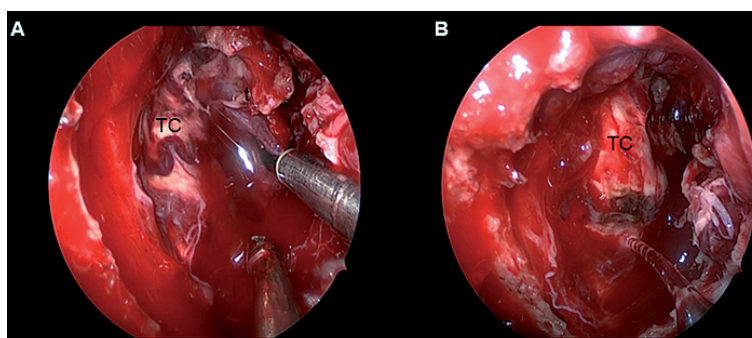
**Caso clínico 2**

Paciente masculino de 40 años con antecedentes de Hipertensión arterial,

acude a consulta debido a sensación de calambres en la hemicara derecha, inestabilidad en la marcha debido a debilidad en hemicuerpo izquierdo, cefalea occipital de predominio nocturno que se incrementaba con el esfuerzo físico y la tos, dificultad para deglutir y trastornos del habla. Al examen físico se constató disimetría, disidiadocinesia, hemiparesia izquierda a predominio crural, paresia de nervios craneales bajos IX-XI, hipostesias de V nervio craneal derecho. Los estudios imagenológicos revelaron meningioma petroclival derecho que invadía ángulo pontocerebeloso, desplazamiento de tallo cerebral e hidrocefalia (Figura 4). Como estrategia de tratamiento se decidió reali-



**Figura 1.** A. Corte axial en T2 de RMI que muestra meningioma petroclival izquierdo que se extiende a seno cavernoso y región temporal; B. Corte sagital en T1 que muestra extensión de la lesión tumoral; C. Corte coronal T2 donde se evidencia la compresión del tallo cerebral. A, B, C corresponden a imágenes antes de realizar abordaje endonasal endoscópico extendido al ápex petroso; D. Corte axial T1 que muestra resto tumoral en fosa temporal y área petroclival con reexpansión del tallo; E. Corte sagital T2 donde se observa expansión del tallo. D, E corresponden a imágenes antes de realizar abordaje keyhole subtemporal; F. TC postoperatoria donde se observa ausencia de lesión en área subtemporal y se mantiene la expansión del tallo cerebral.



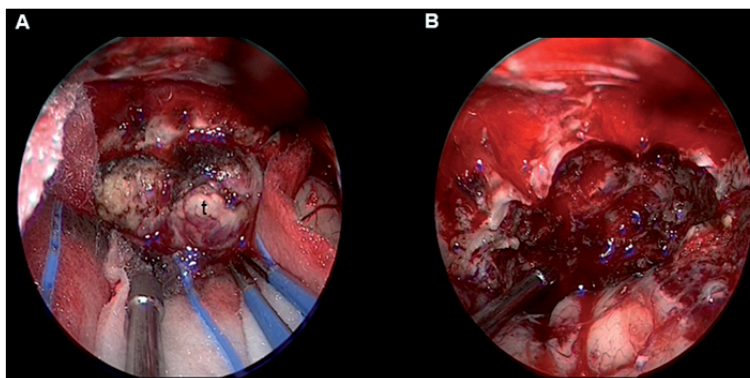
**Figura 2.** Fotografía transoperatorio durante Abordaje endonasal endoscópico al ápex petroso. A. Se observa la relación del tumor (t) y el tallo cerebral (TC); B. Se visualiza el tallo cerebral reexpandido.



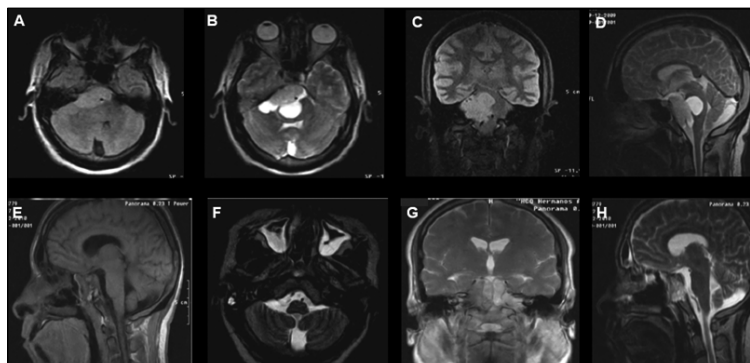
zar derivación ventrículo peritoneal por cuerno occipital asistida por endoscopia como método de resolución de la hidrocefalia. Posteriormente se procedió con abordaje endonasal endoscópico extendido el ápex petroso con remoción del 100% de la lesión y lográndose la re-expansión del tallo cerebral (Figura 5). Al defecto neurológico preoperatorio se añadió la paresia de VI nervio craneal derecho. La biopsia dio como resultado meningioma meningotelial. La recidiva tumoral tras 1 año de seguimiento fue tratada con radiocirugía 14Gy en sesión única. En sus estudios evolutivos con imagen de resonancia magnética se evidenció crecimiento tumoral a los 5 años (Figura 6). Se realizó abordaje keyhole retrosigmoideo con remoción de la lesión (Figura 7). No se añadieron nuevos daños neurológicos a los preoperatorios. El paciente evolucionó satisfactoriamente. Actualmente con Escala de Glasgow para el Coma 15 puntos, Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofsky 100 puntos y Escala de Glasgow de resultados con buena recuperación.

**Técnica quirúrgica y procedimientos**

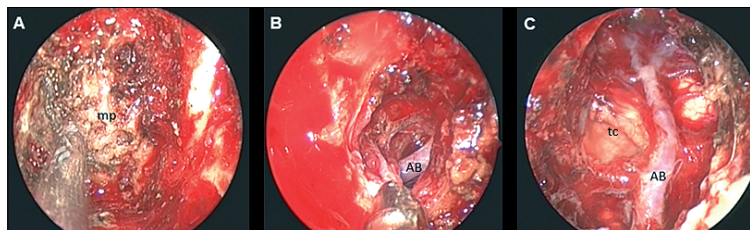
La técnica quirúrgica endonasal endoscópica para ambos enfermos fue la descrita por Kassam<sup>3,4</sup> y Cappabianca<sup>5</sup> para el Abordaje Endonasal Endoscópico Extendido a la Base del Cráneo. Se realizó un abordaje binarial con técnica a cuatro manos creando un amplio corredor quirúrgico para permitir a dos cirujanos realizar una amplia osteotomía de la base craneal. Se utilizó el abordaje endonasal endoscópico extendido en el plano coronal infrapetroso con revisión de la zona 1 (medial al ápex petroso) y zona 2 (petroclival)<sup>3,4</sup>. Se realizó un cierre a cuatro capas usando grasa intradural, fascia lata epidural, colgajo nasal de Haddad-Bassagasteguy<sup>6</sup> y compresión con balón de Foley por cinco días. Se emplearon endoscopios rígidos, de 0°, 30°, 45° y 70° (Hopkins II), de 18 cm de longitud, 4 mm de diámetro y un módulo video-endoscópico de alta definición (Karl Storz). Se realizó una Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo a las 24 horas del proceder para descartar complicaciones y precisar el grado de resección tumoral el cual fue determinado también por IRM a los 3 meses de operado el paciente.



**Figura 3.** Fotografía transoperatorio Abordaje Keyhole subtemporal. A. Se observa el tumor a través del abordaje; B. Lecho quirúrgico con ausencia de lesión.



**Figura 4.** Cortes axiales T1 y T2 (A y B), coronal FLAIR (C) y sagital T2 (D) donde se muestra meningioma petroclival. Corte sagital T1 (E), axial T2 (F), coronal T2 (G) y sagital T2 (H) tras abordaje endonasal endoscópico extendido al ápex petroso.



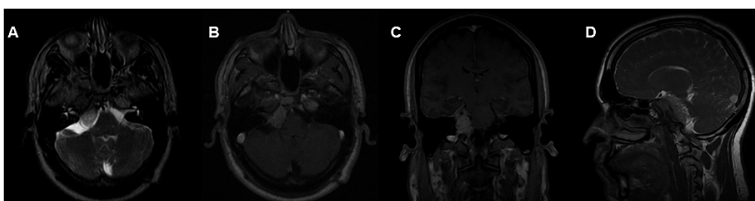
**Figura 5.** Fotografías transoperatorias del abordaje endonasal endoscópico extendido al ápex petroso. A. Lecho quirúrgico ocupado por meningioma petroclival (mp); B. Remoción del meningioma petroclival y presencia de Arteria basilar (AB) desplazada; C. Sitio quirúrgico sin lesión tumoral con Arteria basilar en sitio correcto y sin compresión de tallo (tc).

Los resultados fueron determinados mediante la Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofsky<sup>7</sup> (KPS) al ingreso y egreso y la Escala de Glasgow de Resultados<sup>8</sup> (EGR) a los 3 meses del proceder quirúrgico. El grado de resección tumoral se determinó según la Escala Modificada de Resección para Meningiomas Petroclivales<sup>9</sup>. La técnica quirúrgica de los abordajes Keyhole subtemporal y retrosigmoideo realizada para ambos pacientes fue la

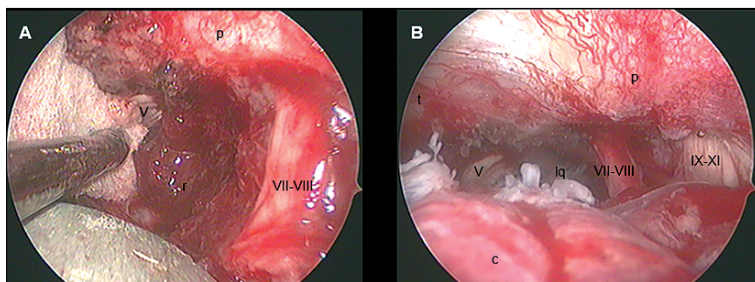
descrita por Perneczky<sup>10</sup>. A ambos pacientes se les realizó el consentimiento informado por escrito para el proceder y para formar parte de la investigación antes de ser incluidos en el estudio.

**Discusión**

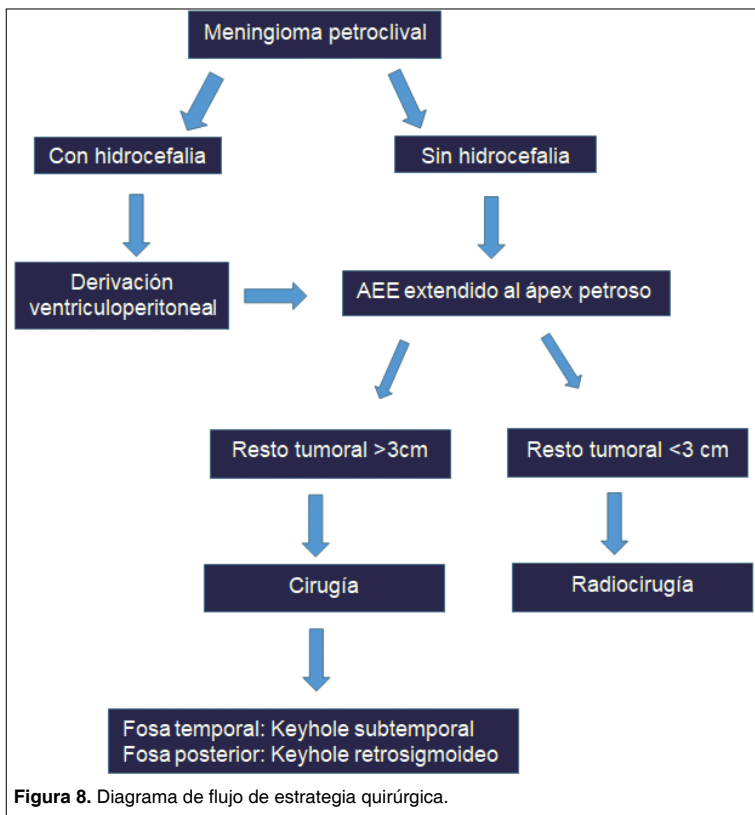
La definición de meningioma petroclival, a nuestro juicio, permanece aún



**Figura 6.** Cortes axiales T2 y T1 (Ay B), coronal T1 con gadolinio (C) y sagital T2 (D) donde se visualiza crecimiento de recidiva tumoral tras 5 años de cirugía.



**Figura 7.** Fotografías transoperatorias de abordaje keyhole retrosigmoideo. A. Se observa lecho quirúrgico con recidiva tumoral (r) de meningioma petroclival, peñasco (p), V nervio craneal (V), VII-VIII nervio craneal (VII-VIII); B. Luego de remoción tumoral, lecho quirúrgico (lq), cerebelo (c), tentorio (t), peñasco, V, VII, VIII, IX-XI (IX-XI) nervios craneales.



**Figura 8.** Diagrama de flujo de estrategia quirúrgica.

base que tengan la parte basal (implante dural) y estén localizados totalmente o en su mayoría en la región petroclival serán clasificados como tal<sup>11,12</sup>.

La mayoría de las series quirúrgicas utilizan abordajes microquirúrgicos con técnicas convencionales y de base de cráneo para acceder a estas lesiones<sup>13-15</sup>. A pesar del desarrollo creciente de los abordajes endoscópicos extendidos en el plano coronal, son escasas las publicaciones que mencionan la técnica endoscópica como una opción plausible<sup>3,4</sup>.

Los principios de la resección de los meningiomas petroclivales se basan en las técnicas que eliminen o minimicen la retracción del tallo cerebral y eliminen la injuria venosa, especialmente de la vena de Labbé<sup>17</sup>. Por cualquiera de las vías que sea abordada la lesión, la remoción quirúrgica es difícil debido a la intrincada y deformada anatomía así como por la cercanía y en no pocas ocasiones implicación de estructuras neuro-vasculares vitales; sin embargo, la extensión de la resección tumoral será proporcional a un mayor intervalo libre de la enfermedad. No obstante, hay que tener en cuenta que la intención de una resección amplia debe sopesarse con los riesgos de morbilidad asociada. Es por ello que en la actualidad se preconiza en estos pacientes el tratamiento combinado por etapas siguiendo a la cirugía la modalidad de radioterapia conformada para la lesión residual, minimizando la morbi-mortalidad quirúrgica<sup>14,18,19</sup>. (Figura 8 Diagrama de flujo de estrategia quirúrgica). Dado que la compresión o invasión del tallo cerebral ocurre en la mayoría de los pacientes y es la causa de la sintomatología y el alto riesgo quirúrgico, los autores consideran que la descompresión del tallo cerebral debe considerarse dentro de los objetivos quirúrgicos primordiales. Con el uso del abordaje endonasal endoscópico extendido al ápex petroso se logra una visión directa de las estructuras neurovasculares sin retracción cerebral logrando la descompresión del tallo cerebral de medial a lateral de forma segura. (Figuras 2 y 5).

La selección del abordaje debe ser individualizado y estar basado en criterios que incluyen la localización y extensión del tumor garantizando un abordaje directo con exposición suficiente y un ángulo de trabajo amplio. Teóricamente el abordaje ideal suministrará el mejor ángulo de exposición que garantice la

imprecisa debido a la ausencia de un concepto uniforme y límites precisos en cuanto a la región petroclival se refiere<sup>2,9,11,12</sup>. Para Quiñones-Hinojosa<sup>9</sup>

es la zona de la fosa posterior medial a la línea que conecta el poro acústico interno y el tubérculo yugular, medial al borde petroso. Los meningiomas de la

descompresión del tallo encefálico, una amplia resección tumoral con el menor riesgo quirúrgico posible.

Con el abordaje endonasal endoscópico extendido al ápex petroso se logra el abordaje al tumor a través de su base de implantación con la consecuente devascularización y disminución de sangramiento transoperatorio facilitando la excéresis tumoral y reduciendo la morbilidad por hemorragia y por lesión de nervios craneales. (Figura 5).

La completa resección es difícil en alrededor del 20-30% de los casos según la literatura revisada<sup>20-24</sup>. El porcentaje de excéresis tumoral está determinado por la exposición, la magnificación y visualización endoscópica lograda, que permite acceder a regiones difíciles. Los autores consideran que los factores relacionados con la resección subtotal son: localización profunda del tumor, crecimiento hacia el seno cavernoso y fosa temporal, adhesión al tallo cerebral o inclusión de importantes estructuras vasculares.

El uso de los abordajes tipo keyhole (subtemporal o retrosigmoideo) para el tratamiento de los restos y recidivas tumorales constituye un opción eficaz y segura teniendo en cuenta la pequeña craneotomía y la mínima retracción de estructuras neurológicas a expensa del drenaje de líquido cefalorraquídeo. Esto permite acceder a los fragmentos del tumor ocultos entre las estructuras neuro-vasculares logrando una resección tumoral amplia bajo una visualización dinámica con una excelente recuperación del enfermo y por ende un período corto de hospitalización<sup>33</sup>.

La mayoría de las series revisadas utilizan las técnicas microquirúrgicas con abordajes convencionales y de base de cráneo para abordar el tumor, así Da Li y cols<sup>13</sup>, evidenciaron resección total en 52,5% de los pacientes y otras series demuestran resección total y cerca de la misma en 43,9% y 40,9% con abordajes estándares<sup>12,26</sup>. Seifert y Nanda lograron un grado de resección total de 37% y 28% respectivamente<sup>18,28</sup>. El resto de las series muestra cifras similares<sup>15,18,28</sup>. En la serie de Tao J y colaboradores<sup>12</sup>, la resección total, subtotal e incompleta ocurrió en el 44%, 40% y 15% respectivamente.

Existe diversidad de criterios respecto a si el objetivo quirúrgico debe de ser la resección total o parcial, en dependencia del tamaño tumoral. Diversos autores consideran que aunque lo primor-

dial sea la descompresión del tallo cerebral, la remoción amplia de la lesión debe estar incluida entre los objetivos de la cirugía siempre que no provoque una elevada morbilidad al paciente<sup>12,15</sup>. En las series revisadas<sup>12,13,15,18,26,28</sup> no se tuvo en cuenta el grado de resección tumoral según la escala modificada para los meningiomas petroclivales<sup>9</sup>. La remoción del tumor en nuestro primer caso fue clasificada como IV (IV 10-50% de tumor residual, A completa expansión del tallo cerebral) y en el segundo paciente I (Total resección con coagulación dural).

Los abordajes presigmoideos, sobre todo el transpetroso combinado supra e infratentorial han sido considerados por muchos autores como la primera opción pero tiene como desventaja el largo tiempo quirúrgico, el alto riesgo de daño de lesión de nervios craneales y la fístula de líquido cefalorraquídeo.

En relación al déficit postoperatorio de nervios craneales, ambos pacientes presentaron déficit del VI nervio craneal. Los autores consideran que la lesión del mismo está asociada a su interposición en el trayecto quirúrgico y sus posibles mecanismos de injuria podrían ser secundarios a daño térmico durante la electrocoagulación cercana o por lesión mecánica durante la manipulación trans-operatoria.

Otras series muestran lesión postquirúrgica de los nervios craneales III, VI y VII<sup>15,27</sup> lo cual se encuentra en relación al hecho de que con los abordajes microquirúrgicos para acceder al tumor es necesario transgredir el plano de los nervios craneales. Los autores coinciden con el planteamiento de autores como Kassam<sup>29</sup> que plantea que la morbilidad primaria durante la remoción del tumor se debe a la manipulación de estos nervios. Con el abordaje endonasal endoscópico extendido al ápex petroso se accede al tumor de forma directa sin transgredir el plano de los nervios craneales.

Según la Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofsky<sup>7</sup> ambos pacientes presentaron mejoría en el postoperatorio. En las series revisadas esta variable no se encontró para poder establecer una comparación<sup>12-16,18,25-28</sup>. Sin embargo, es necesario tener en cuenta el porcentaje de remoción tumoral al comparar los resultados, pues este se encuentra en relación directa y proporcional con la morbilidad postoperatoria. También hay que tener en cuenta el volu-

men tumoral preoperatorio, variable que no se expone en la mayoría de las series. Yamakami<sup>15</sup> encontró una relación entre el tamaño tumoral y la morbilidad post-quirúrgica de su serie, siendo menor en lesiones pequeñas. Los autores consideran que la Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofsky<sup>7</sup> y la Escala de Glasgow de Resultados<sup>8</sup> están influenciadas por el edema de tallo, la lesión de pares craneales, la puntuación de Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofsky<sup>7</sup> preoperatorio, el tamaño tumoral y las complicaciones post operatorias.

La combinación actual de radioterapia conformada para los restos de lesión tras una remoción quirúrgica lo más amplia posible que no exceda los riesgos de daño neuro-vascular se ha convertido en una opción de tratamiento eficaz en el control de la enfermedad. Se usa además como tratamiento en pacientes asintomáticos con tamaño tumoral menor o igual a 3 cm. En la literatura revisada más del 20% de los pacientes reciben tratamiento radiante postquirúrgico como parte de un tratamiento combinado por etapas<sup>14,19,20</sup>.

Los autores consideran que el tamaño del tumor, la compresión y edema de tallo cerebral, la invasión a estructuras vecinas, el estatus clínico preoperatorio, la disfunción de nervios craneales, la Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofsky<sup>7</sup> preoperatorio, el volumen de lesión residual y la experiencia del equipo quirúrgico constituyen factores pronósticos importantes. Los resultados alcanzados con estos pacientes demuestran que la individualización del abordaje para cada paciente fue importante en la evolución.

## Conclusiones

Los meningiomas petroclivales constituyen un desafío en la actualidad. El abordaje endonasal endoscópico extendido al ápex petroso como primera opción de tratamiento permite la resección de medial a lateral del tumor, la descompresión del tallo cerebral así como de elementos neuro-vasculares con una excéresis tumoral significativa. La estrategia quirúrgica endoscópica por etapas debe ser individualizada para cada paciente.

**Recibido: 12 de diciembre de 2016**  
**Aceptado: 10 de enero de 2017**

## Referencias

1. Pieper D, Al-Mefty O. Petroclival/sphenopetroclival meningiomas, in Robertson JT, Coakham HB, Robertson JH (eds): Cranial Base Surgery. London, Churchill Livingstone, 2000, pp 449-472.
2. Al-Mefty O. Operative Atlas of Meningiomas. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1988.
3. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL (2005). Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. *NeurosurgFocus* 19(1): E4.
4. Kassam AB, Vescina AD, Carrau RL, Prevedello DM, Gardner P, Mintz AH, Snyderman CH, Rhoton AL (2008). Expanded endonasal approach: vidian canal as a landmark to the petrous internal carotid artery. *J Neurosurg* 108(1): 177-183.
5. Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, de Divitiis O, Messina A, de Divitiis E. Extended endoscopic endonasal approach to the midline skull base: the evolving role of transsphenoidal surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2008; 33: 151-199.
6. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau R, Mataza JC, Kassam A. A Novel Reconstructive Technique After Endoscopic Expanded Endonasal Approaches: Vascular Pedicle Nasoseptal Flap Laryngoscope, 2006; 116: 1882-1886.
7. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Protocolos técnicos de actuación en Neurocirugía pediátrica oncológica. Ed Ciencias Médicas 2011.
8. Jennet B, Bond M (1975). Persistent vegetative state after severe brain damage: a practical scale. *Lancet* 1: 480-484.
9. Quiñones-Hinojosa. Schmidek & Sweet operative neurosurgical techniques: indications, methods, and results. 2012.
10. Pernecky A, Reisch. Keyhole approaches in Neurosurgery. Ed 2008 chp 4, p159-177.
11. Sekhar LN, Jannetta PJ, Burkhart LE, Janosky JE (1990). Meningiomas involving the clivus: a six-year experience with 41 patients. *Neurosurgery* 27: 764-81, discussion 81.
12. Tao J, Wang Y, Qui B, Ou S, Wang Y, Wu P. Selection of surgical approaches based on semi-quantifying the skull-base invasion by petroclival meningiomas: a review of 66 cases. *Acta Neurochir* 2014; 156: 1085-1097.
13. Li D, Hao SY, Wang L, Tang J, Xiao XR. Recurrent petroclival meningiomas: clinical characteristics, management, and outcomes. *Neurosurg Rev* 2015; 38: 71-87.
14. Starke R, Kano H, Ding D, Nakaji P, Barnett GH, Mathieu D, Chiang V. Stereotactic radiosurgery of petroclival meningiomas: a multicenter study *J Neurooncol* 2014; 119: 169-176.
15. Yamakami I, Higuchi Y, Horiguchi K, Saeki N. Treatment policy for petroclival meningioma based on tumor size: aiming radical removal in small tumors for obtaining cure without morbidity. *Neurosurg Rev* 2011; 34: 327-335.
16. Ichimura S, Kawase T, Onozuka S, Yoshida K, Hira T. Four subtypes of petroclival meningiomas: differences in symptoms and operative findings using the anterior transpetrosal approach. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150: 637-645.
17. Richard Winn H. Youman Neurological Surgery, Sixth Edition ch131, p1443.
18. Seifert V. Clinical management of petroclival meningiomas and the eternal quest for preservation of quality of life Personal experiences over a period of 20 years. *Acta Neurochir* 2010; 152: 1099-1116.
19. Bunc G, Ravnik J, Ravnik M, Velnar T. Partial skull base tumour resection in combination with radiosurgery: an escape procedure or a reasonable solution of treatment? *WienKlinWochenschr* DOI 10.1007/s00508-015-0787-6.
20. Abdel Aziz KM, Sanan A, van Loveren HR, Tew JM Jr, Keller JT, Pensak ML. Petroclival meningiomas: predictive parameters for transpetrosal approaches. *Neurosurgery* 2000; 47: 139-150, discussion 50-2.
21. Bambakidis NC, Kakarla UK, Kim LJ, Nakaji P, Porter RW, Daspt CP, Spetzler RF. Evolution of surgical approaches in the treatment of petroclival meningiomas: a retrospective review. *Neurosurgery* 2008; 62: 1182-1191.
22. Diluna ML, Bulsara KR. Surgery for petroclival meningiomas: a comprehensive review of outcomes in the skull base surgery era. *Skull Base* 2010; 20: 337-342.
23. Kusumi M, Fukushima T, Mehta AI, Aliabadi H, Nonaka Y, Friedman AH, Fujii K. Tentorial detachment technique in the combined petrosal approach for petroclival meningiomas. *J Neurosurg* 2012; 116: 566-573.
24. Velho V, Agarwal V, Mally R, Palande DA. Posterior fossa meningioma "our experience" in 64 cases. *J Neurosurg* 2012; 7: 116-124.
25. Xu F, Karampelas I, Megerian C, Bambakidis N. Petroclival meningiomas: an update on surgical approaches, decision making, and treatment results. *Neurosurg Focus* 2013; 35 (6):E11.
26. Behari S, Tyagi I, Banerji D, Kumar V, Jaiswal AK. Postauricular, transpetrosal, presigmoid approach for extensive skull base tumors in the petroclival region: the successes and the travails. *Acta Neurochir* 2010; 152: 1633-1645.
27. Li D, Hao SY, Wang L, Tang J, Xiao XR. Surgical management and outcomes of petroclival meningiomas: a single-center case series of 259 patients.
28. Nanda A, Javalkar V, Banerjee AD. Petroclival meningiomas: study on outcomes, complications and recurrence rates. *Clinica larticle. J Neurosurg* 2011; 114: 1268-1277.
29. Sindou M. Practical Handbook of Neurosurgery Vol 2 p201.
30. Erkmén K, Pravdenkova S, Al-Mefty O. Surgical management of petroclival meningiomas: factors determining the choice of approach *Neurosurg Focus* 2005; 19 (2): E7.
31. Natarajan SK, Sekhar LN, Schessel D, Morita A. Petroclival meningiomas: multimodality treatment and outcomes at longterm follow-up. *Neurosurgery* 2007; 60: 965-981.
32. Bambakidis NC, Kakarla UK, Kim LJ, Nakaji P, Porter RW, Daspt CP, et al. Evolution of surgical approaches in the treatment of petroclival meningiomas: a retrospective review. *Neurosurgery* 2007; 61 (5 Suppl2): 202-211.
33. Vaz- Guimaraes F, Gardner P, Fernández Miranda JC. Fully endoscopic retrosigmoid approach for posterior petrous meningioma and trigeminal microvascular decompression. *Acta Neurochir* 2015; 157: 611-615.
34. Peng Y, Yu L, Li Y, Fan J, Qiu M, Qi S. Pure endoscopic removal of epidermoid tumors of the cerebellopontine angle. *Childs Nerv Syst* 2015; 30: 1261-1267.
35. Danesi G, Satta M, Skilbeck Ch. Retrosigmoid approach-with or without endoscopic assistance. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2013; 24: 240-244.

## Correspondencia a:

Dra. Peggys Oleydis Cruz Pérez  
pgy@ltu.sld.cu

# Complex regional pain syndrome: new concepts regarding diagnosis and treatment

Paulo Henrique Pires de Aguiar<sup>1,2,4,5</sup>, Joseph Buwembo<sup>3</sup>, Debora Sacoman<sup>1</sup>, Camila Amaral Silva<sup>1</sup>, Camila Pereira Barretto<sup>1</sup>, Iracema Estevão<sup>5</sup>, Bruno Camporeze<sup>5</sup>, Renata Simm<sup>6</sup>, Samuel Simis<sup>1</sup>, Chris Ekong<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Division of Neurology Pontifical Catholic University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

<sup>2</sup> Division of Neurooncology of Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brazil.

<sup>3</sup> Division of Neurosurgery, Regina General Hospital, Regina University, Regina, Saskatchewan, Canada.

<sup>4</sup> Department of Surgery, Post Graduation Section, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>5</sup> League of Neurosurgery, School of Medicine of Bragança, Sao Francisco University, São Paulo, Brazil.

<sup>6</sup> Department of Neurology Santa Paula Hospital, Sao Paulo, Brazil.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 59-68, 2017*

## Resumen

**Antecedentes:** Los autores presentan una revisión crítica sobre el cuadro clínico, el diagnóstico, clasificación y tratamiento del síndrome de dolor regional complejo, discutiendo todos los métodos de tratamiento y haciendo hincapié en que la rehabilitación debe ser empleada con el fin de obtener un mejor resultado. Aspecto psicológico debe ser discutido en el tratamiento y también se anima equipo multidisciplinario para participar en él.

**Palabras clave:** El síndrome de dolor regional complejo, dolor, causalgia, atrofia de Sudeck.

## Abstract

**Background:** The authors presented a critical review about the clinical picture, diagnosis, classification and treatment of complex regional pain syndrome, discussing all methods of treatment and emphasizing that the rehabilitation must be employed in order to obtain a better result. Psychological aspect must be involved in the treatment and also multidisciplinary team is encouraged to take part on it.

**Key words:** Complex regional pain syndrome, pain, causalgia, Sudeck atrophy.

## Introduction

The complex regional pain syndrome is an uncommon form of chronic pain that usually affects an arm or a leg, after any injury or trauma. Complex regional pain syndrome typically develops after an injury, but are also possible as cause after surgery, stroke or heart attack, but the pain is out of proportion to the severity of the initial injury. CRPS describes a diversity of painful conditions following trauma, coupled

with abnormal regulation of blood flow and sweating, trophic changes, and edema of skin<sup>22,49</sup>.

Alternative names for CRPS in the literature include reflex sympathetic dystrophy (RSD), algodystrophy, causalgia, Sudeck atrophy, transient osteoporosis, and acute atrophy of bone<sup>55</sup>. In 1995, a consensus conference grouped these disorders under a single heading of CRPS.

The excruciating pain and diverse autonomic dysfunctions in CRPS are dispro-

portionate to any inciting and recovering event. CRPS type I is formerly identified as "reflex sympathetic dystrophy"<sup>22,49</sup>.

The cause of complex regional pain syndrome isn't clearly understood. Treatment for complex regional pain syndrome is most effective when started early. In such cases, improvement and even remission are possible<sup>54</sup>.

The importance of this topic is beyond any doubt the classification and the treatment, reason of debates in the literature.

Literature review

Signs and symptoms

Signs and symptoms of complex regional pain syndrome may include: continuous burning or throbbing pain, usually in your arm, leg, hand or foot, sensitivity to touch or cold, swelling of the painful area, changes in skin temperature - at times your skin may be sweaty; at other times it may be cold, changes in skin color, which can range from white and mottled to red or blue, changes in skin texture, which may become tender, thin or shiny in the affected area, changes in hair and nail growth, joint stiffness, swelling and damage, muscle spasms, weakness and loss (atrophy), and decreased ability to move the affected body part.

Symptoms may change over time and vary from person to person. Most commonly, pain, swelling, redness, noticeable changes in temperature and hypersensitivity (particularly to cold and touch) occur first.

Over time, the affected limb can become cold and pale and undergo skin and nail changes as well as muscle spasms and tightening. Once these changes occur, the condition is often irreversible.

Complex regional pain syndrome occasionally may spread from its source to elsewhere in your body, such as the opposite limb. The pain may be worsened by emotional stress.

There is compelling evidence that patients with CRPS may develop movement disorders (MDs) including loss of voluntary control, bradykinesia, dystonia, myoclonus, and tremor.

These MDs may occur early in the disease course and occasionally precede the onset of the more typical features of CRPS<sup>2,3,5,50</sup>.

Findings from different studies indicate that 9-49% of the CRPS patients may develop MDs<sup>2,3,5,19,50</sup>. The prevalence of MDs increases as the disease duration lengthens<sup>63,65</sup>.

Many cases of complex regional pain syndrome occur after a forceful trauma to an arm or a leg, such as a crush injury, fracture or amputation. Other major and minor traumas - such as surgery, heart attacks, infections and even sprained ankles - also can lead to complex regional pain syndrome. Emotional stress may be a precipitating factor, as well.

It's not well-understood why these in-

juries can trigger complex regional pain syndrome, but it may be due to a dysfunctional interaction between your central and peripheral nervous systems and inappropriate inflammatory responses<sup>49</sup>. (Figure 1a, 1b, Figure 2). If complex regional pain syndrome isn't diagnosed and treated early, the disease may progress to more disabling signs and symptoms. These may include:

- **Tissue wasting (atrophy).** If you avoid moving an arm or a leg because of pain or if you have trouble moving a limb because of stiffness, your skin, bones and muscles may begin to deteriorate and weaken.
- **Muscle tightening (contracture).** You also may experience tightening of your muscles. This may lead to a condition in which your hand and fingers or your foot and toes contract into a fixed position.

A set of research criteria derived from the results of the previously mentioned factor analysis and external validation, later corroborated in a revalidation study, was developed in order to provide such a test [Harden, bruel, harden]. These adapted criteria grouped all CRPS traits into one of the four statistically derived factors described earlier (pain/ sensation, vasomotor, sudomotor/edema, motor/trophic Table 1; In light of evidence from the Galer et al. [Galer, and Harden et al. and Bruhl et al. studies<sup>7,17,18,19</sup>], which demonstrated that objective signs on examination and patient-reported symptoms both provide valuable but nonidentical data, the adapted research criteria required the incidence of signs and symptoms of CRPS for diagnosis.

Physiopathology

The traditional specificity theory of pain perception holds that pain may involve a direct transmission system from somatic receptors to the brain<sup>37</sup>.

Patients with chronic pain conditions such as complex regional pain syndrome or fibromyalgia typically describe a diverse range of somatosensory changes, with cortical and thalamic involvement<sup>35</sup>. The amount of pain perceived, moreover, is thought as consequence of direct injury as well as proportional to the extent of injury, however we mean currently that the pain is regulated by more complex mechanisms.

Clinical and experimental evidence shows that noxious stimuli may sensitize



Figure 1a. Secondary infection to Streptococcus causing CRPS.



Figure 1b. Secondary infection with extensive progression and CRPS

central neural structures involved in pain perception.

We can emphasize that important clinical examples of these effects shall include amputees with pains in a phantom limb that are similar or identical to those felt in the limb before it was amputated, and



**Figure 2.** Classic complex regional pain syndrome showing clearly the difference of color between the affected limb and the normal.

patients after surgery who have benefited from preemptive analgesia which blocks the surgery-induced afferent barrage and/or its central consequences<sup>37</sup>. There is enough experimental evidences of these changes. It is illustrated by the development of sensitization, wind-up, or expansion of receptive fields of CNS neurons, as well as by the enhancement of flexion reflexes and the persistence of pain or hyperalgesia after inputs from injured tissues are blocked<sup>37</sup>. It seems to be evidente and salient from the material presented that the perception of pain does not simply involve a moment-to-moment analysis of afferent noxious input, but rather involves a dynamic process that is influenced by the effects of past experiences<sup>37</sup>. Sensory stimuli act on neural systems that have been modified by past inputs, and the behavioral output is significantly influenced by the "memory" of these prior events<sup>37</sup>.

An increased understanding of the central changes induced by peripheral injury or noxious stimulation should lead to new and improved clinical treatment for the relief and prevention of pathological pain.

Compelling evidence suggests that in CRPS, different mechanisms may play a role.

Similarities between the classical symptoms of inflammation and the clinical features of CRPS have led several investigators to suggest that inflammation must play an important role in the syndrome<sup>41,55,60,61</sup>.

Tissue injury stimulates C and Ad-fibers of sensory nerves, which causes the

**Table 1.**

**Original International Association for the Study of Pain (Orlando) diagnostic criteria for complex regional pain syndrome**

1) The presence of an initiating noxious event or a cause of immobilization
2) Continuing pain, allodynia, or hyperalgesia with which the pain is disproportionate to any inciting event
3) Evidence at some time of edema, changes in skin blood flow, or abnormal sudomotor activity in the region of pain
4) This diagnosis is excluded by the existence of conditions that would otherwise account for the degree of pain and dysfunction

release of the inflammatory neuropeptides substance P and Calcitonin-gene-related-peptide from the afferent nerve endings<sup>6</sup>.

These neuropeptides may induce local vasodilatation and increased capillary permeability causing edema and an increase of skin blood flow, a process known as neuro-genic inflammation<sup>6,20</sup>. Indeed, several studies confirmed that this mechanism is involved in the perturbed regulation of inflammation in CRPS<sup>3,4</sup>.

Because neurogenic inflammation is initiated by sensory nerves, it remained unclear how MDs may evolve in CRPS. However, nociceptive neurons in the dorsal horns of the spinal cord may become sensitized (central sensitization) by peripheral tissue or nerve injury<sup>70,71</sup>. In central sensitization, there is an increased sensitivity of spinal neurons, despite a lack of change of afferent input. As a result, pain becomes chronic and non-noxious stimuli become painful<sup>70,71</sup>. On a molecular level, central sensitization is associated with changes in the release of neuropeptides, neurotransmitters, and aspartate receptors in particular<sup>70,71</sup>. It seems unlikely that central sensitization only involves pathways that deal with the perception of pain and not those that mediate a response to pain. Indeed, two lines of research now show that central sensitization may influence spinal motor circuitry. First, findings from a recent study suggest that the induction of central sensitization causes a spinal learning deficit with respect to simple motor responses to shock<sup>13</sup>.

Second, cutaneous afferents which mediate neurogenic inflammation are also linked to spinal interneuronal circuits that mediate nociceptive withdrawal reflexes (NWR)<sup>14</sup>.

Animal models of neurogenic inflammation have shown that SP released at the

dorsal horn of the spinal cord, enhances NWRs<sup>42,70</sup>.

In withdrawal reflexes, flexor muscles play a prominent role, and interestingly, in dystonia of CRPS there is a conspicuous involvement of flexor postures, which may hint towards the involvement of spinal motor programs that mediate NWRs<sup>63</sup>.

Neurophysiological studies have shown that central disinhibition is a key characteristic of central nervous system involvement in CRPS patients with and without dystonia<sup>12,27,28,29,34,51</sup>.

Both SP-sensitized NWRs in animal models and dystonia in CRPS patients respond to baclofen, a gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor agonist which enhances spinal GABA-ergic inhibition on neurons of the spinal cord<sup>45,63</sup>. Collectively, findings from different sources of research suggest that peripheral tissue or nerve injury may induce central sensitization, which is associated with spinal changes that may contribute to the development of MDs.

In CRPS, there is a conspicuous tendency for dystonia to spread to other extremities. In two studies, 37 and 67% of the CRPS patients had two or more extremities affected by dystonia<sup>48,61</sup>.

Recent studies of neuropathic pain, in both animals and patients, have established a direct relationship between abnormal thalamic rhythmicity related to Thalamo-cortical Dysrhythmia (TCD) and the occurrence of central pain. Here, this relationship has been examined using magneto-encephalographic (MEG) imaging in CRPS Type I, characterized by the absence of nerve lesions<sup>67</sup>.

The localization of such abnormal activity, implemented using independent component analysis (ICA) of the sensor data, showed delta and/or theta range activity localized to the somatosensory cortex corresponding to the pain localization,

and to orbitofrontal-temporal cortices related to the affective pain perception. Indeed, CRPS Type I patients presented abnormal brain activity typical of TCD, which has both diagnostic value indicating a central origin for this ailment and a potential treatment interest involving pharmacological and electrical stimulation therapies<sup>67</sup>.

Studies through evoked potential and magnetic transcranial stimulation shows that the presence of pain and other CRPS symptoms may induce lasting changes in motor cortical plasticity, as it also does in the sensory cortex<sup>28</sup>.

Krause et al, 2006<sup>b29</sup> demonstrated that the comparison between a group of patients with short- and long-term (chronic) duration of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) motor cortical and a control normal group, using a transcranial magnetic stimulation (TMS) mapping method showed an asymmetry which was absent in healthy subjects. Such motor cortical representation asymmetry can be considered an effect of altered sensorimotor cortical representation<sup>29</sup>. We mean that other point must be considered as the increased use of the unaffected hand and the presence of pain as cortical influencing variables. The pathophysiology remains still controversial and speculative.

Studies with transcranial electrostimulation and electronuromyography suggest that the disease mechanisms of CRPS1 do not typically affect the direct neural circuit between sensory and motor cortex and that normal sensorimotor interaction is occurring via this route<sup>59</sup>.

**Classification**

In some people, signs and symptoms of complex regional pain syndrome go away on their own. In others, signs and symptoms may persist for months to years. Treatment is likely to be most effective when started early in the course of the illness.

Complex regional pain syndrome occurs in two types, with similar signs and symptoms, but different causes<sup>8,47</sup>:

- **Type 1.** Also known as reflex sympathetic dystrophy syndrome, this type occurs after an illness or injury that didn't directly damage the nerves in your affected limb. About 90 percent of people with complex regional pain syndrome have type 1.

- **Type 2.** Once referred to as causalgia, this type follows a distinct nerve injury.

We can exemplify stating that coronary catheterization using a transradial approach has become a common procedure, as the risks of local complications are low and this procedure affords relatively expeditious postprocedural patient mobilization. Access site complications-such as radial artery spasm, hematoma, and compartment syndrome-have been reported in the literature; however, cases of complex regional pain syndrome (CRPS) of the hand related to the procedure are extremely rare<sup>8,47</sup>.

**Diagnosis**

Diagnosis of complex regional pain syndrome is based on a physical exam and your medical history (Table 1 and Table 2). There's no single test that can definitively diagnose complex regional pain syndrome, but the following procedures may provide important clues:

- **Bone scan.** This procedure may help detect bone changes. A radioactive substance injected into one of your veins permits viewing of your bones with a special camera.
- **Sympathetic nervous system tests.** These tests look for disturbances in your sympathetic nervous system. For example, thermography measures the skin temperature

and blood flow of your affected and unaffected limbs.

Other tests can measure the amount of sweat on both limbs. Dissimilar results can indicate complex regional pain syndrome.

- **X-rays.** Loss of minerals from your bones may show up on an X-ray in later stages of the disease.
- **Magnetic resonance imaging (MRI).** Images captured by an MRI device may show a number of tissue changes.
- **fMRI, LEP, PET CT.** The study of pain integration, in vivo, within the human brain has been extremely improved by the functional neuroimaging techniques available for about 10 years. Positron Emission Tomography (PET), as well as complemented by laser evoked potentials (LEP) and beyond any doubt functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) can now a days produce maps of physiological or neuropathic pain-related brain activity [Laurent]. Several studies using PET demonstrated pain-related activations in thalamus, insula/SII, anterior cingulate and posterior parietal cortices. Activity in right pre-frontal and posterior parietal cortices, anterior cingulate and thalami can be modulated by attention (hypnosis, chronic pain, diversion, selective attention to pain) and probably subserve attentional processes rather than pain analysis. As far as we know responses in

<b>Table 2.</b> <b>Clinical diagnostic criteria for complex regional pain syndrome</b>
1) Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event
2) Must report at least one symptom in three of the four following categories Sensory: Reports of hyperalgesia and/or allodynia Vasomotor: Reports of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or skin color asymmetry Sudomotor/Edema: Reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry Motor/Trophic: Reports of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
3) Must display at least one sign* at time of evaluation in two or more of the following categories Sensory: Evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch and/or deep somatic pressure and/or joint movement) Vasomotor: Evidence of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or asymmetry Sudomotor/Edema: Evidence of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry Motor/Trophic: Evidence of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
4) There is no other diagnostic



insula/SII cortex probably subserve discriminative aspects of pain perception while SI cortex is particularly involved in particular aspects of pain discrimination (movement, contact.) In patients, neuropathic pain, angina and atypical facial pain result in PET abnormalities whose significance remain obscure but which are localized in thalamus and anterior cingulate cortices suggesting their distribution is not random while discriminative responses remain detectable in insula/SII<sup>31</sup>.

Functional activation of brain regions are thought to be reflected by increases in the regional cerebral blood flow (rCBF) in PET studies, and in the blood oxygen level dependent (BOLD) signal in fMRI. rCBF increases to noxious stimuli are almost constantly observed in second somatic (SII) and insular regions, and in the anterior cingulate cortex (ACC)<sup>43</sup>. Generally speaking, abnormal pain evoked by innocuous stimuli (allodynia) has been associated with amplification of the thalamic, insular and SII responses, concomitant to a paradoxical CBF decrease in ACC<sup>43</sup>. Imaging studies of allodynia should be encouraged in order to understand central reorganisations leading to abnormal cortical pain processing. A number of brain areas activated by acute pain, particularly the thalamus and anterior cingulate, also show increases in rCBF during analgesic procedures<sup>43</sup>. Drugs or stimulation induced analgesia are associated with normalization of basal thalamic abnormalities associated with many chronic pains. We mean that is necessary to investigate the significance of these responses, their neuro-chemical correlates (PET), their time course, the individual strategies by which they have been generated by correlating PET data with LEP and fMRI results, are the challenges that remain to be addressed in the next few years by physicians and researchers<sup>31</sup>. Electromyography may show any abnormalities in CRPS regarding nerve conduction, however thermography of the forearm showed temperature discrepancy between both forearms, which confirmed the diagnosis of CRPS<sup>24</sup>.

### Treatment approach

Prompt diagnosis and early treatment is required to avoid secondary physi-

cal problems associated with disuse of the affected limb and the psychological consequences of living with undiagnosed chronic pain<sup>20,68</sup>.

Many current rationales in treatment of CRPS (such as topical agents, antiepileptic drugs, tricyclic antidepressants, and opioids) are mainly dependent on efficacy originate in other common conditions of neuropathic pain<sup>22</sup>.

An interdisciplinary setting with comprehensive approach (pharmacologic, interventional, and psychological in conjunction with rehabilitation pathway) has been proposed as protocol in the practical management of CRPS<sup>22,23</sup>.

Improvement and even remission of complex regional pain syndrome is possible if treatment begins within a few months of your first symptoms. Often, a combination of various therapies is necessary. One specialist physician will tailor the patient's treatment based on his specific case. Treatment options include:

We shall emphasize that patient has to look for:

- Early referral to physiotherapy and encouraging gentle movement as early as possible, may potentially prevent progression of symptoms<sup>40</sup>.
- Except in mild cases, patients with CRPS are generally best managed in specialist pain management or rehabilitation programmes.
- An integrated interdisciplinary treatment approach is required, including the four 'pillars of intervention'.

### Medications

We can use various medications to treat the symptoms of complex regional pain syndrome:

- **Pain relievers.** Over-the-counter (OTC) pain relievers - such as aspirin, ibuprofen (Advil, Motrin IB, others) and naproxen (Aleve) - may ease pain and inflammation. Stronger pain relievers must be prescribed if OTC ones aren't helpful. Opioid medications may be an option. Taken in appropriate doses, they may provide acceptable control of pain.
- **Antidepressants and anticonvulsants.** Sometimes antidepressants, such as amitriptyline, and anticonvulsants, such as gabapentin (Gralise, Neurontin), are used to treat pain that originates from

a damaged nerve (neuropathic pain)<sup>23</sup>.

- **Corticosteroids.** Steroid medications, such as prednisone, may reduce inflammation and improve mobility in the affected limb.
- **Bone-loss medications.** Your doctor may suggest medications to prevent or stall bone loss, such as alendronate (Fosamax) and calcitonin (Miacalcin).
- **Sympathetic nerve-blocking medication.** The sympathetic block is widely used for treating neuropathic pain such as complex regional pain syndrome (CRPS). However, single sympathetic block often provides only short-term effect<sup>26</sup>. Injection of an anesthetic to block pain fibers in your affected nerves may relieve pain in some people. There remains a scarcity of published evidence and a lack of high quality evidence to support or refute the use of local anaesthetic sympathetic blockade (LASB) for CRPS. From the existing evidence, it is not possible to draw firm conclusions regarding the efficacy or safety of this intervention, but the limited data available do not suggest that LASB is effective for reducing pain in CRPS<sup>39,66</sup>. Kim et al 2016, believe that a continuous sympathetic block is a considerable option before performing neurolysis or radiofrequency rhizotomy and even after spinal cord stimulation (SCS) implantation<sup>26,66</sup>. In face of CRPS of upper limb for instance, we shall instigate immediate treatment and supports the notion that stellate ganglion blockade is preferable to upper limb intravenous regional anaesthetic block for refractory index finger pain, or hand associated<sup>21</sup>.
- **Intravenous ketamine.** Studies show that low doses of intravenous ketamine, a strong anesthetic, may substantially alleviate pain. However, despite pain relief, there was no improvement in function.

### Therapies

- **Applying heat and cold.** Applying cold may relieve swelling and sweating. If the affected area is cool, applying heat may offer relief in 4 to six weeks. The combination of all local therapies seems to be useful in sciatic causalgia after ac-

- etabular fracture<sup>56</sup>.
- **Topical analgesics.** Various topical treatments are available that may reduce hypersensitivity, such as capsaicin cream (Capsin, Capsagel, Zostrix) or lidocaine patches (Lidoderm, others).
- **Physical therapy.** Gentle, guided exercising of the affected limbs may help decrease pain and improve range of motion and strength. The earlier the disease is diagnosed, the more effective exercises may be.
- **Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS).** Chronic pain is sometimes eased by applying electrical impulses to nerve endings. Electrical stimulation applied directly to a single peripheral nerve can provide sufficient relief of pain, improve patient outlook, improve lasting sleep, release the individual from addictive narcotic pain medication, and restore a psychological sense of well-being<sup>9</sup>. Clinical, intractable pain in the upper extremity that often resulted from neuroma, direct injury to a peripheral nerve, or repetitive operative insults to a peripheral nerve that has compressive neuropathy is currently treated by direct stimulation of the nerve<sup>9</sup>.
- **Biofeedback.** In some cases, learning biofeedback techniques may help. In biofeedback, to learn to become more aware of your body so that it is possible to make the patient relax his body and relieve pain.
- **Epidural Catheter with anesthetic agents for upper and inferior limb pain** - placed an epidural catheter and 2 infraclavicular catheters under general anesthesia and ran continuous infusions of local anesthetic and morphin the epidural catheter (ropivacaine 0.1% and preservative-free morphine [20 µg/mL] at 8 mL/h) and ropivacaine 0.1% 6 mL/h in each infraclavicular catheter<sup>10</sup>.
- **Spinal cord stimulation.** It is inserted electrodes along the spinal cord. A small electrical current delivered to the spinal cord results in pain relief<sup>26,69</sup>. Effective pain relief was obtained in 60 to 80% of patients with FBSS and CRPS Type I. Furthermore, these patients had significant improvements in quality of life (QOL) and a significantly greater chance of returning to work than patients who did not undergo

SCS<sup>32</sup>. The use of SCS in patients with inoperable angina (that is, refractory angina pectoris) resulted in significant decreases in chest pain and hospital admissions as well as increased exercise duration, with less morbidity than with open procedures that were performed for pain control only. Patients with inoperable PVD also demonstrated significant improvements in pain relief, QOL, and limb mobility<sup>32</sup>. The evidence suggested that spinal cord stimulation SCS was effective in reducing the chronic neuropathic pain of (failed) Back Pain Surgery Syndrome FBSS and CRPS type I and II<sup>69</sup>. For ischaemic pain, there may need to be selection criteria developed for critical limb ischemia (CLI), and SCS may have clinical benefit for refractory angina short-term. Further trials of other types of neuropathic pain or subgroups of ischaemic pain, may be useful<sup>52</sup>. For neuropathic pain for several etiologies in upper and lower limb, even caused by infectious diseases as Lyme, the SCS may be an ideal indication<sup>36</sup>. Preoperative evoked potential (sensitive motor) SSEPs provide an objective prediction of patient outcome after SCS. Sindou et al, 2003 suggest that if a patient's central conduction time - CCT is abolished or significantly altered, the patient should not undergo SCS<sup>53</sup>. Brush-evoked allodynia may be a significant negative prognostic factor of SCS treatment outcome after 1 year in chronic CRPS-1<sup>62</sup>. In one third of CRPS-1 patients, SCS treatment fails to give significant pain relief and 32-38% of treated patients experience complications<sup>64</sup>. A high level of pain catastrophizing in patients with CRPS-I is not a contraindication for SCS treatment<sup>30</sup>. An economic interesting analysis of costs based on the randomised controlled trial showed a lifetime cost saving of approximately 58,470 (60,800 US dollars) with SCS plus physical therapy compared with physical therapy alone. The mean cost per quality-adjusted life-year at 12-month follow-up was 22,580 (23,480 US dollars) [Taylor]. SCS appears to be an effective therapy in the management of patients with CRPS type I (Level A evidence) and



**Figure 3.** Electrode used for spinal cord stimulation also may be used direct in nerves with lower voltage, tripolar 5-6-5 (Meditronic, USA). The Lamitrode from-Saint JUDGE, Abbott, USA and Resume, Meditronic, USA are used for this purpose.

type II (Level D evidence). Moreover, there is evidence to demonstrate that SCS is a cost-effective treatment for CRPS type I<sup>58</sup>. The Figure 3 shows the types of electrodes usually used for SCS.

- **Peripheral nerve direct stimulation.** Temporary implant of the StimRouter device resulted in both pain reduction and reduced use of oral opioid pain medication during the 5-day stimulation period. The results suggest that permanent implant of the StimRouter System may be safe and effective for treating chronic peripheral neuropathic pain<sup>11</sup>. In University of Regina, Canada, few devices were implanted direct in the Sciatic nerve rami of L4 and S2, with good results using low voltage [Unpublished data]. His stimulation parameters were less than 1 mampere, < 1 volt, pulse width between 30-60 mSec and frequency of 60 and 120 HZ. [Figures 4a, 4b, 4c].
- **Intrathecal clonidine and/or opioid.** Intrathecal clonidine was of limited utility for most patients. It may be of benefit for subset(s) of patients, but in the literature, the duration of relief is typically < 18 months. Hydromorphone and morphine also can be used with better results<sup>1</sup>. It can be used through catheter or pump. The use of long-term intrathecal drug delivery for the treatment of intractable pain or intolerable medication adverse effects has expanded to include the

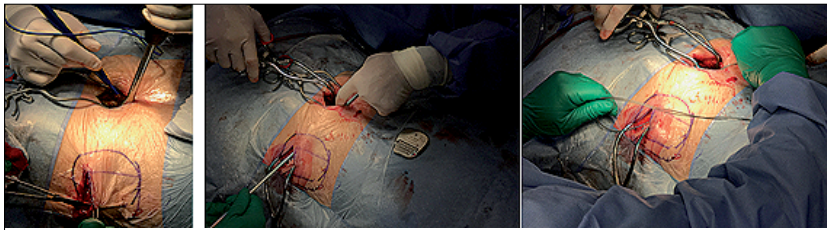


Figure 4a. Surgical view approaching spinal cord for implation of electrode.

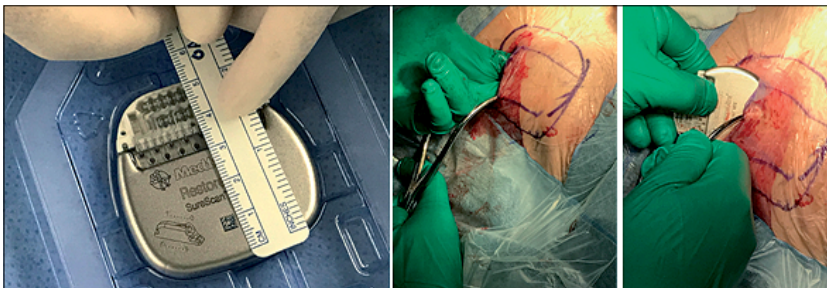


Figure 4 b. Measurement of the size of generator (battery- Restore, Surescan, Medtronic, USA)), dissection of a small pierce for implation of generator, inserption of the genetrator in the hypodermic cavity.

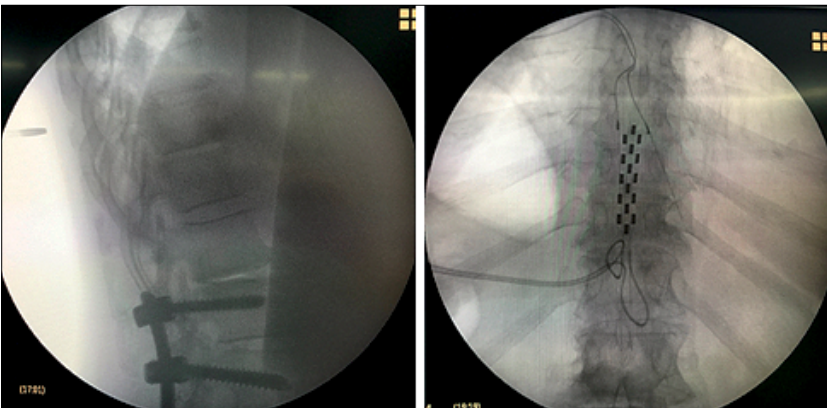


Figure 4c. Pre-operative XR showing the screws of arthrodesis in a female patient with CRPS in inferior limbs, and XR showing the extension as well as the electrode implanted in thoracic spine.

treatment of patients with chronic or cancer-related pain. Important considerations for the use of intrathecal drug therapy include the appropriate selection of patients, delivery systems, and medications, as well as potential complications of therapy as infection, lesion of nerve roots and quality-assurance measures necessary to ensure patient safety<sup>15,57</sup>. We prefer use the intrathecal drugs when the spinal cord and direct nerve stimulation fail, because we mean that the results of neuromodulation after the chronic use of opi-

oid will reduce the efficacy of neuromodulation methods, because the patient will become dependent on such drugs, even with the stimulation relieving the pain. However, we prefer central neurostimulation after such intrathecal devices delivering opioids.

- **Motor cortex stimulation.** The effects of spinal cord stimulation (SCS), deep brain stimulation (DBS) of the thalamic nucleus ventralis caudalis (VC) and motor cortex stimulation (MCS) are indicated patients with phantom limb pain and

CRPS type II<sup>25</sup>. The effects of MSC is still controversial, but seems to be superior when compared with DBS results [Katayama]. For deafferentation pain the MCS may be useful showing relief of pain when it is indicated<sup>46</sup>.

- **Dual stimulation with spinal cord stimulation and motor cortex stimulation.** Eventually may be used in refractory cases in CRPS type II, but is an exceptional indication for treatment<sup>33</sup>.
- **Deep Brain Stimulation.** Electrical intracerebral stimulation (also referred to as deep brain stimulation [DBS]) is a tool for the treatment of chronic pain states that do not respond to less invasive or conservative treatment options. Careful patient selection, accurate target localization, and identification with intraoperative neurophysiological techniques and blinded test evaluation are the key requirements for success and good long-term results. Electrodes were implanted in the somatosensory thalamus and the periventricular gray region. The best long-term results were attained in patients with chronic low-back and leg pain, for example, in so-called failed-back surgery syndrome. Patients with neuropathic pain of peripheral origin (such as complex regional pain syndrome Type II) also responded well to DBS. Disappointing results were documented in patients with central pain syndromes, such as pain due to spinal cord injury and poststroke pain<sup>44</sup>.

Mirone et al, 2008<sup>36</sup> report on the use and follow-up of direct peripheral nerve stimulation of the median nerve for the treatment of iatrogenic complex regional pain syndrome (CRPS) in 56-year-old woman presented with CRPS type II in the right forearm and hand, which had started after multiple carpal tunnel surgeries and had lasted for 2 years. They observed that the visual analogue scale (VAS) score was 8-10 out of 10 and after a successful 15-day trial of median nerve peripheral nerve stimulation via a quadripolar lead in the right carpal tunnel space, they inserted an implantable pulse generator in the right infraclavicular space. The authors conclude that VAS score decreased to 1-2 out of 10 and the patient regained the ability to

sleep. The interesting about their reports is that after 36 months of follow-up, the patient was still experiencing good pain relief without other treatment. They also conclude that peripheral nerve stimulation is easy to use in pain management and could offer a valid treatment option for iatrogenic CRPS type II<sup>38</sup>.

Recurrences of complex regional pain syndrome do occur, sometimes due to a trigger such as exposure to cold or an intense emotional stressor. Recurrences may be treated with small doses of antidepressant or other medication. Living with a chronic, painful condition can be challenging, especially when - as is often the case with complex regional pain syndrome - your friends and family don't believe you could be feeling as much pain as you describe. Share information from reliable sources about complex regional pain syndrome with those close to you to help them understand what you're experiencing. Take care of physical and mental health patients by following these suggestions:

- Maintain normal daily activities as best you can.
- Pace yourself and be sure to get the rest that you need.
- Stay connected with friends and family.
- Continue to pursue hobbies that you enjoy and are able to do.

If complex regional pain syndrome makes it difficult for you to do things you enjoy, ask your doctor about ways to get around the obstacles.

The patients have to Keep in mind that their physical health can directly be affected their mental health. Denial, anger and frustration are common with chronic illnesses. It is critical to continue physical therapy and psychological support after discharge from the hospital<sup>10</sup>.

At times, they may need more tools to deal with their emotions. A therapist, behavioral psychologist or other professional may be able to help them put things in perspective. The psychologist also may be able to teach them coping skills, such as relaxation or meditation techniques.

Sometimes joining a support group, where they can share experiences and feelings with other people, is a good approach.

The following measures may help the patients reduce the risk of developing complex regional pain syndrome:

- **Taking vitamin C after a wrist fracture.** Studies have shown that people who took a daily minimum dose of 500 milligrams (mg) of vitamin C after a wrist fracture had a lower risk of complex regional pain syndrome compared with those who didn't take vitamin C.

- **Early mobilization after a stroke.** Some research suggests that people who get out of bed and walk around soon after a stroke (early mobilization) lower their risk of complex regional pain syndrome.

There are no randomized controlled studies of physical therapy, occupational therapy, or oral pharmacotherapy in treatment of MDs in CRPS<sup>16</sup>. Splints or plaster casts are often ineffective or may even worsen the dystonic postures of CRPS<sup>16</sup>. Benzodiazepines and high doses of baclofen may be beneficial in the treatment of dystonia and spasms in patients with CRPS but the extent of improvement is rarely described. Also, no controlled studies exist on the use of botulin toxin in dystonia in CRPS-I patients [Gerztein]. One study reported on the beneficial effects of intrathecal baclofen therapy in a small number of patients with CRPS-I and dystonia [van Hilten]. However, given the complexity of this treatment, it should only be considered for patients with CRPS-I if dystonia is a major problem and conventional therapy has proven ineffective<sup>16</sup>.

**Recibido: 06 de octubre de 2016**  
**Aceptado: 05 de noviembre de 2016**

## References

1. Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Jul;26(1): 668-677.
2. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 262-269.
3. Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 26: 2179-2184.
4. Blair SJ, Chinthagada M, Hoppenstehdt D, Kijowski R, Fareed J. Role of neuropeptides in pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy. *Acta Orthop Belg* 1998; 64: 448-451.
5. Blumberg H, Jänig W. Clinical manifestations of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In: Wall P, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*, 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1993: 685-698.
6. Brain SD, Moore PK, eds. *Pain and Neurogenic Inflammation*. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag; 1999.
7. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain*. *Pain* 1999; 81: 147-154.
8. Cho EJ, Yang JH, Song YB. Type II complex regional pain syndrome of the hand resulting from repeated arterial punctures during transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Oct 1;82(4): E465-8. doi: 10.1002/ccd.24853.
9. Cooney WP. Electrical stimulation and the treatment of complex regional pain syndromes of the upper extremity. *Hand Clin*. 1997; 13(3): 519-526.
10. Cucchiari G, Craig K, Marks K, Middleton M. Diffuse complex regional pain syndrome in an adolescent: a novel treatment approach. *Clin J Pain*. 2013 Dec; 29(12): e42-5.
11. Deer TR, Levy RM, Rosenfeld EL. Prospective clinical study of a new implantable peripheral nerve stimulation device to treat chronic pain. *Clin J Pain*. 2010 Jun; 26(5): 359-372.
12. Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, et al. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS:

- A psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain* 2005; 113: 99-105.
13. Ferguson AR, Crown ED, Grau JW. Nociceptive plasticity inhibits adaptive learning in the spinal cord. *Neuroscience* 2006; 141(1): 421-431.
  14. Floeter MK, Gerloff C, Kouri J, Hallett M. Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity. *Muscle Nerve* 1998; 21: 591-598.
  15. Ghafoor VL, Epshteyn M, Carlson GH, Terhaar DM, Charry O, Phelps PK. Intrathecal drug therapy for long-term pain management. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Dec 1; 64(23): 2447-2461.
  16. Geertzen JHB, Pérez RSGM, Dijkstra PU, Kemper MA, Rosenbrand CJGM. Evidence Based Guidelines for Complex Regional Pain. 2006. Available at: <http://pdver.atcomputing.nl/english.html>
  17. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, et al. Complex regional pain syndrome: Are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83: 211-219.
  18. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, et al. Complex regional pain syndrome: Are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83: 211-9. 22.
  19. Harden RN, Bruehl S, Pérez RS, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for complex regional pain syndrome. *Pain* 2010; 150: 268-274.
  20. Harden RN, Swan M, King A, et al. Treatment of complex regional pain syndrome: functional restoration. *Clin J Pain* 2006; 22: 420-424.
  21. Hey M, Wilson I, Johnson MI. Stellate ganglion blockade (SGB) for refractory index finger pain - a case report. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011 May; 54(3):181-8. doi: 10.1016/j.
  22. Hsu ES. Practical management of complex regional pain syndrome. *Am J Ther.* 2009; 16(2): 147-154.
  23. Jakubowicz B, Aner M. Complex regional pain syndrome/reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010 Jun; 24(2): 160-161.
  24. Jeong MY, You JS, Chung WB. Usefulness of thermography in diagnosis of complex regional pain syndrome type I after transradial coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2013 Sep; 25(9): E183-5.
  25. Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C. Motor cortex stimulation for phantom limb pain: comprehensive therapy with spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 77(1-4): 159-162.
  26. Kim E, Roh M, Kim S, Jo D. Continuous Thoracic Sympathetic Ganglion Block in Complex Regional Pain Syndrome Patients with Spinal Cord Stimulation Implantation. *Pain Res Manag.* 2016; 2016: 5461989.
  27. Krause P, Foerderreuther S, Straube A. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003; 61: 515-519.
  28. Krause P, Förderreuther S, Straube A. TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type. *Clin Neurophysiol.* 2006<sup>a</sup> Jan; 117(1): 169-176.
  29. Krause P, Förderreuther S, Straube A. Motor cortical representation in patients with complex regional pain syndrome: a TMS study]. *Schmerz.* 2006<sup>b</sup> Jun; 20(3): 181-4, 186-188.
  30. Lamé IE, Peters ML, Patijn J, Kessels AG, Geurts J, van Kleef M. Can the outcome of spinal cord stimulation in chronic complex regional pain syndrome type I patients be predicted by catastrophizing thoughts? *Anesth Analg.* 2009 Aug; 109(2): 592-599.
  31. Laurent B, Peyron R, García Larrea L, Mauguière F. Positron emission tomography to study central pain integration. *Rev Neurol* 2000; 156(4): 341-351.
  32. Lee AW, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation: indications and outcomes. *Neurosurg Focus.* 2006 Dec 15; 21(6): E3.
  33. López WO, Barbosa DC, Teixeira MJ, Paiz M, Moura L, Monaco BA, Fonoff ET. Pain Relief in CRPS-II after Spinal Cord and Motor Cortex Simultaneous Dual Stimulation. *Pain Physician.* 2016 May; 19(4): E631-5.
  34. Martino D, van de Warrenburg BP, Schneider SA, et al. Cortical excitability is abnormal in patients with the "fixed dystonia" syndrome. *Mov Disord* 2008; 23(5): 646-652.
  35. McCabe CS, Cohen H, Hall J, Lewis J, Rodham K, Harris N. Somatosensory conflicts in complex regional pain syndrome type 1 and fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11(6): 461-465.
  36. Mearini M, Podetta S, Catenacci E, d'Auria P, Cornali C, Mortini P. Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Upper and Lower Extremity Neuropathic Pain due to Lyme Disease. *Neuromodulation.* 2007 Apr; 10(2):142-7. doi: 10.1111/j.1525-1403.2007.00102.x.
  37. Melzack R,Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Mar; 933: 157-174.
  38. Mirone G, Natale M, Rotondo M. Peripheral median nerve stimulation for the treatment of iatrogenic complex regional pain syndrome (CRPS) type II after carpal tunnel surgery. *J Clin Neurosci.* 2009 Jun; 16(6): 825-7. doi: 10.1016/j.
  39. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, Carr DB, Birklein F, Stanton TR. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 28; 7:CD004598.
  40. Oerlemans HM, Oostendorp RAB, de Boo T, et al. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy *versus* occupational therapy. *Pain* 1999; 83: 77-83.
  41. Oyen WJ, Arntz IE, Claessens RM, et al. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: An excessive inflammatory response? *Pain* 1993; 55: 151-157.
  42. Parsons AM, Honda CN, Jiay P, et al. Spinal NK1 receptors contribute to the increased excitability of the nociceptive flexor reflex during persistent peripheral inflammation. *Brain Res* 1996; 739: 263-275.
  43. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin.* 2000 Oct; 30(5): 263-288.
  44. Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus.* 2006 Dec 15; 21(6): E8.
  45. Saito K, Konishi S, Otsuka M. Antagonism between Lioresal and substance P in rat spinal cord. *Brain Res* 1975; 97: 177-180.
  46. Saitoh Y, Hirano S, Kato A, Kishima H, Hirata M, Yamamoto K, Yoshimine T. Motor cortex stimulation for deafferentation pain. *Neurosurg Focus.* 2001 Sep 15; 11(3): E1.
  47. Sasano N, Tsuda T, Sasano H, Ito S, Sobue K, Katsuya H. A case of complex regional pain syndrome type II after transradial coronary intervention. *J Anesth.* 2004; 18(4): 310-312.
  48. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: An evaluation of 103 patients. *Brain* 2004; 127: 2360-2366.
  49. Schattschneider J, Wasner G, Binder A, Baron R. Pathophysiology and treatment of complex regional pain syndromes. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003; 38(8): 547-562.
  50. Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990; 40: 57-61.
  51. Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, et al. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003; 61: 515-519.
  52. Simpson EL, Duenas A, Holmes MW, Papaioannou D, Chilcott J. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic

- origin: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(17):iii, ix-x, 1-154. doi: 10.3310/hta13170.
53. Sindou MP, Mertens P, Bendavid U, García-Larrea L, Mauguière F. Predictive value of somatosensory evoked potentials for long-lasting pain relief after spinal cord stimulation: practical use for patient selection. *Neurosurgery* 2003 Jun;52(6):1374-83; discussion 1383-4.
  54. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*. 1995; 63(1):127.
  55. Südeck P. Die sogenannte akute Knochenatrophie als Entzündungsvorgang. *Chirug* 1942; 15: 449-457.
  56. Sullivan RJ, Thomas PS, Geel CV. Pain clinic #15. Treatment of sciatic nerve causalgia following pelvic fracture. *Orthop Rev* 1990 Jun; 19(6): 553-558.
  57. Taira T. Chronic intrathecal drug administration for the control of intractable pain. *Brain Nerve*. 2008 May; 60(5): 509-517.
  58. Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *Eur J Pain*. 2006 Feb; 10(2): 91-101.
  59. Turton AJ, McCabe CS, Harris N, Filipovic SR. Sensorimotor integration in Complex Regional Pain Syndrome: a transcranial magnetic stimulation study. *Pain*. 2007 Feb; 127(3): 270-275.
  60. Van der Laan L, Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? *Hand Clin* 1997; 13: 373-385.
  61. van der Laan L, van Spaendonck K, Horstink MW, Goris RJ. The Symptom Checklist-90 Revised questionnaire: No psychological profiles in complex regional pain syndrome-dystonia. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 357-362.
  62. van Eijs F, Smits H, Geurts JW, Kessels AG, Kemler MA, van Kleef M, Joosten EA, Faber CG. Brush-evoked allodynia predicts outcome of spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome type 1. *Eur J Pain*. 2010 Feb;14(2):164-9. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.10.009.
  63. van Hilten JJ, van de Beek WJT, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 625-630.
  64. van Rijn MA, Marinus J, Putter H, van Hilten JJ. Onset and progression of dystonia in complex regional pain syndrome. *Pain* 2007; 130: 287-293.
  65. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: Prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342: 1012-1016.
  66. Walker SM, Cousins MJ. Complex regional pain syndromes: including "reflex sympathetic dystrophy" and "causalgia". *Anaesth Intensive Care*. 1997; 25(2): 113-125.
  67. Walton KD, Dubois M, Llinás RR. Abnormal thalamocortical activity in patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type I. *Pain*. 2010; 150(1): 41-51.
  68. Wasner G, Backonja MM, Baron R. Traumatic neuralgias: complex regional pain syndromes (reflex sympathetic dystrophy and causalgia): clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and therapy. *Neurol Clin*. 1998; 16(4): 851-868.
  69. Williams KA, Korto K, Cohen SP. Spinal cord stimulation: "neural switch" in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med*. 2009 May-Jun;10(4):762-6. doi: 10.1111/j.
  70. Woolf C, Wiesenfeld-Hallin Z. Substance P and calcitonin gene-related peptide synergistically modulate the gain of the nociceptive flexor withdrawal reflex in the rat. *Neurosci Lett* 1986; 66: 226-230.
  71. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.

**Corresponding author:**

Paulo Henrique Pires de Aguiar  
 Rua David Ben Gurion, 1077, apto 11, Morumbi, São Paulo, CEP 05634-001, São Paulo - Brazil.  
 Phone: +55 (11) 3259-1269 | +55 (11) 32591269  
 phpaneurocir@gmail.com

# Encefalopatía traumática crónica, definición, diagnóstico y prevención. Revisión de la literatura

## Chronic traumatic encephalopathy, definition, diagnosis and prevention. Review of literature

Ana Arellano A.<sup>1</sup>, Mariaconsuelo Ramos S.<sup>1</sup>, Esteban Jaña B.<sup>1</sup>, Tomás Velozo D.<sup>1</sup>, Rodolfo Muñoz G.<sup>2</sup>, Félix Orellana C.<sup>2</sup>, Ariel Varela H.<sup>2</sup>, Patricio Herrera A.<sup>2</sup>, Claudio Martínez T.<sup>2</sup>, Reinaldo Torres A.<sup>2</sup>, Luis Lamus A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Internos de Medicina Hospital Regional de Talca. Maule. Chile.

<sup>2</sup> Especialistas en Neurocirugía. Departamento de Neurocirugía. Hospital Regional de Talca. Maule. Chile.  
Instituciones participantes: Hospital Regional de Talca. Maule. Chile.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 69-73, 2017*

### Resumen

La encefalopatía traumática crónica (ETC) es una enfermedad neurodegenerativa que se produce como consecuencia de traumatismos cerebrales repetitivos; concusiones, que son un síndrome clínico que se caracteriza por una alteración de la función cerebral<sup>5</sup>. Una concusión, bajo su estricta definición, no debiese causar cambios estructurales en el cerebro por lo que no sería visible a través de imágenes, sí existen cambios a nivel microscópicos, bioquímicos y biomecánicos<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes tienen completa resolución de sus síntomas dentro de 10 días (90%), pero existe un pequeño porcentaje que persiste con estos<sup>8</sup>, pudiendo presentarse como un síndrome postconcusional, síndrome de segundo impacto o una encefalopatía traumática crónica<sup>3</sup>. La ETC se caracteriza por la acumulación de prot-tau hiperfosforilada en neuronas y astrocitos<sup>2</sup>. Estas se van a presentar en forma de ovillos o hilos neurofibrilares. En etapas iniciales las encontraremos de forma focalizada en la corteza frontal y en las formas más severas su distribución será más generalizada, distribuyéndose en la mayoría de las regiones del cerebro<sup>9</sup>. Su diagnóstico se realiza a través de histopatología, por lo que hasta el momento sólo se ha logrado post-mortem. Se está trabajando en nuevas tecnologías asociadas a biomarcadores y PET para lograr un diagnóstico pre-mortem. El mayor énfasis en el manejo de esta taupatía es la prevención y adecuado manejo de las concusiones.

**Palabras clave:** Conmoción cerebral, Encefalopatía traumática crónica, p-tau.

### Abstract

Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) is a neurodegenerative disease which is produced as a consequence of repeated brain trauma: concussions, which are a clinical syndrome characterized by an alteration in brain functions<sup>5</sup>. A concussion, under strict definition, should not cause structural changes to the brain. Therefore, it would not be possible to see through images if there were changes at a microscopic, biochemical level<sup>1</sup>. Most patients see their symptoms completely resolved within 10 days (90%), but there is a small percentage which persists<sup>8</sup>, and these might cause a post-concussional syndrome, second impact syndrome of chronic traumatic encephalopathy<sup>3</sup>. CTE is characterized by the accumulation of hyper-phosphorylated Tau protein in neurons and astrocytes<sup>2</sup>. These appear in the form of neurofibrillary tangles. During the initial stages they are focalized in the frontal cortex and, in more severe cases, their distribution is more generalized, spreading through the majority of the regions in the brain<sup>9</sup>. Its diagnosis is done through histopathology. Thus, it has only been possible to do post mortem. New technologies associated with bio-markers and PET are being worked on to achieve a pre-mortem diagnosis. The greatest emphasis in the handling of this tauopathy lies in the prevention and the adequate handling of concussions.

**Key words:** Brain concussion, Chronic traumatic encephalopathy, p-tau.

## Introducción

Existe a lo largo de la literatura gran diversidad de descripciones y definiciones respecto al deterioro neurológico progresivo producto de lesiones traumáticas reiteradas en SNC.

Históricamente los primeros casos reportados correspondieron a boxeadores retirados, en los cuales se observaron una serie de síntomas y signos que englobaban aspectos neurológicos, cognitivos y conductuales.

El primer reporte data de 1928, por Harrison Martland<sup>1,2,7</sup> quien describe el síndrome de "Punch-drunk"<sup>1</sup> caracterizado por temblores, alteraciones del equilibrio, signos de afectación piramidal, y déficit cognitivos<sup>1,7</sup>.

En los años posteriores diversos autores proponen nuevas denominaciones para este síndrome, con reportes de casos que aportaron nuevos aspectos, tales como el compromiso conductual reportado en dichos pacientes<sup>1,2,7</sup>.

Por su parte el concepto de "Encefalopatía Traumática Crónica" fue acuñado por primera vez en 1949 por Critchley M.<sup>2</sup>, quien describe su experiencia con 21 boxeadores, la latencia entre el inicio del boxeo y la aparición de síntomas, y propone el concepto de una entidad patológica progresiva<sup>4</sup>. Posteriormente en 1957, el mismo autor en su artículo "*Medical aspects of boxing, particularly from a neurological standpoint*" vuelve a plantear la necesidad de una denominación clínica a este síndrome. También, describe en base a su experiencia acumulada con 69 casos, las características clínicas centrales y comunes a la gran mayoría de los pacientes, siendo estas, labilidad emocional, alteraciones de memoria, cambios de humor, existencia de síntomas piramidales o extrapiramidales y cerebelosos<sup>4</sup>.

Desde entonces y hasta la década de los 90' los casos estudiados se centran en el área del boxeo, siendo en 1990 reportado el primer diagnóstico histopatológico de ETC en una mujer no boxeadora, quien había sufrido maltrato físico reiterado, desarrollando en años posteriores cuadro de demencia compatible clínica e histopatológicamente con los casos reportados durante décadas en boxeadores<sup>7</sup>.

Posteriormente en el año 2005 Omalu et al., reportan el caso de un jugador de football profesional que habría presentado síntomas de deterioro cognitivo, trastorno del estado de ánimo y sínto-

mas parkinsonianos, en cuyo análisis postmortem, se encuentran hallazgos neuropatológicos altamente concordantes con ETC<sup>12</sup>.

En la actualidad ha aumentado el interés a nivel profesional y en la población general, por la relación entre la práctica de ciertos deportes de contacto y su implicancia en el desarrollo de lesiones neurológicas<sup>12</sup>. Como se ha descrito, se ha comprobado el desarrollo de un deterioro característico en pacientes con antecedentes de traumas leves repetitivos en la cabeza, tales como deportes de contacto, veteranos de guerra, violencia y/o abuso físico reiterado. Las características clínicas, neuropatológicas, diagnóstico y prevención, serán abordadas en esta revisión bibliográfica.

## Definiciones y Espectro de la Enfermedad

Como se puede dilucidar de lo señalado en la evolución histórica del concepto de encefalopatía traumática crónica, su definición actual difiere en gran medida de lo descrito a inicios del siglo XX. Si bien los hallazgos neuropatológicos han permitido establecer patrones comunes concordantes con la entidad clínica de ETC, para su comprensión es necesario establecer ciertas definiciones atinentes al espectro de esta entidad patológica:

- **Conclusión:** reconocida por diversos autores y por el Consenso de Zurich 2012<sup>1,2</sup>, como un síndrome clínico de etiología traumática, producto de la transmisión de la fuerza a la cabeza<sup>1</sup>, con una disfunción neurológica rápida, transitoria y resolución espontánea<sup>2</sup>. Caracterizada por la ausencia de lesiones o anomalías objetivables en pruebas de imagen cerebral<sup>1,2</sup>. Sus manifestaciones clínicas comunes son mareos, náuseas, alteración de memoria a corto plazo, cefalea<sup>1,2,5</sup>. Se describe que en general el nivel de conciencia no se ve afectado<sup>1</sup>, aunque podría considerarse su afectación por un período breve<sup>2</sup>. Su diagnóstico es clínico y se basa tanto en el mecanismo de la lesión, los síntomas característicos y la ausencia de lesiones estructurales<sup>1</sup>.
- **Síndrome Postconcusional:** entidad clínica definida por la persistencia de síntomas que duran más de 1 mes y al menos 3 meses<sup>1,2</sup> posterior a una

concusión. A los síntomas típicos ya mencionados, se asocian síntomas de la esfera emocional tales como humor depresivo, ansiedad, irritabilidad, labilidad<sup>1,2</sup>. Al igual que en la concusión, no se observan lesiones estructurales en pruebas de imagen<sup>2</sup> y se describe que su presentación se asocia a la existencia de concusiones previas reiteradas<sup>1</sup>.

- **Encefalopatía traumática crónica:** actualmente reconocida como un cuadro de tipo neurodegenerativo asociado y/o atribuible a la exposición de reiterados traumas leves y/o concusiones a nivel de cerebro<sup>1,2,9</sup>. Caracterizada por hallazgos neuropatológicos y clínicos comunes, sin embargo, no patognomónicos de esta enfermedad<sup>2,8</sup> lo cual dificulta su diagnóstico. Entre ellos se han descrito históricamente, alteraciones de tipo motoras, cognitivas, conductuales, anímicas.

Si bien se podría interpretar que la relación entre concusiones reiteradas y el desarrollo de la ETC, es lineal o de tipo causa-efecto, no existen aún estudios que hayan logrado dilucidar el tipo de causalidad que los traumas leves reiterados ejercen en el desarrollo de la ETC<sup>1,2</sup>. De este modo en todos los casos estudiados y confirmados con hallazgos neuropatológicos existe el antecedente de traumas repetitivos (ej. Boxeadores, jugadores de football) sin embargo, aún existe la interrogante respecto a cuál es el rol real del trauma en su desarrollo. Recientemente Tarazi et al, en su puesta al día respecto a la "Encefalopatía traumática crónica y trastornos del movimiento", describen diferencias entre la ETC y la Demencia Pugilística (trastorno neurodegenerativo del boxeador)<sup>1</sup> destacando por ejemplo diferencias en la historia natural de progresión de síntomas, mecanismo de la injuria traumática, aspectos macro y micropatológicos, incluso en las manifestaciones clínicas. Lo anterior apoya la interrogante que existe del rol del trauma en el desarrollo de esta enfermedad, sobre todo si se considera que, como bien se describió en la reseña histórica, ambas entidades (ETC-DP) se consideraban sinónimos.

## Formas de presentación

Respecto a las manifestaciones clí-



nicas de la ETC, múltiples estudios describen aquellos signos y síntomas denominados clásicos de esta entidad. Éstos, se basan en los diversos casos reportados por la literatura internacional.

Montenigro y colaboradores<sup>2</sup>, en su revisión del año 2014 en relación a los Subtipos Clínicos de la ETC, menciona que los síntomas clínicos centrales se encuentran en cuatro categorías: Alteraciones de comportamiento, Alteraciones del estado de ánimo, Alteraciones cognitivas, y Alteraciones motoras. Cada una de estas contempla una serie de síntomas y signos que se describen a continuación:

1. En la esfera del *comportamiento* se observa la aparición de agresividad, pérdida de control de impulsos, cambios en la personalidad, violencia física y verbal, comportamiento desinhibido, desadecuación social, ideas paranoides y psicosis<sup>1,2</sup>.
2. En la esfera *anímica*, se describen síntomas ansiosos y depresivos, ideas suicidas, apatía, síntomas bipolaridad e irritabilidad<sup>1,2</sup>.
3. En la esfera *cognitiva*, se encuentran síntomas demenciales, disminución en la atención y concentración, disgrafía, alogia, dificultades visuo-espaciales y deterioro de la inteligencia<sup>1,2</sup>.
4. En la esfera *motriz* destaca parkinsonismo, disartría, ataxia, espasticidad y atrofia muscular<sup>1,2</sup>.

Dentro de las características de este cuadro clínico destaca su *carácter progresivo*<sup>2</sup> sobre todo en relación a las alteraciones cognitivas.

También se describe la existencia de un período de latencia entre la exposición al trauma repetitivo y la expresión clínica de la enfermedad<sup>1,2</sup>, que varía entre los distintos casos reportados, manifestándose los síntomas iniciales aproximadamente entre los 35-45 años<sup>2</sup>.

En relación al inicio de la sintomatología destaca la aparición de trastornos anímicos y/o conductuales en 28% de los casos reportados, deterioro cognitivo único en el 32% y síntomas de inicio mixto (anímico, conductual y cognitivo) en el 40%<sup>2,3</sup>.

En la misma revisión de Montenigro y colaboradores<sup>2</sup>, el autor menciona que en el último tiempo se han publicado trabajos en los que se describen diferencias respecto a las características

clínicas existentes entre boxeadores vs otros atletas (ej. Jugadores football americano), destacando el predominio de síntomas motores en los primeros vs síntomas conductuales, anímicos y cognitivos en los segundos.

Por otro lado, cabe destacar la evidente superposición entre los síntomas de la encefalopatía traumática crónica y otras enfermedades neurodegenerativas, tales como como enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal<sup>1,6,7,9</sup>. Lo anterior engloba tanto características clínicas como histopatológicas, lo cual ha sido y continúa siendo una de las mayores dificultades para lograr un diagnóstico etiológico certero ya sea pre o postmortem.

### Diagnóstico

Como ya se ha comentado, la ETC viene a ser una degeneración gradual de las funciones cerebrales. Los síntomas se presentaron de forma lenta y progresiva, como alteraciones de memoria, concentración, desorientación, confusión, etc.

El diagnóstico clínico es difícil, no lográndose un diagnóstico de "certeza". Tampoco podemos realizarlo a través de imágenes convencionales. Hasta el momento el único diagnóstico es histopatológico post-mortem a través de la identificación de proteína tau en su disposición característica para CTE.

Se está trabajando actualmente en el uso de biomarcadores en técnicas imagenológicas para lograr un diagnóstico de certeza. En el 2015, Barrio et al, utilizó [F-18] -FDDNP PET para estudiar CTE, el perfil de imágenes en casos de sospecha de CTE fue consecuente con la distribución tau observada en autopsias en sujetos con antecedentes de lesión cerebral traumática leve y diagnóstico confirmado la autopsia del CTE<sup>11</sup>.

### Neuropatología

El diagnóstico de certeza de CTE es a través del examen neuropatológico de tejido cerebral, aunque no está indicada su realización antemortem. Los cambios en la estructura cerebral que se han encontrado a lo largo del tiempo son tanto a nivel micro como macroscópico<sup>3</sup>.

A nivel macroscópico, según Tarazi et

al, en general se produce una atrofia de la corteza cerebral, cuerpos mamilares y tálamo, cavum del septum pelucidum, dilatación de los ventrículos, palidez del locus coeruleus y sustancia nigra<sup>1</sup>. Estos cambios se harán más evidentes a medida que la enfermedad progresa. En etapas iniciales de CTE encontraremos cambios mínimos, como lo describe Mckee et al, principalmente a nivel de cavum del septum pelucidum y una leve ampliación de los cuernos frontales y temporales de los ventrículos laterales. Espacios prominentes perivasculares en la sustancia blanca en el lóbulo temporal<sup>7</sup>.

En etapas más avanzadas, según Mckee et al, la atrofia cerebral es mayor y predominante en lóbulo frontal y temporales, se exacerba la ampliación de los ventrículos laterales y tercer ventrículos, fenestraciones en el septum, atrofia del tálamo, hipotálamo y cuerpos mamilares, adelgazamiento del istmo del cuerpo caloso, despigmentación del locus coeruleus y sustancia nigra.

El estudio microscópico de la enfermedad se basa en la búsqueda de depósitos de la proteína p-tau como ovillo neurofibrilares e hilos neurofibrilares en la corteza cerebral que generalmente se encuentra en torno a pequeños vasos sanguíneos en el fondo de los surcos<sup>7</sup>.

En el estadio I de CTE, se encuentran cambios focales, principalmente ovillos neurofibrilares y neuritas neuropilo perivasculares, principalmente en las profundidades de los surcos, predominantemente en la corteza frontal superior y dorsolateral<sup>9</sup>, aunque también se han descritos en la corteza de surcos del frontal, temporal, insular, septal y parietal o dispersos por toda la corteza adyacente<sup>7</sup>.

En estadio II, los focos perivasculares de ovillos neurofibrilares de p-tau y neuritas se hacen múltiples en lóbulo frontal, temporal, parietal e insular, en las profundidades de la corteza, también el locus coeruleus y sustancia innominada. Los ovillos neurofibrilares también se encuentran en las capas cerebrales adyacentes a los focos de mayor actividad, siendo más numerosos en las capas corticales superficiales, como los describe Mckee et al<sup>7</sup>. En hipotálamo, hipocampo, corteza entorrinal, tálamo, sustancia nigra y núcleos del rafe medio del cerebro se encontraron ovillos neurofibrilares p-tau en bajas densidades<sup>9</sup>.

En etapa III, Se produce un aumento de los ovillos neurofibrilares, se encuentran en toda la región frontal superior, frontal dorsolateral, inferior orbital, septal, insular, polo temporal, medio superior y cortezas parietales y temporales inferiores, en el hipocampo, corteza entorrinal, la amígdala, núcleo basal de Meynert y locus coeruleus. Son frecuentes también en bulbos olfatorios, hipotálamo, cuerpos mamilares, sustancia negra y dorsal y los núcleos de rafe medio. Se produce una pérdida aconal severa en la sustancia blanca subcortical principalmente frontal y temporal. Se encontró TDP-43 neuritas inmunorreactivas en la corteza cerebral, lóbulo temporal medial o tronco cerebral de la mayoría de los casos<sup>9</sup>.

En etapa IV, Según Mckee, Se produce una pérdida de mielina, astrocitosis de la sustancia blanca y la pérdida neuronal en la corteza cerebral, hipocampo y sustancia negra. Los depósitos de P-tau se encuentran por todo el cerebro, tronco cerebral, cerebelo y en algunos casos incluso en medula espinal. Corteza visual primaria se mantuvo indemne en los estudios que se han llevado a cabo. Depósitos de TDP-43 se encuentran dispersos de forma generalizada<sup>7</sup>.

TDP 43 es una proteína de regulación del metabolismo del ARN, cuya desregulación sería la base de las taupatías, siendo causantes de la hiperfosforilación, resistencia fosfatasa tau y depósitos intracelulares de Tau<sup>7</sup>.

Respecto a las placas beta-amiloides (AB), no son elementos patognomónicos de la enfermedad pero se asocia a mayor gravedad. Sólo se reconoce que los depósitos de estas se producen a edades más tempranas que en la población normal<sup>7</sup>.

Estas IV etapas muy bien definidas por MCKee, han sido fuente de controversia, pues otro grupo de estudio, liderado por Omalu, proponen también 4 fenotipos, pero no se caracterizan por progresar de una etapa a otra claramente, sino que se diferencian en cuanto a la distribución de NFT, NT y placas amiloides<sup>8</sup>.

En el 2015, ante estos hallazgos que diferían claramente, se decidió realizar la primera conferencia de consenso para definir criterios diagnósticos neuropatológicos de CTE, donde se llegó a la conclusión que la lesión que distingue a CTE de otras taupatías es su distribución; "acumulación perivascular

anormal de tau en neuronas, astrocitos, y procesos celulares en un patrón irregular en las profundidades de los surcos corticales"<sup>10</sup>.

### Investigaciones Futuras y Aspectos por Resolver

Como se ha descrito a lo largo de esta revisión y según lo reportado en la literatura internacional, se establece que la Encefalopatía Traumática Crónica constituye una entidad patológica que en la actualidad sigue estando en etapas de investigación. A pesar de ser descrita desde inicios del siglo XX y las diversas series de casos reportados, sigue constituyendo una entidad cuyos criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas no se han logrado unificar. Montenegro et al.<sup>2</sup>, en su revisión de 2016 en la cual describe ampliamente aspectos clínicos de la entidad, planeta que la ETC constituye un diagnóstico neuropatológico y no clínico, por lo cual sería más apropiado hablar de "Síndrome de Encefalopatía Traumática". Siguiendo la misma línea los autores proponen la clasificación de ETC con 3 categorías "Probable, Posible, Improbable", según si los casos cumplen o no con manifestaciones sindromáticas típicas y la presencia de algún biomarcador potencial<sup>2</sup>. Sin embargo, los autores son cautelosos y reconocen que los criterios diagnósticos actuales continúan siendo neuropatológicos y postmortem, y además los biomarcadores se encuentran todos en etapas de investigación inicial, por lo que a pesar de incorporar la denominación de "Síndrome" a la entidad clínica sigue estando dentro de los "criterios de investigación" por lo que los objetivos a futuros deben enfocarse en "criterios clínicos" y dilucidar con mayor claridad la relación clínico-patológica<sup>1,2</sup>.

Como ya se ha expuesto, el diagnóstico de la ETC se basa hasta el día hoy en criterios netamente neuropatológicos (postmortem) que "confirman" de cierto modo el conjunto sindromático que se establece de forma retrospectiva (en la mayoría de los casos reportados). Es por lo anterior que otro de los objetivos actuales se centra en la investigación de biomarcadores potenciales capaces de lograr una aproximación diagnóstica in vivo de la enfermedad<sup>2,7</sup>. Entre ellos destacan:

1. P-Tau elevada en el líquido cefalo-

raquídeo<sup>2</sup>.

2. Neuroimágenes negativas para B-amieloides (por ejemplo PET), debido a que su presencia se correlacionarían más con Enfermedad de Alzheimer<sup>2</sup>.
3. Neuroimágenes positivas para Tau, principalmente PET ligado al filamento helicoidal Tau, siendo esta una de las más prometedoras sobre todo si las imágenes se centran en las áreas típicamente afectadas, sin embargo sigue en etapas iniciales de investigación<sup>1,2</sup>. En relación a esta técnica ligandos Tau-específicos como T-807 y T-808 serían útiles en la identificación de taupatía primaria, como la CTE<sup>7</sup>, con mayor utilidad si se combina con técnicas PET para confirmar/descartar presencia de B-amieloides, y plantear los diagnósticos diferenciales con enfermedad de Alzheimer<sup>2,7</sup>.
4. Adelgazamiento y atrofia cortical, medidos con RNM, ambas poco específicas pero concordantes con procesos neurodegenerativos, por lo que serían considerados útiles en etapas iniciales del estudio<sup>2</sup>.

Existen diversas interrogantes que aún no logran resolverse en torno a la ETC, tal como se ha descrito hace falta la estandarización de reales criterios diagnósticos clínico-patológicos, la real etiopatogenia en el desarrollo de esta Taupatía y la relación causal con la historia de traumatismos cerebrales/ concusiones repetidas. También faltan estudios en relación a la existencia de otros factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad (edad, género, genética, factores ambientales, estrés, etc), los cuales no han sido abordados a cabalidad en los estudios descritos<sup>7</sup>.

### Conclusión

La encefalopatía traumática crónica es una patología neurodegenerativa, cuyo manejo se remonta al diagnóstico de la conmoción cerebral y su correcto tratamiento, siendo la repetición de estos episodios la principal causa. En cuanto a su diagnóstico, se está avanzando en técnicas de imagen y biomarcadores capaces de detectar la proteína tau hiperfosforilada en su ubicación característica en la ETC, las investigaciones siguen este curso para lograr un diagnóstico antemortem. En nuestro país,

la práctica de deportes que con mayor frecuencia causan concusiones cerebrales no es tan masiva como en otros países pero no deja de ser importante el manejo adecuado, pues de todos modos afecta a un porcentaje no despreciable de la población. En nuestro

medio, la federación de Rugby de Chile informa en su circular de junio de 2016 las directrices para un correcto manejo que "World Rugby", institución que gobierna a las federaciones de rugby a nivel internacional, entrega sobre este tema en "World Rugby Concussion

Management" donde se plantea la realización del diagnóstico oportuno y un programa de retorno gradual al juego.

**Recibido: 27 de diciembre de 2016**  
**Aceptado: 27 de enero de 2017**

## Referencias

1. Apameh Tarazi CH. Chronic Traumatic Encephalopathy and. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2016; 16: 46.
2. Philip H Montenegro CM. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2014; 6: 68.
3. Jonathan G, Hobbs JS. Sports-related concussions: diagnosis, complications, and current management strategies. *Neurosurg Focus*, 2016; (4): E5.
4. Critchle M. Medical aspects of boxing, particularly from a neurological-standpoint. *British Medical Journal*. 1957; 357-362.
5. Christopher C, Giza JS. Summary of evidence-based guideline update: Evaluation and management of concussion in sports. *American Academy of Neurology*. 2013; 2178.
6. Ann C, McKee MB, WS, Kubilus Daniel H, Daneshvar MA, Megan Wulff MPH. TDP-43 Proteinopathy and Motor Neuron Disease in Chronic Traumatic Encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010; 69(9): 918-929.
7. Ann C, McKee TD. The Neuropathology of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Brain Pathol*. 2015; 25(3): 350-364.
8. Vin Shen Ban CJ. The science and questions surrounding chronic traumatic encephalopathy. *Neurosurg Focus*. 2016; 40 (4): E15.
9. Ann C, McKee TDS, Kerry A Cormier, Matthew A Jacobs, Brett R, Carmela R Abraham, Tsuneya Ikezu, Robert Ross Reichard, Benjamin L. Wolozin, y otros. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013; 136: 43-64.
10. Ann C, McKee CAP, Kristen Dams-O'Connor, Victor E Alvarez, Wayne A, Gordon, and the TBI/CTE group. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2016; 131: 75-86.
11. Jorge R. Barriola, GWPC Christopher C Gizac, Robert P Fitzsimmons, Bennet Omalu, Julian Bailes, and Vladimir Kepe. In vivo characterization of chronic traumatic encephalopathy using [F-18]FDDNP PET brain imaging. *PNAS*. 2015; E2039-E2047.
12. Omalu BI DS. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005; 57(1): 128-134.

## Correspondencia a:

Ana Arellano Alcántara  
Villa Los Aromos 1257 San Javier. Maule, Chile.  
Teléfono: +569 76931260  
arellano.alcantara@gmail.com

# Hemispherectomy in Treatment of seizures: current perspectives of the indications, techniques and complications - Literature Review

Paulo Henrique Pires de Aguiar<sup>1,2,3,4</sup>, Bruno Camporeze<sup>5</sup>, Alessandra de Moura Lima<sup>1,2,7</sup>, Luciana Rodrigues<sup>6</sup>, Giovanna Matricardi<sup>4</sup>, Iracema Araújo Estevão<sup>5</sup>, Samuel Simis<sup>4</sup>, Renata Simm<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Division of Neurosurgery, Santa Paula Hospital, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>2</sup> Division of Neurosurgery, Oswaldo Cruz Hospital, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>3</sup> Division of Post-Graduation, Department of Surgery, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup> Medicine, Department, Division of Neurology, Pontifical Catholic University of São Paulo, Sorocaba, SP, Brazil.

<sup>5</sup> Medical School of São Francisco University, Bragança Paulista, SP, Brazil.

<sup>6</sup> Division of Neurology of Santa Paula Hospital, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>7</sup> Division of Neurosurgery of Servidor Estadual Hospital, Sao Paulo, Brazil.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 74-82, 2017*

## Resumen

**Introducción:** A hemisferectomía es un procedimiento valioso en el tratamiento de trastornos convulsivos causados por desórdenes hemisféricos unilaterales. El hemisferectomía anatómica se ha utilizado para este fin desde 1938, sin embargo, se abandonó este procedimiento después de informes de complicaciones postoperatorias causadas por hemosiderosis superficial, ependimitis e hidrocefalia obstructiva. Así que, se ha mostrado en la literatura modificaciones en las indicaciones y técnicas de hemisferectomía anatómica cuya finalidad es la de reducir la incidencia de esta complicación sin dejar de lograr control de las convulsiones. Sobre la base de la literatura, la hemisferectomía mejora la calidad de vida de los pacientes que tiene la indicación para realizar este procedimiento, ya que permite reducir la frecuencia de las convulsiones, si tónica o átona, tónico-clónicas. **Objetivo:** El objetivo de esta revisión de la literatura es discutir los detalles técnicos, modalidades, riesgos, complicaciones, resultados y de pronóstico de hemisferectomía basado en la revisión crítica de la literatura. **Casística y Métodos:** Se realizó la consulta bibliográfica, utilizando la base de datos MEDLINE, LILACS, SciELO, que utiliza el lenguaje como criterios de selección, la elección de los artículos recientes preferiblemente en portugués, español o inglés. **Conclusión:** Según las referencias, hemisferectomía es un procedimiento con buen resultado para las personas con convulsiones derivadas cuando está indicado para casos seleccionados y la tasa de éxito no es proporcional a la extensión de la resección del tejido neuronal. A mayor resección puede o no reducir la frecuencia de las crisis, sin embargo, la incidencia de la morbilidad puede ser mayor.

**Palabras clave:** Cirugía Epilepsia, Convulsiones, Hemisferectomia.

## Abstract

**Background:** The hemispherectomy is a valuable procedure in the management of seizure disorders caused by unilateral hemispheric disease. The anatomical hemispherectomy has been used for this purpose since 1938, however, it was abandoned after reports of postoperative complications caused by superficial hemosiderosis, ependymitis and obstructive hydrocephalus. So that, it has been showed modifications in the techniques of hemispherectomy whose the purpose is reduce the incidence of this complications while still achieving seizure control. Based on literature, the hemispherectomy improves the quality of life of patients that has the indication to perform this procedure because it allows reducing the frequency of seizures, whether tonic or atonic, tonic-clonic. **Aim:** The aim of this literature review is discuss the indications, technical details, modalities, risks, complications, results as well de prognosis of callosotomy based on critical literature review and the authors experience. **Casuistry and Methods:** It was performed bibliographical consultation, using the databases MEDLINE, LILACS, SciELO, utilizing language as selection criteria, choosing preferably recent articles in Portuguese, Spanish or English. **Conclusion:** According to references, the functional hemispherectomy has a good outcome for those with seizures arisin when indi-

cated to selected cases and the success rate is not proportional to the extent of neuronal tissue resection. So that, a greater resection cannot necessarily reduce the seizure frequency, however the morbidity may also be larger.

**Key words:** Epilepsy/surgery, Seizures, Hemispherectomy.

## Introduction

Hemispherectomy is a palliative surgical approach that aims to control potentially harmful seizures, for instance, atonic or drop seizures, preventing the spread of epileptic electrical activity<sup>1,2,3,18,27</sup>.

This technique was presented to epilepsy surgery in 1938 by McKenzie<sup>44</sup>, however the first consistent description about this procedure it happened in 1950 by Krynauw<sup>36</sup>, whose essay described the use of this technique to remove the brain hemisphere with hemiplegic infantile in 12 children and it showed control of seizures associated to a recovery of cognitive function considered excellent by the standards of the time. Even though there are benefits in this procedure, the anatomical hemispherectomy was showed high rates of late complications that culminated in its disuse of this technique, due to its important morbidity and mortality<sup>1,2,3,4,49</sup>.

In spite of this perspective of disuse of hemispherectomy around 1960s, it has been growing the number of papers about this surgical procedure, culminating in the adaptation of techniques and indications of hemispherectomy and, consequently, reduction of risks and complications resulting from this surgery. So that, the first description of the technique hemispherectomy based in removal of epileptogenic hemisphere (anatomical hemispherectomy) evolved to many techniques of functional hemispherectomy, whose it is based in the disconnection between the epileptogenic hemisphere and contralateral hemisphere and deep brain structures without creating a cavit<sup>1,2,3,24,21,23,48,54,55,57,58,61</sup>.

The functional hemispherectomy was initiated with the introduction of the hemispherotomy<sup>24</sup>, and 3 different approaches were described by Delalande<sup>24</sup>, Schramm<sup>54</sup> and Villemure and coauthors<sup>58,59,60</sup>. However, although the hemispherectomy has been showed a reduction in the complications rates

and a improve in the efficient of treatment in children affected by epileptic syndromes hemispherical intractable, until thirty per cent of the patients will develop recurrence of the seizures<sup>4,31</sup>.

Traditionally, the ideal candidates to be submitted the hemispherectomy have severe unilateral cortical disease associated to ipsilateral findings in the neuroimaging exams and electrophysiological studies<sup>33,35,46,47,57</sup>. So that, the use of hemispherectomy in unilateral focal process, like Rasmussen syndrome, Sturge-Weber syndrome, hemimegalencephaly, extensive vascular insults hemispherical and trauma cranioencephalics are likely to better control of the seizure when compared to diffuse or bilateral processes such as malformations of cortical development.

This article aims to clarify the indications, techniques, risks and complications related to hemispherectomy described in the literature at moment, allowing the better knowledge of the techniques existing until the moment and considerations about the late complications of this procedure. The late complications are related to residual cavity surgery which was in contact to the wall of lateral ventricle through the foramen of Monro causing recurrent bleeding that results in hemosiderosis, epididymitis of wall ventricle and consequently cerebrospinal fluid flow obstruct associated to cranial nerves<sup>1,2,3</sup>.

## Casistry and Methods

It was performed bibliographical consultation, using the databases MEDLINE, LILACS, SciELO, utilizing language as selection criteria, choosing preferably recent articles in portuguese, spanish or english.

## Hemispherectomy techniques

### Anatomical Hemispherectomy

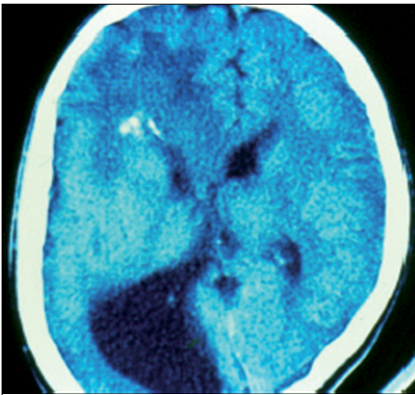
The first step is open the Sylvian fissure with care to avoid any catastrophic

injures to the contralateral vessels<sup>8,28</sup>. After opening the access through the Sylvian fissure, it is necessary to identify, dissect, clip and divide from lateral to the lenticulostriate branches of the basal ganglia of ipsilateral middle cerebral artery<sup>8,20,28,36</sup>. Similarly, it is necessary to divide from proximal to the origin of the callosal-marginal artery of the ipsilateral anterior cerebral artery<sup>2,8,28,36</sup>. In the second step, a cottonoid is placed in the foramen of Monroe to protect the underlying choroid plexus and prevent the blood and debris entering the ventricular system for what the callosotomy by interhemispheric approach is performed. So that, for the implementation of the callosotomy can be used the microdissection, coagulation, and aspiration techniques from the genu anteriorly to the splenium posteriorly<sup>2,8,28,36</sup>.

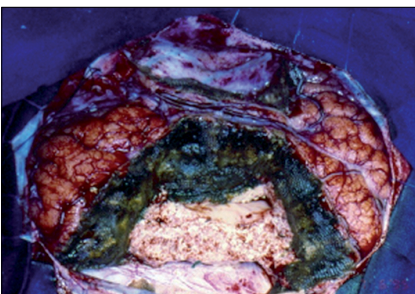
Lastly, the fronto-basal white matter is divided through the anterior part of the lateral ventricle<sup>8</sup>. So that, the temporal stem is dissected, while the posterior communicating arteries are clipped and divided at its P3 segment<sup>8</sup>. Stressing that the amygdala and the hippocampus are removed employing sub-pial dissection with special care on the preservation of the oculomotor nerve<sup>2,8,28,36</sup>. About the exposed choroid plexus, it may be coagulated or left untouched, according to the surgeon's preference, while the ipsilateral basal nuclei and thalamus may be left in situ for better motor outcome<sup>(2,8,28,52)</sup>.

### Rasmussen's Modification (Functional Hemispherectomy)

The temporal lobe is removed with two cortical incisions, one on the superior temporal gyrus, running in parallel to the Sylvian fissure, and a second one placed on the dorsal temporal lobe, down to the temporal base, perpendicular to the first one and localized 8cm from the temporal lobe pole<sup>8</sup> (Figure 1 a, 1b, 1c, 1d). The hippocampus, the parahippocampal gyrus, the medial part of the uncus, and the lateral part of amygdala are removed with the ultrasonic aspirator after opening the tem-



**Figure 1a.** Brain CT shows of child with hemimegalencephalia and multimodal epileptic crisis.



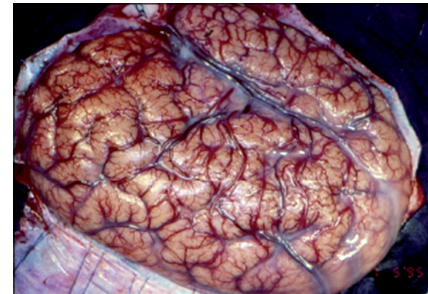
**Figure 1d.** After functional hemispherectomy showing removal of central bloc and temporal lobe, callosotomy preserving the frontal and occipital pole.

poral pole, stressing that the ipsilateral third cranial nerve should be protected. After this, the next step involves to provide the access into the ipsilateral lateral ventricle through the resection of the suprasylvian cortex by two parallel incisions perpendicular to the Sylvian fissure<sup>8,28,50,57,61</sup>. So that, this step ends with transection of the corona radiata<sup>8</sup>. After to removal this cortical block, (Figure 2 a, 2 b) the next step is the completion of the transventricular parasagittal callosotomy<sup>8</sup>. The pericallosal artery constitutes the medial border of the resection, while working at the knee of the corpus callosum. The remaining anterior and posterior callosal fiber tracts are disconnected from the ependymal surface toward the cingulate gyrus<sup>8,28,50,57</sup>.

Finally, it is necessary to resect the anterior and posterior connections of the frontal lobe and parieto-occipital lobes<sup>8,57</sup>. So that, the anterior cerebral artery, the superior circular sulcus and the M1 segment of the middle cerebral artery are the borders for the transsec-



**Figure 1b.** The craniotomy for hemispherectomy should be hudge and enough to access all lobes.



**Figure 1c.** After removal of boné flap we can identify the typical surfasse of megaencephalia.

tion of the corona radiata. The posterior disconnection takes place after fully opening the Sylvian fissure and promptly elevating the parietal opercula<sup>28,50</sup>. (Figure 3a, 3b).

As a result the end of this technique, the disconnection line extends from the posterior part of the lateral ventricle opening, to the trigone of the temporal pole cavity<sup>8,28,50</sup>.

**Delalande's Modification (Vertical Parasagittal hemispherotomy)**

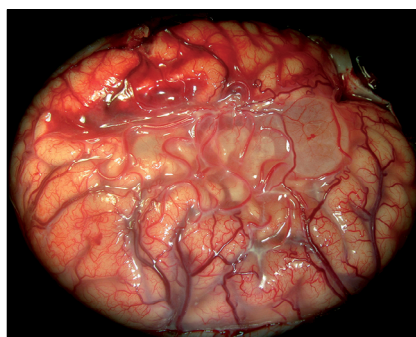
This thechnique innitiate with in a linear transverse incision, whose opennig allow a small parasagittal frontoparietal craniotomy with 3x5 cm localized 1-2 cm from midline and 1/3 anterior and 2/3 posterior to the coronal suture<sup>8,21,22</sup>. After the incision, it is necessary reach the ependyma of the lateral ventricle through a limited cortical resection in the frontal cortex, whose dimensions are 3x2 cm<sup>8,21,22</sup>. Upon entering the lateral ventricle, the surgeon identifies the foramen of Monro and the posterior aspect of the thalamus, while the corpus callosum is found by following the roof of the lateral ventricle mesially<sup>8,21,22</sup>. So that, the body and splenium are resected to the roof of the third ventricle and the

arachnoid cisterns are exposed<sup>21</sup>. Posterior disconnection of the hippocampus is achieved by cutting the posterior column of the fornix at the level of the ventricular trigone<sup>21,22</sup>. The vertical incision is performed lateral to the thalamus, guided by the choroid plexus of the temporal horn, then following the temporal horn from the trigone to most anterior part of ventricle, keeping the incision in the white matter<sup>8,21,22</sup>.

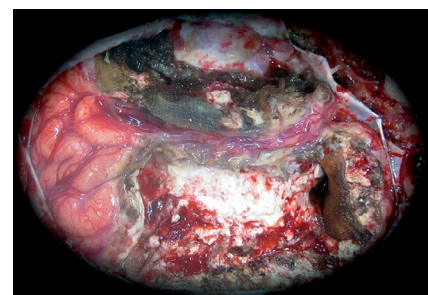
The callosotomy is then completed by resecting the genu and the rostrum of the corpus callosum to the anterior commissure<sup>8,22</sup>. The next step is the resection of the posterior part of the gyrus rectus, which will allow the visualization of the anterior cerebral artery and optic nerve and provide enough space for the last disconnection step - a straight incision anterolaterally through the caudate nucleus from the rectus gyrus to the anterior temporal horn<sup>8,21</sup>.

**Villemure's Modification (Lateral Perinsular Hemispherotomy)**

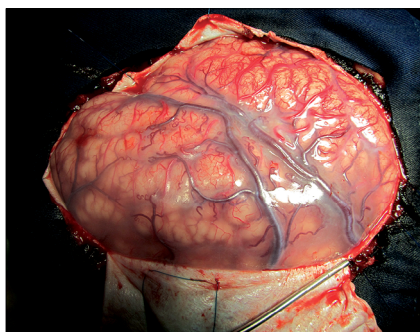
The lateral perinsular hemispherectomy is a lateral disconnection procedure of the fronto-parieto-temporal opercular cortices<sup>8,21,43,58</sup>. A barn-door skin incision is made, centered on the insula,



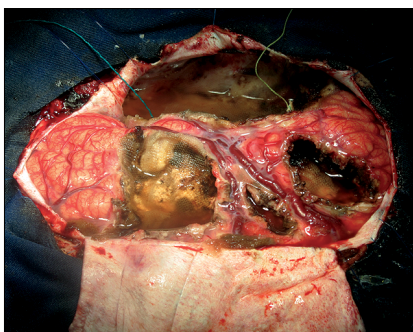
**Figure 2a.** Cortical surface, in a surgical view of a child harboring on Rasmussen encephalitis.



**Figure 2b.** Surgical view after functional hemispherectomy: callosotomy, temporal lobectomy and removal of central block.



**Figure 3a.** Surgical view of a case of micropolygyria in child with polymodal epileptic crisis.



**Figure 3b.** Surgical view after functional hemispherectomy.

with a bone window from the coronal suture, to 3-4 cm posterior to the external auditory canal<sup>21,58</sup>. The inferior part should be just above the middle fossa, and ideally should go high enough, to the mid-convexity, to provide access to the suprasylvian circular sulcus. Adequate exposure would provide access to the brain 2-2,5 cm below and above the sylvian fissure. The dura mater is reflected either caudally or rostrally<sup>8,21,43,58</sup>.

This technique is divided into three phases: the supra-insular, the infra-insular, and the insular phase. The subpial resection technique is employed during all the phases of this procedure<sup>8,21,58</sup>.

In the supra-insular phase, the resection of the frontal and parietal opercula is carried out, leaving the underlying insular cortex completely exposed<sup>8,21,43,59</sup>. Transection of the corona radiata is performed while opening the lateral ventricle from the frontal horn to the trigone. All tissue entering the callosum from the medial wall is transected, in order to perform a transventricular parasagittal callosotomy<sup>21,59</sup>. The orientation and localization is confirmed with the falx, the pericallosal vessels and the cingulum<sup>8,21,59</sup>. At the level of the splenium, the extension of the medial incision anteriorly to reach the choroidal fissure will interrupt the fimbria-fornix and disconnect the hippocampus<sup>8,43,59</sup>. The last step of this stage consists of disconnecting the frontal lobe just anterior to the basal ganglia, going from the rostrum in the direction of the sphenoid wing, while staying in the frontal horn<sup>21,58</sup>. During the infra-insular phase a temporal lobotomy is performed (resection of the temporal operculum, transection of the temporal stem, uncus, and removal of the amyg-

dala and the anterior hippocampus)<sup>8,59</sup>. At this stage, if the resection is maximal, the optic tract is visible<sup>43,59</sup>. Finally, during the insular phase the insula can be resected by subpial aspiration or undermined with an incision at the level of the claustrum/external capsule<sup>21,58,59</sup>.

#### **Schramm's Modification (Transsylvian Functional Hemispherotomy)**

The skin incision is curved from anterior to the tragus up to the superior frontal area incision and the temporalis fascia is opened in the same way<sup>2,8,21</sup>. The bone flap, whose dimensions is 4x5 cm, is placed just above the Sylvian fissure with the usage of neuronavigation. The inferior and anterior borders are formed by the temporal operculum and the limen insulae, respectively. The anterior border is 5 cm anteriorly, and the pulvinar's projection represents the posterior border<sup>6,8,21</sup>.

The Sylvian fissure is widely opened to expose the circular sulcus and insula, as well as all branches of the middle cerebral artery are identified and properly exposed and skeletonized<sup>6</sup>. In order to perform an unco-amygdalo-hippocampotomy, the temporal horn is opened from the inferior circular sulcus<sup>6,21</sup>.

The next step involves the transection of the long fibers of the corona radiata, as a consequence of the opening of the ipsilateral lateral ventricle in its entire length. So that, the insular cortex is visible and may be resected with security<sup>8</sup>.

Lastly, it is necessary perform the mesial disconnection, whose procedure involves disconnection of the fronto-basal white matter fibers followed by disconnection of the corpus callosum, and concerns disconnection of the occipital and parietal white matter fibers<sup>6,8,21</sup>.

#### **Other techniques**

Regarding to another variations of hemispherectomy, it has been described the cerebral hemicortectomy<sup>64</sup>, the hemispheric deafferentation, transcortical subinsular hemispherotomy<sup>54,62</sup>, or the transopercular hemispherotomy<sup>21</sup>.

#### **Considerations about the use of neuronavigation**

In spite of the anatomy is similar in different people, it is necessary to consider anatomic variation in some patients, and hence, the landmarks of hemispherotomy more difficult to find. So that, some centers use neuronavigation as a solution for this situation once the use of neuronavigation implies in the reduction in size of the craniotomy. An example is the advantageous usage of a neuronavigator in hemimegalencephaly cases, where the anatomical distortion could be easily misleading<sup>28</sup>.

#### **Selection of patients**

The selection of the patients directly implies in the success of the hemispherectomy, once different factors have to be considered, such as the intractability of the patient's epilepsy, the etiology of the seizures, the type and localization of seizures, the age of the patient, the age at the surgery, the radiological and neurological findings<sup>21,33,35,41,46</sup>.

Even though, traditionally, the ideal candidates to be submitted the hemispherectomy have severe unilateral cortical disease associated to ipsilateral findings in the neuroimaging exams and electrophysiological studies<sup>33,35,41,46,47</sup>, it is still a discussion question if the presence of bilateral abnormalities in the preoperative in magnetic resonance, positron emission tomography or electroencephalogram of scalp is really associated to worse result postoperative in the hemispherectomy<sup>16,30,51,56,64</sup>. So that, It should be also noted papers that suggest the hemispherectomy surgery may be offered in cases where there is bilateral disease with the hope that antiepileptiform medication can control the contralateral hemisphere seizures. Furthermore, it is also offered at times as a purely palliative procedure for severe cases with bilateral seizure onset

when one side predominates<sup>16,38,39,40,42</sup>. At the moment, the patients being indicated for hemispherectomy needs to comply with these criteria:

- Patients with medical intractability of seizures<sup>3,18,19,21,27</sup>.
- Patients with contralateral hemiplegic is a relative criteria, once if hemispherectomy is done prior to maximal hemiplegia, the digital dexterity and foot tapping may be lost, but the patient will be able to walk and use proximal muscles of the upper limb. So that, although this loss of function may have to be accepted as the cost of control of debilitating seizures and cognitive decline, in other cases the hemispherectomy may be done when the distal power of upper and lower limbs become completely lost<sup>3,19,21</sup>.
- Neurodevelopment retardation is usually present due to the interference of frequent seizures on the developing normal hemisphere. So that, this would therefore be a relative prerequisite for hemispherectomy<sup>3,19,38,39,40</sup>.
- Patient with the hemisphere contralateral to the hemiplegic should be demonstrated by radiological (MRI/CT) and functional (scalp EEG, EEG video telemetry, PET, SPECT) imaging to have a diffuse abnormality<sup>3,9,19,39,46,47</sup>.
- Patient with the remaining hemisphere should be normal to have a good result following seizures. Spread of epileptiform discharges to the normal hemisphere on EEG or even rare independent discharges on the normal side however does not imply a poor response to surgery<sup>3,19,39</sup>.

Regarding to the indications of hemispherectomy in childhood, it is necessary to evaluate a few considerations:

- Pediatric age group (preferably below 9 years of age) except for post infarct sequel<sup>11,12,13,14,15</sup>.
- That is important to remember that hemispherotomy is a procedure that is usually performed in the pediatric age group where a significant recovery due to neuronal plasticity may be expected. Adults may also often have the same degree of recovery<sup>11,14,15</sup>.
- That is necessary to be considered the noxious effects of frequent uncontrolled seizures, the plastic-

ity of the brain and the high doses of antiepileptic medications on the developing brain<sup>11,12,21</sup>.

- That is necessary to be considered the social implications of a debilitating disease and the lost time at schooling due to the disease<sup>15</sup>.
- That is necessary to be considered the morbidity of a major surgery at a young age and the possibility of increased neurological deficits in some cases needs to be well appreciated and weighed against the substantial gains offered by surgery towards seizure relief and long-term functional outcome<sup>11,12,15,21</sup>.

### Epileptogenic evaluation for surgery

Evaluation for surgery should involve interictal electroencephalogram (iEEG), interictal SPECT, magnetic resonance imaging (MRI) analysis, and age-appropriate neuropsychological/developmental assessment. The intracranial EEG may be imperative in localization of the correct focus of seizure, indicating a complementary surgery after a hemispherectomy<sup>1,2,3,15,45,46,59</sup>. Functional MRI and EEG may be useful and should be included actually in the protocols of seizure foci investigation<sup>45</sup>.

### Combined approaches

Regarding to choose of the surgical combined hemispherectomy approaches, it is depending on the kind of technique the neurosurgeon prefer, pre-operative electrographic, neuropsychological, image evaluation the functional hemispherectomy may associated with procedures like anatomical hemispherectomy<sup>25</sup>, callosotomy, hippocampectomy, anterior and posterior commissurotomy and others<sup>1,2,3,5,10,11,12</sup>.

### Risks of hemispherectomy surgery

Although lasting complications rates of hemispherectomy are very variable on this type of epilepsy surgery, the presence of contralateral homonymous hemianopsia, hemiparesis, postoperative akinetic state, hemiparesis, apathy and sometimes aggression, buccal apraxia manifesting as drooling of saliva, memory deficits and persistence of seizures are risks to be considered

during the surgical act<sup>11,12,13,14,15,38,40,46</sup>.

Regarding to the reason for hemispherectomy failure, it should be highlighted that it is not always apparent for an individual case<sup>38</sup>. So that, among the reasons persistence of the seizures in outpatients follow-up of hemispherectomy surgery include: technical error implying in the failure to adequately disconnect or resection the entire hemisphere; misdiagnosis implying in the unrecognized seizures emanating from the contralateral hemisphere; or the progression of disease implying in the development of a new seizure focus in the contralateral hemisphere<sup>16,38,39,42</sup>.

About the hemiparesis, it should be highlighted that it is generally more important in the upper than in the lower extremities. In a case series described by Ribaupierre et al.<sup>21</sup>, in 2004, was studied the quality of life after hemispherotomy and it showed that 84% of the children were able to walk either alone or with help, and all children who were able to walk before surgery retained the ability to walk. However, the etiology should be considered, so that Bode et al.<sup>7</sup> showed bigger distal extremity motor loss in patients with perinatal strokes compared to other epilepsy etiologies, irrespective of time of epilepsy onset or surgery.

Regarding to the intraoperative risk of bleeding, Jonas et al.<sup>33</sup> and Devlin<sup>25</sup> compare in their papers the bleeding among the different diseases. So that, their results showed a significant bigger in blood loss intraoperative in patients affected by hemimegalencephaly when compared to another diseases. Furthermore, the accumulation of clots in the third ventricle and in lateral ventricle may be observed in many cases of anatomical hemispherectomy<sup>1</sup>. Stressing that the chronic bleeding close the wall ventricle implies in high rates of hemosiderosis and others lasting complications<sup>1</sup>.

Regarding to the risk of meningitis, Almeida et al.<sup>1</sup>, Ribaupierre & Delalande<sup>21</sup>, Kossoff et al.<sup>35</sup> and others authors suggesting the presence of low-grade fever can be seen as well as other symptoms of "aseptic meningitis" such as lethargy, decrease in appetite, and irritability after the procedure. However, Hillier et al., Drool et al. and others authors defend the idea that in these cases of aseptic meningitis there are only a lack of isolated pathogen once there is no definitive test that demonstrates the absence of infectious agents.



## Results

Guénot<sup>32</sup>, in 2004, after reviewed many types of procedures for epilepsy conclude that temporal resection is an efficient and scientifically validated treatment of drug-resistant temporal lobe epilepsy. So that, the extra-temporal resections, hemispherotomy, and palliative surgery often allow cure of epilepsy, or a decrease of seizure frequency. Regarding to control of the seizures, it showed that In spite of the anatomical hemispherectomy is a proceddure that presents a high rates of seizure control, it is associated to a increased mortality and morbidity by late complications.

Schramm et al.<sup>52</sup>, in 2001, described the results of the keyhole transsylvian hemispherectomy aproach in a case series (n = 20), whose the mean follow-up period was 46 months. In spite of it showed a mortality, temporal cyst and infection rates of 5% (n = 1) each, it showed that 88% of patients were in Engel Outcome Class I, 6% in Class III, and 6% in Class IV. Regarding to the technique aproach, the operation time was significantly shorter (avarage of 3,6 h) than with the Rasmussen technique (avarage of 6,3 h) and 25% shorter than with the transcortical perisylvian technique (avarage of 4,9 h). Furthermore, the proportion of patients requiring blood replacements was lower (15 *versus* 58%), as was the mean amount of transfused blood.

Villemure & Daniel<sup>58</sup>, in 2006, described the results of the periinsular hemispherectomy aproach in a case series (n = 43), whose the mean follow-up period was 9 years. It showed a mortality, hydrocephalus and hemorrhage rates of 2% (n = 1), 2% (n = 1) and 5% (n = 3), respectively. Regarding to control of seizures, it showed that 90% of patients were in Engel Outcome Class I, but when compared the etiology this essay described that patients affected by Rasmussen syndrome, vascular diseases and hemimegalencephaly presented 90%, 93% and 80% of patients with Engel Class I, respectively. However, The authors did not differentiate between cortical dysplasia and hemimegalencephaly in their analyses in these series.

Kestle et al.<sup>34</sup>, in 2000, described the results of the periinsular hemispherectomy aproach in a case series (n = 11), whose the mean follow-up period, age at surgery and seizure onset to surgery was 3 years, 4,8 years and 4,3 years,

respectively. It showed 0% (n = 0) of incidence rates of complications like hemosiderosis, deaths, hydrocephalus and epiditimitis related to the surgery. So that, it showed useful hand function preserved in 91% (n = 10) associated to behavior difficult in 27% (n = 3) and developmental delay in 63,7% (n = 7). About the diagnosis, this essay was constituted by Rasmussen syndrome (n = 1; 9%), Sturge-Weber syndrome (n = 1; 9%); cortical dysplasia (n = 5; 45%), hemimegalencephaly (n = 2; 18%), porencephaly (n = 1; 9%) and pachygyria (n = 1; 9%).

Devlin et al.<sup>25</sup>, in 2003, described the results of the functional associated to anatomical hemispherectomy aproach in a case series (n = 33), whose the mean follow-up period and age at surgery was 3,4 years and 4,25 years, respectively. It showed 9% (n = 3) of incidence rates of hydrocephalus associated to difficulty with expressive language in 18,2% (n = 6), improved the hemiparesis in (n = 5), improved the behavior disturbs in (n = 17) and deteriorate the visual field in (n = 13) related to the surgery. Regarding to control of seizures, 52% (n = 18) were seizure free, 9% (n = 2) experienced rare seizures, 30% (n = 10) showed > 75% reduction in seizures and 9% (n = 2) showed < 75% seizure reduction or no improvement. However, when compared the etiology this essay described that patients affected by Rasmussen syndrome, vascular diseases and hemimegalencephaly presented 40%, 100% and 27% of patients with Engel Class I, respectively. It should ben noted that the authors did not differentiate between cortical dysplasia and HME in their analyses in these series, and they did not differentiate between Rasmussen syndrome and Sturge-Weber syndrome in their analysis.

### Complications of hemisferectomy surgery

About the consequences of hemispherectomy surgery, many complications may be listed like a hemosiderosis, hydrocephalus, cerebrospinal fluid leaks, intracranial postoperative hematomas, osteomyelitis, epiditimitis, trivial head traumas, infection, Hypothermia, "aseptic meningitis", neurological deficits, hemiparesis<sup>1,2,3,27,35,38,40</sup>.

Cook et al.<sup>17</sup>, in 2004, showed in a case

series of comparison of anatomical hemispherectomy, functional hemispherectomy, and hemispherotomy. So that, it showed no significant differences between the 3 groups once 71% of patients overall being seizure free at 2 years after surgery. However, there was a slightly better outcome in the hemispherotomy group (83%) compared with the functional (73%) and anatomical (59%) hemispherectomy groups.

In the literature has been observed a low rate of mortality associated a anatomical and functional hemispherectomy surgery, ranging from 2% to 7%<sup>1,4,6,8,10,18,27,33,35,38,40</sup> and ranging from 0% to 4%<sup>1,2,3,7,10,34,46,52,53,57,58,59,60,61</sup>, respectively. Furthermore, a seizure free rate of 81% was described in 2004; this is being related to an intraoperative technology of the modern era. So that, the most frequent of all the complications in the anatomical hemispherectomy surgery is the hydrocephalus, was observed in a rate from 9% to 81%<sup>17,21,26,29,37,38,39,40</sup> against the incidence rate of functional hemispherectomy complications that raging from 0% to 16%<sup>10,25,34,55</sup>.

### Future on hemisferectomy

In spite of there are studies in the literature emphasizing the role of endoscopic procedures for epilepsy surgery, the diferent disconnection approaches are initial and controversial<sup>3</sup>, once in our opinion it not possible to infer that a specific technique of hemispherectomy has less morbidity or better outcome if results are not adjusted for different causative pathologies. The literature review showed that there are none or low rates of patients that developed superficial cerebral hemosiderosis related to functional hemispherectomy often seen following the classical anatomical hemispherectomy<sup>1,2,3,57,58,59,60,61</sup>. Furthermore, 82% of patients have been presented seizure-free since hospital discharge while another 11,5% have had at least 80% reduction in their seizure frequency, as well as the majority of patients have shown an improvement in their intellectual capacity and sociability<sup>1,17,61</sup>.

### Conclusions

Based in the literature, we concluded that hemispherectomy is a efficient

procedure regarding to the control of the seizures when indicated to selected cases. However, although the success rate has been presented as not proportional to the extent of neural tissue resection<sup>1,2,3,18,21,61</sup>, the morbidity and complication rates has been presented as proportional to the extent of neural tissue resection. So that, the evolution of the hemispherectomy techniques culminate in the disconnection procedures and consequently it results in a decrease

in short- and long-term complications. Regarding to the treatment of refractory epilepsy, the comparison between the anatomical and functional hemispherectomy showed comparable result in control of the seizures for anatomical hemispherectomy (85% control of hemispheric seizures rate for resection procedure against 82% for disconnection procedures)<sup>1,3,21,61</sup>, however with higher rate of permanent complications that functional hemispherectomy

(ranging from 2% and 33% against 0-16%)<sup>1,3,21,38,39,40</sup>. There is no important study comparing the functional hemispherectomy approaches with results adjusted for different causative pathologies, what would be for future necessary for an important source of data about this topic.

**Recibido: 01 de octubre de 2016**

**Aceptado: 14 de noviembre de 2016**

## References

- Almeida AN, Marino-Júnior R. Fatores de morbidade peroperatória relacionados a diferentes técnicas de hemisferectomia: análise de 30 pacientes. 2005. Tese (doutorado em ciências da saúde) - Faculdade de Medicina de São Paulo.
- Almeida AN, Marino Jr R, Aguiar PH, Teixeira MJ. Hemispherectomy: a schematic review of the current techniques. *Neurosurgical Review*. 2006; 29(2): 97-102. doi: 10.1007/s10143-005-0011-7.
- Almeida AN, Marino Jr R, Marie SK, Aguiar PH, Teixeira MJ. Factors of morbidity in hemispherectomies: Surgical technique pathology. *Brain & Development* 28 (2006) 215-222.
- Baillet LL, Turk WR. The impact of childhood epilepsy on neurocognitive and behavioral performance: a prospective longitudinal study. *Epilepsia*. 2000; 41(4): 426-31. Epub 2000/04/11. PubMed PMID: 10756408.
- Bahuleyan B, Manjila S, Robinson S, Cohen AR. Minimally invasive endoscopic transventricular hemispherotomy for medically intractable epilepsy: A new approach and cadaveric demonstration. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6: 536-540.
- Binder DK, Schramm J. Transsylvian functional hemispherectomy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 960-966.
- Bode S, Firestone A, Mathern GW, Dobkin B. Residual motor control and cortical representations of function following hemispherectomy: effects of etiology. *J Child Neurol* 2005; 20: 64-75.
- Brotis AG. Hemispherectomy: Indications, Surgical Techniques, Complications, and Outcome. *J Neurol Neurophysiol* 2015; 6: 300. doi:10.4172/2155-9562.1000300.
- Cats EA, Kho KH, Van Nieuwenhuizen O, Van Veelen CW, Gosselaar PH, Van Rijen PC. Seizure freedom after functional hemispherectomy and a possible role for the insular cortex: the Dutch experience (2007). *J Neurosurg*. 107 (4 Suppl): 275-280.
- Carmant L, Kramer U, Riviello JJ, Helmers SL, Mikati MA, Madsen JR, Black PM, Lombroso CT, Holmes GL. EEG prior to hemispherectomy: correlation with outcome and pathology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94: 265-270.
- Chandra SP, Kurwale NS, Chibber SS, Banerji J, Dwivedi R, Garg A, Bal C, Tripathi tM, Sarkar C, Tripathi M. Endoscopic-Assisted (Through a Mini Craniotomy) Corpus Callosotomy Combined With Anterior, Hippocampal, and Posterior Commissurotomy in Lennox-Gastaut Syndrome: A Pilot Study to Establish Its Safety and Efficacy. *Neurosurgery*. 2015 Oct 13. [Epub ahead of print].
- Chandra PS, Kurwale NS, Garg A, Dwivedi R, Malviya SV, Tripathi M. Endoscopy-assisted interhemispheric transcallosal hemispherotomy: Preliminary description of a novel technique. *Neurosurgery* 2015; 76: 485-494.
- Chandra PS, Padma VM, Shailesh G, Chandreshekar B, Sarkar C, Tripathi M. Hemispherotomy for intractable epilepsy. *Neurol India* 2008; 56: 127-132.
- Chandra PS, Tripathi M. Endoscopic epilepsy surgery: Emergence of a new procedure. *Neurol India*. 2015; 63(4): 571-582. doi: 10.4103/0028-3886.162056.
- Chandra PS, Tripathi M. Epilepsy surgery: Recommendations for India. *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13: 87-93.
- Ciliberto MA, Limbrick D, Powers A, Titus JB, Munro R, Smyth MD. Palliative hemispherotomy in children with bilateral seizure onset. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2012; 9(4): 381-8. doi: 10.3171/2011.12.PEDS11334. PubMed PMID: 22462702.
- Cook SW, Nguyen ST, Hun B, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, Van de Wiele BM, Harrison RE, Mathern GW. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *J Neurosurg* 2004; 100 (2 Suppl):125-141.
- Costa JC, Portela EJ. Tratamento Cirúrgico das Epilepsias na Criança *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12 (1 suppl. 1): 32-43.
- Daniel RT, Villemure JG. Hemispherotomy techniques. *Journal of neurosurgery* 98 (2), 438-9; author reply 439.
- Dandy WE. Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia. *JAMA* 1923; 90: 823-825.
- De Ribaupierre S, Delalande O. Hemispherotomy and other disconnective techniques. *Neurosurgical focus*. 2008; 25(3): E14. Epub 2008/09/02. doi: 10.3171/FOC/2008/25/9/E14. PubMed PMID: 18759615.
- de Ribaupierre S, Villemure JG, Chalaron M, Cotting J, Pollo C. Contralateral frontal and cerebellar haemorrhages after peri-insular hemispherotomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 743-744.
- Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, Fohlen M, Jalín C, Buret V, Viguier D, Dormmuller G, Jambaque I. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. *Neurosurgery*. 2007; 60 (2 Suppl 1): ONS19-32; discussion ONS. Epub 2007/02/14. doi: 10.1227/01.NEU.0000249246.48299.12. PubMed PMID: 17297362.
- Delalande O, Pinard JM, Basdevant C, Gauthier M, Plouin P, Dulac O. Hemispherotomy: a new procedure for central disconnection. *Epilepsia* 1992; 33: 3 Suppl 99-100. (Abstract).
- Devlin AM, Cross JH, Harkness W, Chong WK, Harding B, Vargha-Khadem F, Neville BRG. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126: 556-566.
- Di Rocco C, Iannelli A. Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: complications of hemispherectomy and their correlations with the

- surgical technique. A report on 15 cases. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33: 198-207.
27. Fonseca LF, Melo RP, Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Brandão R, Ceda L, Baldauf CM, Argentoni M, Forster C, Baise C. HEMISFERECTOMIA FUNCIONAL PRECOCE NA HEMIMEGALENCEFALIA ASSOCIADA À EPILEPSIA REFRATÁRIA *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(4): 1063-1067.
  28. Fountas KN, Smith JR, Robinson JS, Tamburrini G, Pietrini D, Di Rocco C. Anatomical hemispherectomy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 982-991.
  29. González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, Lachhwani D, Wyllie E, Lüders HO, Bingaman WE. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 2005; 46: 1518-1525.
  30. Greiner HM, Park YD, Holland K, Horn PS, Byars AW, Mangano FT, Smith JR, Lee MR, Lee KH. Scalp EEG does not predict hemispherectomy outcome. *Seizure*. 2011;20(10):758-63. Epub 2011/08/05. doi: 10.1016/j.seizure.2011.07.006. PubMed PMID: 21813300 PMID: PMC3513775.
  31. Griessenauer CJ, Salam S, Hendrix P, Patel DM, Tubbs RS, Blount JP, Winkler PA. Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2015;15(1):34-44. Epub 2014/11/08. doi: 10.3171/2014.10.PEDS14155. PubMed PMID: 25380174.
  32. Guénot M. Surgical treatment of epilepsy: outcome of various surgical procedures in adults and children. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Jun; 160 Spec No 1: 5S241-50.
  33. Jonas R, Nguyen S, Hu B, Asarnow RF, LoPresti C, Curtiss S, de Bode S, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, Mathern GW. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology*. 2004; 62(10): 1712-1721. PubMed PMID: 15159467.
  34. Kestle J, Connolly M, Cochrane D. (2000). Pediatric peri-insular hemispherotomy. *Pediatric Neurosurgery* 32: 44-47.
  35. Kossoff EH, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Avellino AM, Carson BS, Freeman JM. Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy etiology vs outcome. *Neurology*. 2003; 61(7): 887-890. PubMed PMID: 14557554.
  36. Krynauw RA. Infantile hemiplegia treated by removing one cerebral hemisphere. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1950; 13: 243-267.
  37. Kwan A, Ng WH, Otsubo H, Ochi A, Snead OC 3rd, Tamber MS, Rutka JT. Hemispherectomy for the control of intractable epilepsy in childhood: comparison of 2 surgical techniques in a single institution. *Neurosurgery* 2010; 67: 429-436.
  38. Lew SM. Hemispherectomy in the treatment of seizures: a review. *Transl Pediatr* 2014;3(3):208-217. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.04.01.
  39. Lew SM, Koop JI, Mueller WM, Matthews AE, Mallonee JC. Fifty consecutive hemispherectomies: outcomes, evolution of technique, complications, and lessons learned. *Neurosurgery* 2014; 74: 182-194; discussion 195.
  40. Lew SM, Matthews AE, Hartman AL, Haranhalli N. Post-Hemispherectomy Hydrocephalus Workgroup. Posthemispherectomy hydrocephalus: results of a comprehensive, multiinstitutional review. *Epilepsia* 2013; 54: 383-389.
  41. Limbrick DD, Narayan P, Powers AK, Ojemann JG, Park TS, Bertrand M, Smyth MD. Hemispherotomy: efficacy and analysis of seizure recurrence. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2009;4(4):323-32. doi: 10.3171/2009.5.PEDS0942. PubMed PMID: 19795963.
  42. Lupashko S, Malik S, Donahue D, Hernández A, Perry MS. Palliative functional hemispherectomy for treatment of refractory status epilepticus associated with Alpers' disease. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1321-1323.
  43. Martínez FD, Vargas VRS, Sgarbi N, Laza S, Prinzo H. Bases anatómicas de la hemisferotomía periinsular. *Rev Med Uruguay* 2004; 20: 208-214.
  44. McKenzie KC. The present status of a patient who had the right cerebral hemisphere removed. *JAMA* 1938; 111-118.
  45. Moeller F, Tyvaert L, Nguyen DK, LeVan P, Bouthillier A, Kobayashi E, Tampieri D, Dubeau F, Gotman J. EEG-fMRI: adding to standard evaluations of patients with nonlesional frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):2023-30. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c55d17.
  46. Moosa AN, Gupta A, Jehi L, Marashly A, Cosmo G, Lachhwani D, Wyllie E, Kotagal P, Bingaman W. Longitudinal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children. *Neurology*. 2013;80(3):253-60. Epub 2012/12/12. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827dead9. PubMed PMID: 23223541.
  47. Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2009;13(2):102-14. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.05.007. PubMed PMID: 18692417.
  48. Peacock WJ, Wehby-Grant MC, Shields WD, Shewmon DA, Chugani HT, Sankar R, Vinters HV. Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases. *Childs Nerv Syst*. 1996;12(7):376-84. PubMed PMID: 8869773.
  49. Peacock WJ, Wehby-Grant MC, Shields WD, Shewmon DA, Chugani HT, Sankar R, Vinters HV. Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases. *Childs Nerv Syst*. 1996;12(7):376-84. PubMed PMID: 8869773.
  50. Rasmussen T. Hemispherectomy for seizures revisited. *Can J Neurol Sci* 1983; 10: 71-78.
  51. Salamon N, Andres M, Chute DJ, Nguyen ST, Chang JW, Huynh MN, Chandra PS, Andre VM, Cepeda C, Levine MS, Leite JP, Nader L, Vinters HV, Mathern GW. Contralateral hemimicroencephaly and clinical-pathological correlations in children with hemimegalencephaly. *Brain: a journal of neurology*. 2006;129(Pt 2):352-65. doi: 10.1093/brain/awh681. PubMed PMID: 16291806.
  52. Schramm J, Kral T, Clusmann H. Transsylvian keyhole functional hemispherectomy. *Neurosurgery*. 2001;49(4):891-900; discussion -1. Epub 2001/09/21. PubMed PMID: 11564251.
  53. Schramm J, Behrens E, Entzian W. Hemispherical deafferentation: an alternative to functional hemispherectomy. *Neurosurgery*. 1995;36(3):509-15; discussion 15-6. Epub 1995/03/01. PubMed PMID: 7753351.
  54. Shimizu H, Maehara T. Modification of periinsular hemispherotomy and surgical results. *Neurosurgery* 2000; 47: 367-373.
  55. Shimizu H. Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherotomy. *Epilepsia* 2005; 46:1 Suppl 30-31.
  56. Terra-Bustamante VC, Inuzuka LM, Fernandes RM, Escorsi-Rosset S, Wichert-Ana L, Alexandre V, Jr., Bianchin MM, Araujo D, Santos AC, Oliveira dos Santos R, Machado HR, Sakamoto AC. Outcome of hemispheric surgeries for refractory epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst*. 2007;23(3):321-6 doi: 10.1007/s00381-006-0212-6. PubMed PMID: 17089170.
  57. Villemure JG. Anatomical to functional hemispherectomy from Krynauw to Rasmussen. *Epilepsy research Supplement*. 1992; 5: 209-215. PubMed PMID: 1418452.
  58. Villemure JG, Daniel RT. Periinsular hemispherotomy in paediatric epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 967-981.
  59. Villemure JG, Mascott CR. Peri-insular hemispherotomy: surgical principles and anatomy. *Neurosurgery*. 1995;37(5):975-81. PubMed PMID: 8559348.
  60. Villemure JG, Meagher-Villemure K, Montes JL, Farmer JP, Broggi G. Disconnective hemispherectomy for hemispheric dysplasia. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*. 2003;5 Suppl 2:S125-30. PubMed PMID: 14617431.
  61. Villemure JG, Rasmussen T. Functional hemispherectomy in children. *Neuropediatrics*. 1993;24(1):53-5. doi: 10.1055/s-2008-1071514.

PubMed PMID: 8474613.

62. Vining EP, Freeman JM, Pillas DJ, Uematsu S, Carson BS, Brandt J, Boatman D, Pulsifer MB, Zuckerman A. Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy-the Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. *Pediatrics* 1997; 100: 163-171.
63. Winston KR, Welch K, Adler JR, Erba G. Cerebral hemispherectomy for epilepsy. *J Neurosurg* 1992; 77: 889-895.
64. Wyllie E, Lachhwani DK, Gupta A, Chirla A, Cosmo G, Worley S, Kotagal P, Ruggieri P, Bingaman WE. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology*. 2007;69(4):389-97. doi: 10.1212/01.wnl.0000266386.55715.3f. PubMed PMID: 17646632.

**Corresponding author:**

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Rua David Ben Gurion, 1077, apto 11, Morumbi, São Paulo, CEP 05634-001, São Paulo - Brazil.

Phone: +55 (11) 3259-1269 | +55 (11) 32591269

phpaneurocir@gmail.com

# Association between Wegener's granulomatosis and severe lumbar pain

Nícollas Nunes Rabelo<sup>1</sup>, Igor de Sousa Furtado<sup>1</sup>, Daniel Alves Branco Valli, Luciano José Silveira Filho<sup>1</sup>, Vitor Hugo Honorato Pereira<sup>1</sup>, George Santos dos Passos<sup>1</sup>, Paulo Eduardo Fernandes Rodovalho<sup>1</sup>, Jander Moreira Monteiro<sup>1</sup>, Renato Pontes Sader<sup>2</sup>, Neiffer Nunes Rabelo<sup>3</sup>, Luiz Antônio Araujo Dias Junior<sup>4</sup>, Koji Tanaka<sup>4</sup>, Fernando Eduardo Plastina<sup>4</sup>, Carlos Umberto Pereira<sup>5</sup>, Luiz Antônio Araujo Dias<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Neurosurgery Resident, Department of Neurosurgery, Santa Casa Hospital; Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

<sup>2</sup> Medical Student, Barão de Mauá University Center, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

<sup>3</sup> Medical Student, Faculdade Atenas, Paracatu, Minas Gerais, Brazil.

<sup>4</sup> Department of Neurosurgery, Santa Casa Hospital, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

<sup>5</sup> Department of Neurosurgery of FBHC and Neurosurgery Service, Aracaju, Sergipe, Brazil.

<sup>6</sup> Neurosurgeon and Professor, Neurosurgery Department, Santa Casa Hospital; Ribeirão Preto, SP, Brazil. Neurosurgery service of Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, Brazil.

*Rev. Chil. Neurocirugía 43: 83-86, 2017*

## Resumen

**Introducción:** La granulomatosis de Wegener (GW) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por vasculitis granulomatosa necrotizante que afecta principalmente a las vías respiratorias superiores, pulmones y riñones. Sin embargo, con menos frecuencia puede afectar a los músculos, las articulaciones, la piel, los ojos, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso. La presencia de dolor lumbar consiste en una manifestación clínica inusual debido a la afectación del sistema nervioso. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es alertar a los profesionales de la salud acerca de la posibilidad de cortar el dolor lumbar estar relacionado con la granulomatosis de Wegener, su impacto en la vida diaria del paciente, así como los signos clínicos y las formas de diagnóstico. **Materiales y Métodos:** Revisión de la literatura utilizando PubMed, MEDLINE, Google Scholar, SciELO, EBSCO. Los trabajos seleccionados entre 1995 y 2013 por un total de 48 obras de las cuales se seleccionaron 21 de acuerdo con sus informes de afectación neurológica, diagnóstico y tratamiento. **Discusión:** Los síntomas neurológicos pueden ocurrir en 22-50% de los pacientes durante el curso de la GW. sistema nervioso (SNC) central es poco frecuente (sólo 2-8% de los pacientes) dolor lumbar. Severe es una manifestación clínica poco frecuente y puede estar asociada con la participación de sistema nervioso central y periférico. CNS debido a la compresión de la médula espinal a nivel lumbar. sistema nervioso periférico debido a la compresión de las raíces nerviosas. **Conclusión:** La granulomatosis de Wegener es ser una enfermedad sistémica puede presentar diferentes manifestaciones clínicas De acuerdo con el sitio involucrado. Es asociaciones con el dolor lumbar es rara y la refleja la afectación neurológica. Por lo tanto, en pacientes con dolor lumbar grave sin diagnóstico confirmado, granulomatosis de Wegener no debería ser considerado.

**Palabras clave:** Granulomatosis de Wegener, dolor lumbar, vasculitis granulomatosa necrotizante, compresión de la médula espinal, neuropatía periférica.

## Abstract

**Introduction:** Wegener's granulomatosis (WG) is a systemic autoimmune disease characterized by necrotizing granulomatous vasculitis which primarily affects upper respiratory tract, lungs and kidneys. However, less frequently can affect muscles, joints, skin, eyes, cardiovascular system and nervous system. The presence of lumbar pain consists in an unusual clinical manifestation due to the involvement of the nervous system. **Objective:** The objective of this study is to alert health professionals about the possibility that severe lumbar pain be related to Wegener's granulomatosis, its impact on the patient's daily life as well as clinical signs and diagnosis forms. **Materials and Methods:** Literature review using PubMed, MEDLINE, Google Scholar, SciELO, EBSCO. Selected works from 1995 to 2013 totaling 48 works of which 21 were selected according to their reports of neurological involvement, diagnosis and treatment. **Discussion:** Neurological symptoms may occur in 22-50% of

patients during the course of WG. Central nervous system (CNS) involvement is uncommon (only 2-8% of patients). Severe lumbar pain is a rare clinical manifestation and it can be associated with the involvement of central and peripheral nervous system. CNS due to compression of the spinal cord at the lumbar level. Peripheral nervous system due to compression of nerve roots. **Conclusion:** Wegener's granulomatosis for being a systemic disease can present different clinical manifestations according to the involved site. Its associations with lumbar pain is rare and reflects its neurological involvement. Therefore, in patients with severe lumbar pain without confirmed diagnosis, Wegener's granulomatosis should be considered.

**Key words:** Wegener's granulomatosis, lumbar pain, necrotizing granulomatous vasculitis, spinal cord compression, peripheral neuropathy.

## Introduction

Heinz Klinger was the first to describe Wegener's granulomatosis in 1931 during a study conducted at the University of Berlin. About 5 years later, Friedrich Wegener, a German pathologist, described a similar clinical presentation in three patients. After observing these similar clinical presentations in seven other patients years later, he established its diagnosis criteria<sup>21</sup>. Thus, Wegener's granulomatosis is a rare systemic autoimmune disease characterized by necrotizing granulomatous vasculitis that primarily affects the small vessels. Generally it affects the upper and lower airways, lungs, and kidneys. Less often, it can affect muscles, joints, skin, eyes, cardiovascular and nervous system<sup>13,2,10,3</sup>.

The involvement of the central and peripheral nervous systems are not uncommon, being in approximately 22-50% of patients<sup>13</sup>. Peripheral neuropathy (especially mononeuritis multiplex) can be present at 10.6 - 21.2% of patients and less than 10% with involvement of the central nervous system<sup>13,3</sup>. Lumbar pain consists in a rare feature of neurological involvement of the patient, which can happen by central or peripheral nervous system.

## Pathogenesis

Although its etiology is still unknown, there are hypothesis that its pathogenesis involves components of cellular and humoral response. The T-cell mediated immunity is responsible for the production and release of pro-inflammatory cytokines including Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interferon  $\gamma$  that stimulate the expression of surface antigens in activated neutrophils. Among these antigens are proteinase 3

(PR3) and myeloperoxidase which are markers for c-ANCA (cytoplasmic) and p-ANCA (perinuclear- Neutrophil Cytoplasmic Antibody) respectively. The interaction of ANCA with their antigens result in degranulation of neutrophils and formation of toxic products, increasing the inflammatory reaction and leading to tissue damage<sup>2,10</sup>.

## Neurological manifestations and lumbar pain

Neurological manifestations may be present in 22-50% of patients during the course of the disease<sup>13</sup>. The literature mentions three mechanisms by which the nervous system may be affected, proposed by Drachman: 1) necrotizing vasculitis involving brain, spinal and radicular vessels; 2) contiguity extravascular granulomas in the paranasal sinuses, nasal cavities or orbits; 3) primary necrotizing granulomas in the skull, meninges, cranial nerves or brain<sup>3,11,5</sup>.

Peripheral nerves are more commonly affected by multiple mononeuritis and sensorimotor distal symmetric polyneuropathy. The main symptoms include pain, numbness and muscle weakness in the affected sites<sup>2,3</sup>. Lumbar pain can also occur due to lumbar nerve root compression, an infrequent event. The formation of granulomatous mass along with necrotizing vasculitis which is a characteristic of the disease, lead to compression and consequent ischemia of the nerve root, causing pain as well as sensory and motor deficit in the area innervated by the affected root. Therefore, in the lumbar level injuries, pain may also affect the lower limbs in accordance with the nerve pathway involved. In these cases, as a diagnostic aid can be made a biopsy of nerve root would prove the presence of necroti-

zing granulomatous vasculitis.

The involvement of the central nervous system mainly includes cerebral ischemic events, involvement of cranial nerves, subdural hematoma, subarachnoid hemorrhage, and more rarely spinal cord compression by involvement of the dura mater, another possible cause of low back pain. Upon reaching the dura mater, vasculitis and granulomatous inflammation typical of GW promotes the formation of a tissue mass and a thickening of the dura that surrounds and compresses the spinal cord, may also affect its nerves and cause symptoms such as weakness, numbness and pain<sup>5,1,20</sup>. To assist in diagnosis, in addition to clinical manifestations, imaging tests such as MRI are of paramount importance to identify the granulomatous mass, dural thickening as well as its extent and affected sites. As a result of this granulomatous inflammation, diseases such as herniated discs, lumbosacral plexopathy, lumbosacral radiculopathy, osteitis and synovitis can affect lumbar area, causing severe pain in this region.

## Diagnosis

For diagnosing should be used clinical patient data, imaging tests such as chest radiography, MRI or CT scan, biopsy of the lesion and also the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) - serum marker of Wegener's granulomatosis - demonstrated by indirect immunofluorescence or ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). The c-ANCA pattern is more related to GW, with a specificity of 90%, but its negativity is insufficient to rule out the diagnosis. The title of ANCA must be accompanied as it can be directly related to disease activity<sup>13,14,18</sup>. The American Academy of Rheumato-

Table 1. Diagnostic criteria of the American College of Rheumatology published in 1990
Nasal or oral inflammation
Nodules, fixed infiltrates or cavitation on chest radiography
Microscopic hematuria or more than 5 erythrocytes per high-power field
Granulomatous inflammation present in the biopsy
Table 1: Presence of at least two of these criteria may mean a diagnosis of Wegener's granulomatosis with 82.2% sensitivity and 92% specificity compared to other vasculitis.

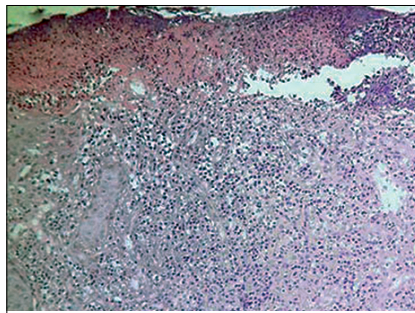
logy recommends the use of the diagnostic criteria published in 1990: nasal or oral inflammation; nodules, fixed infiltrates or cavitation on chest radiography; microscopic hematuria or more than five erythrocytes per high-power field; granulomatous inflammation on biopsy. Having at least two of these criteria may mean a diagnosis of GW with 82.2% sensitivity and 92% specificity compared to other vasculitis<sup>2,15,16</sup>. The presence of severe back pain associated to the items listed in Table 1 or in patients previously implanted with GW may represent neurological involvement in the disease course. Thus, these signals are extremely important to differential diagnosis of low back pain due to other causes.

**Histological findings**

A biopsy of the lesion may be performed to confirm the diagnosis and exclude differential diagnosis. The histological manifestations include parenchymatous necrosis, small vessel vasculitis and granulomatous inflammation not vernix<sup>2</sup>. The inflammatory infiltrate is usually composed of lymphocytes, neutrophils, plasmocytes, eosinophils, polymorphonuclear giant cells and evidence of leukocytoclastic vasculitis.<sup>10,19</sup>

**Image exams**

MRI is the main tool used to identify neurological involvement. Previous articles shows dural involvement at the thoracic level of the spinal cord, as shown in the following Figure 1. The Figure 2 shows the thickening and dural mass formed compressing the spinal cord and extending from Th2 to Th8, normointense on T1 with limited



**Figure 1.** Histology of skin showing epidermal ulceration and dense dermal infiltrate composed of lymphocytes, neutrophils, eosinophils and some scattered giant cells.

enhancement after gadolinium administration and hypointense on T2<sup>20</sup>. The mass and dural thickening characteristic of GW can reach and injure various levels of the spinal cord according to their length and must be differentiated from other diseases such as neurosarcoïdosis, cancer, infectious meningitis, tuberculosis and neurosyphilis through clinical manifestations radiological exams and biopsy of the lesion<sup>6,7</sup>.

**Treatment**

The conventional treatment consists of corticosteroids like prednisone 1 mg / kg / day for 4-6 weeks, gradually withdrawn completed in 6 months. It should be associated cyclophosphamide 2-3 mg / kg / day adjusted according to the number of lymphocytes - which must be kept around 1,000 / mm<sup>3</sup> and withdrawn after 1 year of remission<sup>13,2,4</sup>. The main side effects of this treatment shall include predisposition to infection and nausea, may associate antiemetics, and antibiotics prophylactically. There are also reports of cases with



**Figure 2.** (a) Sagittal view showing extensive thickening of the dural space surrounding and compressing the spinal cord; (b) sagittal image showing hyperintense edema in the thoracic spinal cord extending superior and inferiorly.

neurological involvement in patients with refractory Wegener's granulomatosis treated with weekly injections of rituximab 375 mg / m<sup>2</sup> for 4 weeks and were able to achieve remission of the disease associated with the decline of ANCA titles and depletion of B cells in peripheral blood<sup>9,17,12</sup>.

Therefore, in patients with lumbar disease related to GW two directions to the treatment can be taken: conventional treatment when the lumbar disease is part of the initial manifestations of the disease or treatment of refractory shapes which consists most of the cases of neurologic involvement, with rituximab.

**Conclusion**

Although it is a rare disease, Wegener's granulomatosis has distinct clinical patterns, which may affect various tissues and cause varying degrees of

injuries. Its neurological involvement is not uncommon, but its association with low back pain is rare and occurs primarily as a result of spinal cord or nerve root compression arising from vascular injury on dura mater and the subsequent inflammatory process ge-

nerated. In patients with severe lumbar pain without apparent cause, GW and its neurological involvement should be considered. As diagnostic tools should be associated clinical data, imaging tests, serological marker ANCA and if possible, histopathological analysis of

the injury in order to seek higher emplacements for diagnostic confirmation.

**Recibido: 27 de agosto de 2016**  
**Aceptado: 25 de septiembre de 2016**

## References

1. Albayram, Kizilkilie O, Adaletli I. MR Imaging Findings of Spinal Dural Involvement with Wegener Granulomatosis. *American Society of Neuroradiology*. 2002 Outubro; 23: 1603-1606.
2. Antunes T, Barbas CSV. Granulomatose de Wegener. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005; 31(Supl 1): S21-S6.
3. Azuma N, Katada Y, Nishimura N. A case of granuloma in the occipital lobe of a patient. *Japan College of Rheumatology*. 2008 Abril; 18: 411-415.
4. Baaj AA, Vale FL, Carter JD. Granulomatosis with CNS Involvement: A Neuroimaging Clinicopathologic Correlation. *American Society of Neuroimaging*. 2009 Abril; 19, 2: 194-197.
5. Bachmeyer C, Cervera, Marro B. Thoracic spinal cord compression indicating Wegener's granulomatosis in a patient with a previous presumptive diagnosis of microscopic polyangiitis. *Joint Bone Spine*. 2007; 74: 382-384.
6. Bucolo S, Torre V, Montemagno A. Wegener's granulomatosis presenting with otologic and neurologic symptoms: clinical and pathological correlations. *J. Oral Pathol Med.* ;32: 438-440.
7. Ghosh, Banerjee, Saha. Wegener's granulomatosis with dengue fever: an unusual association. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012; 15: 47-49.
8. Guilfoylea MR, Khanc, Helmya. Spinal intradural haemorrhage in a patient with Wegener's Granulomatosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010; 112: 341-343.
9. Hughes, Barkhoudarian, Ciarlini P. Refractory pituitary glaucomatosis with polyangiitis (Wegener's) treated with rituximab. *Endocrine Practice*. 2013 Janeiro - Fevereiro; 19(1).
10. Marzano AV, Balice Y, Papini Mea. Localized Wegener's granulomatosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25: 1466-1470.
11. Mentzel HJ, Neumann Fitzek. MR Imaging in Wegener Granulomatosis of the Spinal Cord. *American Society of Neuroradiology*. 2003 Janeiro; 24: 18-21.
12. Nagashima, Maguchi S, Terayama. P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: Case report and review of literature. *Neuropathology*. 2000; 1: 23-30.
13. Olivencia-Simmons. Wegener's granulomatosis: Symptoms, diagnosis, and treatment. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2007.
14. Pradhan VD, Badakere SS, Ghosh K. ANCA: Serology in Wegener's granulomatosis. *Indian J Med Sci*. 2005 Julho; 59(7).
15. Provenzale JM, Allen NB. Wegener Granulomatosis: CT and MR Findings. *American Society of Neuroradiology*. 1996 Abril; 17: 785-792.
16. Rovaris M, Viti B, Ciboddo. Cervical cord magnetic resonance imaging findings in systemic immune-mediated diseases. *Journal of the Neurological Sciences*. 2000; 176: 128-130.
17. Sharma A, Kumar, Wanchu. Successful treatment of hypertrophic pachymeningitis in refractory Wegener's granulomatosis with rituximab. *Clinical Rheumatology*. 2009 Outubro; 29: 107-110.
18. Špišek, Kolouchová, Jenšovský. Combined CNS and pituitary involvement as a primary manifestation of Wegener granulomatosis. *Clinical Rheumatology*. 2006; 25: 739-742.
19. Takaoka, Hashimoto, Nogi. A case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) manifested with asymptomatic intracerebral hemorrhage. *The Japan Society for Clinical Immunology*. 2013; 36: 58-61.
20. Wang DC, Wei JW, Liu JH. The upper thoracic spinal cord compression as the initial manifestation of Wegener's granulomatosis: a case report. *Eur Spine J*. 2007 Fevereiro; 16: 296-300.
21. Woywodt A, Haubitz, Haller. Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 2006; 367: 1362-1366.

## Correspondence:

Nicollas Nunes Rabelo  
 Av. Antonio Diederichsen, n190, Ap 193, Jardim América, cep: 14020250, Ribeirão Preto, SP.  
 nicollasrabelo@hotmail.com



# Miembros distinguidos de la Neurocirugía Chilena

## Maestros de la Neurocirugía Chilena

† Prof. Dr. Héctor Valladares Arriagada (1983)  
 † Prof. Dr. Eduardo Fuentes Besoain (1983)  
 † Prof. Dr. Reinaldo Poblete Grez (1996)

## Miembros Honorarios Nacionales

### Medalla “Prof. Dr. Alfonso Asenjo Gómez” a:

† Prof. Dr. Luciano Basauri Tocchetton (2001)  
 † Prof. Dr. Jorge Méndez Santelices (2002)  
 Prof. Dr. Leonidas Quintana Marín (2007)

## Medallas

### “Prof. Dr. Héctor Valladares Arriagada” a:

Prof. Dr. Selim Concha Gutiérrez (2001)  
 Prof. Dr. Renato Chiorino Radelli (2001)  
 Prof. Dr. Juan Carlos Gómez González (2001)  
 Prof. Dr. Boris Flandez Zbinden (2001)  
 ¶ Prof. Dr. Jorge Méndez Santelices (2001)  
 Prof. Dr. Miguel Miranda Gacitua (2001)  
 † Prof. Dr. Jacinto Cornejo Montalvo (2002)  
 Dr. Aurelio Matus Santos (2002)  
 Dr. Juan Ricardo Olivares Alarcón (2002)  
 Prof. Dr. Mario Poblete Muñoz (2002)  
 Dr. Héctor Valladares Asmussen (2002)  
 † Prof. Dr. Gustavo Díaz Pérez (2003)  
 Dr. Pablo Donoso Yáñez (2003)  
 Prof. Dr. Antonio Orellana Tobar (2008)  
 Prof. Dr. Patricio Tagle Madrid (2008)  
 Dr. Enrique Colín Bordalí (2014)  
 Dr. Patricio Loayza Wilson (2014)  
 Dr. Alfredo Yáñez Lermada (2015)  
 Dr. Arturo Zuleta Ferreira (2015)

## Miembros Honorarios Extranjeros

Prof. Dr. José Ribe (Portugal 1966)  
 Prof. Dr. Bernard Pertuisset (Francia 1966)  
 Prof. Dr. Valentine Logue (Gran Bretaña 1969)  
 Prof. Dr. Jinnai Dennonosuke Jinai (Japón, 1969)  
 Prof. Jean Tavernier (Francia, 1969)  
 Prof. Dr. Peter Rottgen (Alemania, 1969)  
 Prof. H.W. Pia (Alemania, 1969)  
 Prof. Dr. Harry Kaplan (U.S.A., 1969)  
 Prof. Dr. Arnoldo Pansini (Italia 1971)  
 Prof. Dr. G. Sterba (Leipzy, 1972)  
 Prof. Dr. H. Niebeling (Leipzig, 1972)  
 Prof. Dr. M.C. Sancho (México, 1972)  
 Prof. Dr. A. González (Argentina, 1972)  
 Prof. Dr. R. Vigouroux (Francia, 1972)  
 Prof. Dr. Fabio Columella (Italia, 1972)  
 Prof. Dr. J. Brihaye (Bélgica, 1972)  
 Prof. Dr. Wilhem. Lujendick (Holanda, 1972)

Prof. Dr. Thomas Ballantine (USA, 1973)  
 Prof. Dr. Jiro Susuki (Japón 1977)  
 Dr. Daniel Carleton Gajdusek (USA 1977)  
 Prof. Dr. Pierre Galibert (Francia 1989)  
 Prof. Dr. Armando Basso (Argentina 1989)  
 Dr. José Carlos Bustos (España 2002)  
 Prof. Dr. Albert Rhoton (USA 2004)  
 Prof. Dr. Evandro De Oliveira (Brasil 2007)  
 Prof. Dr. Yves Kervel (Francia 2008)  
 Prof. Dr. Michel Zerah (Francia 2009)  
 Dr. Marcos Masini (Brasil 2009)

## Miembros Correspondientes

Dr. Jacques Therón (Francia 1978)  
 Dr. Leo Ditzel (Brasil 1978)  
 Prof. Dr. Pierre Galibert (Francia 1979)  
 Prof. Dr. Friederich Loens (Alemania 1979)  
 Dr. Armando Basso (Argentina 1979)  
 Dr. Enrique Pardau (Argentina 1979)  
 Dr. Carlos Budula (Argentina 1979)  
 Dr. Maurice Choux (Francia 1983)  
 Dr. Gilberto Machado de Almeida (Brasil 1983)  
 Dr. Roberto Heros (USA 1984)  
 Dr. Jiri Vitek (USA 1984)  
 Dr. Gómez (Colombia 1985)  
 Dr. James I. Ausman (USA 1986)  
 Dr. Manuel Dujovny (USA 1986)  
 Dr. Osvaldo Betti (Argentina 1987)  
 Dr. Raul Marino Jr. (Brasil 1987)  
 Dr. Alberto Eurnekian (Argentina 1987)  
 Dr. Ya-Du Chao (China 1987)  
 Dr. L. M. Auer (Austria 1988)  
 Dr. Jorge Abel Monges (Argentina 1988)  
 Dr. Steimlé (Francia 1991)  
 Dr. Michael Scott (USA 1992)  
 Dr. Pedro Lylyk (Argentina 1993)  
 Prof. Dr. Bernard George (Francia 1994)  
 Dr. Claudio Feler (USA 1996)  
 Dr. Patrick Johnson (USA 1996)  
 Dr. Albrecht Harders (Alemania 1996)  
 Dr. Carlos Pesce (Argentina 1996)  
 Dr. C. Sainte Rose (Francia 1996)  
 Prof. Dr. Jorge A. Monges (Argentina 1996)  
 Prof. Dr. Peter Black (USA 1997)  
 Prof. Dr. Fred Epstein (USA 1997)  
 Dr. Athos Alves de Souza (Brasil 1997)  
 Prof. Dr. Erick Wolf (USA 1997)  
 Dr. Marcos Masini (Brasil 1997)  
 Dr. Jacques Morcos (USA 1997)  
 Dr. Michel Zerah (Francia 1997)  
 Prof. Dr. Issam Awad (USA 1998)

Prof. Dr. Randall M. Chesnut (USA 1998)  
 Prof. Dr. Yves Kervel (Francia 1999)  
 Prof. Dr. Marc Tadie (Francia 1999)  
 Prof. Dr. Luis Marti-Bonmati (España 2000)  
 Prof. Dr. Evandro de Oliveira (Brasil 2000)  
 Dr. Samuel Zymberg (Brasil 2001)  
 Dr. Alberto Biestro (Uruguay 2001)  
 Dr. Juli Antico (Argentina 2001)  
 Dr. Héctor Giocoli (Argentina 2001)  
 Dr. Jacques Moret (Francia 2001)  
 Dr. Gilles Perrin (Francia 2001)  
 Dr. Francisco Morales R. (España, 2002)  
 Dr. David Reardon (USA, 2002)  
 Dr. Leonel Limonte (USA, 2002)  
 Dr. Ernesto Martínez (México, 2002)  
 Dra. Lilia De La Maza (México, 2002)  
 Dra. Graciela Zuccaro (Argentina, 2002)  
 Dr. Fabián Piedimonte (Argentina, 2002)  
 Prof. Dr. Edward Benzel (USA, 2003)  
 Prof. Dr. Santiago Lubillo (España, 2003)  
 Dr. Rodolfo Ondarza (México, 2003)  
 Dr. Aizik Wolf (USA, 2003)  
 Dr. Paolo Cappabianca (Italia, 2004)  
 Dr. Carlos Gagliardi (Argentina, 2004)  
 Prof. Dr. Danielle Rigamonti (USA, 2004)  
 Prof. Dr. Harold Rekate (USA, 2004)  
 Dr. Hugo Pomata (Argentina, 2004)  
 Prof. Dr. Sunil Patel (USA, 2004)  
 Prof. Dr. Jacques Caemaert (Bélgica, 2004)  
 Prof. Dr. Albino Bricolo (Italia, 2004)  
 Prof. Dr. Angel Viruega (Argentina, 2005)  
 Dr. Arthur Cukiert (Brasil, 2005)  
 Dr. Ricardo Ramina (Brasil, 2005)  
 Dr. Jean Pierre Saint-Maurice (Francia, 2005)  
 Dr. Manoel Teixeira (Brasil, 2007)  
 Dr. Luiz Carlos De Alencastro (Brasil, 2007)  
 Dr. Richard Fessler (USA, 2007)  
 Dr. Sergio Cavalheiro (Brasil, 2008)  
 Dra. Susan Chang (USA, 2008)  
 Dr. Juha Hernesniemi (Finlandia, 2008)  
 Dr. Ronald Juzty (USA, 2008)  
 Dr. José Pineda (USA, 2008)  
 Dr. Stephen Ritland (USA, 2008)  
 Dr. Carlos Rivera (Colombia, 2008)  
 Dr. Himmeler Serrato (Colombia, 2008)  
 Dr. Teiji Tominaga (Japón, 2008)  
 Dr. Hunt Bajter (USA, 2009)  
 Dr. Bernhard Bauer (Alemania, 2009)  
 Dr. José Soriano (México, 2009)  
 Dr. Ricardo Ramina (Brasil, 2009)  
 Dr. Alejandro Méndez (USA, 2011)

# Lista de socios 2017

## Sociedad de Neurocirugía de Chile

### Abarca Carrasco, Benjamín

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Puerto Montt  
 Fono:  
 e.mail: mirkoabarca@gmail.com

### Acevedo Gallardo, Hernán

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2575.4600  
 e.mail: neuronalnet@hotmail.com

### Aguilera Rodríguez, Sergio

Institución: Hospital Regional de Iquique  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Iquique  
 Fono:  
 e.mail: aguilera71@gmail.com

### Aros Ojeda, Pedro

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2575.4600  
 e.mail: drpedroaros@gmail.com

### Ayach Nuñez, Freddy

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2575.4600  
 e.mail: freddy\_ayach@yahoo.es

### Baabor Aqueveque, Marcos

Institución: Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Santos Dumont 999  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2978.8260  
 e.mail: marcosbaabor@yahoo.com

### Barrientos Dumenés, Nelson

Institución: Hosp. del Trabajador - Servicio  
 Neurocirugía  
 Dirección: Ramón Carnicer 185  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2685.3000  
 e.mail: nbarrientos@entelchile.net

### Bedoya Barrios, Pedro

Institución: Hospital Regional de Copiapó  
 Dirección: Unidad de Neurocirugía  
 Ciudad: Copiapó  
 Fono:  
 e.mail: bedoyapedro@gmail.com

### Bennett Colomer, Carlos

Institución: Hosp. Carlos Van Buren - Serv.  
 Neurocirugía  
 Dirección: San Ignacio s/n  
 Ciudad: Valparaíso  
 Fono: (56.32) 220.4471  
 e.mail: carlos.bennett@gmail.com

### Butrón Vaca, Marcelo

Institución: Hospital del Profesor - Serv.  
 Neurocirugía  
 Dirección: Alameda 4860  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2299.6300  
 e.mail: ombutron@gmail.com

### Campos López, Gabriel

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2575.4600  
 e.mail: gcampos2@gmail.com

### Campos Puebla, Manuel

Institución: Clínica Las Condes  
 Dirección: Lo Fontecilla 441  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 Fono: (56.2) 2210.4609  
 e.mail: mcampos@clc.cl

### Canitrot Paniagua, Mario

Institución: Clínica Indisa  
 Dirección: Av. Santa María 1810  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2362.5555  
 e.mail: mariocanitrot@gmail.com

### Cantillano Carrera, Luis

Institución: Hosp. Regional de Concepción -  
 Serv. Neurocirugía  
 Dirección: O'Higgins 816 Of. 26  
 Ciudad: Concepción  
 Fono: (56.41) 222.4026  
 e.mail: lsegundocantillano@gmail.com

### Cantillano Malone, Cristián

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica -  
 Neurocirugía  
 Dirección: Marcoleta 367  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2686.3465  
 e.mail: christiancantillano@gmail.com

### Carmona Rammsy, Pablo

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Puerto Montt  
 Fono:  
 e.mail: prcr72@gmail.com

### Carrasco Riveros, Raúl

Institución: Universidad de Antofagasta -  
 Depto. Ciencias Médicas  
 Dirección: Av. Argentina 2000  
 Ciudad: Antofagasta  
 Fono: (56.55) 25.3339  
 e.mail: rcarras@vtr.net

### Cerda Cabrera, Jorge

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt -  
 Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Av. Seminario s/n  
 Ciudad: Puerto Montt  
 Fono: (56.65) 249.0098  
 e.mail: jorge.cerda.cabrera@gmail.com

### Colin Bordali, Enrique

e.mail: enriquecolinb@gmail.com

### Concha Gutiérrez, Selim

e.mail: selim@manquehue.net

### Concha Julio, Enrique

Institución: Clínica Las Condes  
 Dirección: Lo Fontecilla 441  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 Fono: (56.2) 2210.4569  
 e.mail: econcha@clinicalascondes.cl

### Corvalán Latapia, René

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2575.4600  
 e.mail: rene@corvalan.cl

### Cox Vial, Pablo

Institución: Hospital C. Van Buren -  
 Imagenología  
 Dirección: San Ignacio s/n  
 Ciudad: Valparaíso  
 Fono: (56.32) 220.4000  
 e.mail: pablo.cox@gmail.com

### Cuadra Cárdenas, Octavio

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2575.4600  
 e.mail: ocuadrainc@yahoo.com

### Cuevas Seguel, José Luis

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt -  
 Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Los Aromos 65  
 Ciudad: Puerto Montt  
 Fono: (56) 65236 2477  
 e.mail: cuevasseguel.joseluis@gmail.com

**Cubillos Lobos, Alejandro**

Institución: Clínica Indisa  
 Dirección: Av. Santa María 1810  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2362.5555  
 e.mail: alejandrocubillos@hotmail.com

**Chiorino Radaelli, Renato****De Ramón Silva, Raúl**

Institución: Hospital Militar - Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Av. Larraín 9100  
 Ciudad: La Reina-Santiago  
 Fono: (56.2) 2331.6000  
 e.mail: rdr@mi.cl

**Del Villar Pérez-Montt, Sergio**

Institución: Hospital Clínico Universidad Católica  
 - Servicio Neurocirugía  
 Dirección: Marcoleta 352 2º Piso  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2354.3465  
 e.mail: sergiodelvillar@gmail.com

**Elso Sanhueza, Luis**

Institución: Hosp. Regional de Concepción  
 - Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Lientur 559  
 Ciudad: Concepción  
 Fono: (56.41) 232.5866  
 e.mail: l.elso@sumet.cl

**Fassler Rebon, André**

Institución: Clínica Davila  
 Dirección: Av. Recoleta 464  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2730.8000  
 e.mail: dr.fassler@gmail.com

**Figueroa Rebolledo, Guillermo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2575.4600  
 e.mail: gfigueroar@hotmail.com

**Flandez Jadue, Boris**

Institución: Hospital Base Valdivia  
 Dirección: Av. Simpson 850  
 Ciudad: Valdivia  
 Fono: (56.63)  
 e.mail: flandezjadue@yahoo.com

**Flandez Zbinden, Boris**

e.mail: bflandez@uach.cl

**Flores Salinas, Jorge**

Institución: Hospital de Carabineros  
 Dirección: Av. Tobalaba 155 Of. 507  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2231.1107  
 e.mail: marias@mi.cl

**Fortuño Muñoz, Gonzalo**

Institución: Hosp. Herminda Martín de Chillán -  
 Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Francisco Ramírez 10  
 Ciudad: Chillán  
 Fono: (56.42) 20.8220  
 e.mail: gonzalo.fortuno@gmail.com

**Gleiser Joo, Kenneth**

Institución: Hospital Regional de Iquique  
 Dirección: Héroe de la Concepción 502  
 Ciudad: Iquique  
 Fono: (56.57) 39.5555  
 e.mail: kgleiser@vtr.net

**Gómez González, Juan C.****González Vicuña, Francisco**

Institución: Neuromédica  
 Dirección: Av. Libertad 1405 Of. 606  
 - Torre Coraceros  
 Ciudad: Viña del Mar  
 Fono: (56.32) 268.3860  
 e.mail: fragonvic@gmail.com

**Guajardo Hernández, Ulises**

Institución: Hosp. Regional de Temuco  
 - Serv. Neurocirugía  
 Dirección: M. Montt 115  
 Ciudad: Temuco  
 Fono: (56.45) 29.6505  
 e.mail: ulisesguajardo@gmail.com

**Guzmán Kramm, Carlos**

Institución: Hosp. San Pablo de Coquimbo -  
 Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Av. Videla s/n  
 Ciudad: Coquimbo  
 Fono: (56.51) 20.6366  
 e.mail: cgkramm@gmail.com

**Guzmán Rojas, Víctor**

Institución: Clínica La Portada  
 Dirección: Coquimbo 712 Of. 502  
 Ciudad: Antofagasta  
 Fono: (56.55) 22.4092  
 e.mail: guzmanescob@hotmail.com

**Heider Rojas, Klaus**

Institución: Hosp. Clínico San Pablo - Serv.  
 Neurocirugía  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Coquimbo  
 Fono: (56.51) 20.6366  
 e.mail: klausheid@gmail.com

**Holmgren Darrigrandi, Pablo**

Institución: Hosp. Barros Luco-Trudeau  
 - Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Gran Avenida 3204  
 Ciudad: San Miguel - Santiago  
 Fono: (56.2) 2394.9000  
 e.mail: pablohcl@yahoo.com

**Jarufe Yoma, Francisco**

Institución: Hospital Militar - Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Av. Larraín 9100  
 Ciudad: La Reina-Santiago  
 Fono: (56.2) 2331.6000  
 e.mail: jarufeyoma@yahoo.com

**Jiménez Palma, Oscar**

Institución: Hosp. Regional de Temuco  
 - Serv. Neurocirugía  
 Dirección: M. Montt 115  
 Ciudad: Temuco  
 Fono: (56.45) 29.6505  
 e.mail: oscarjimenezpalma@gmail.com

**Koller Campos, Osvaldo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2575.4600  
 e.mail: okollercampos@gmail.com

**Lacrapette Gajardo, Jacqueline**

Institución: Clínica Avansalud  
 Dirección: Av. Salvador 100  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 Fono: (56.2) 2366.2000  
 e.mail: jlacrapette@yahoo.com

**Lara Pulgar, Pablo**

Institución: Hospital Clínico Herminda Martín  
 Dirección: Av. Francisco Ramírez N° 10.  
 Ciudad: Chillán  
 Fono: (56-42) 58.6928  
 email: pablolar7188@gmail.com

**Lemp Miranda, Melchor**

Institución: Hospital Clínico Universidad de Chile  
 - Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Santos Dumont 999  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2978.8260  
 e.mail: mlemp@hucuch.cl

**Loayza Wilson, Patricio**

e.mail: patricioloayza@hotmail.com

**Lorenzoni Santos, José**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
 - Neurocirugía  
 Dirección: Marcoleta 367  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2686.3465  
 e.mail: jls@med.puc.cl

**Luna Andrades, Francisco**

Institución: Hospital Guillermo Grant Benavente  
 - Serv. Neurocirugía  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Concepción  
 Fono: (56.41) 223.8299  
 e.mail: flunaa@gmail.com

**Martínez Plummer, Hugo**

Institución: Clínica Dávila  
 Dirección: Recoleta 464  
 Ciudad: Santiago  
 Fono: (56.2) 2730.8000  
 e.mail: hmartinez@davila.cl

**Martínez Torres, Carlos**

Institución: Hospital FACH  
 - Servicio de Neurocirugía  
 Dirección: Av. Las Condes 8631  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 Fono: (56.2) 2782.6000  
 e.mail: carmartinez@gmail.com

**Massaro Marchant, Paolo**

Institución: Hosp. Carlos Van Buren  
 - Serv. Neurocirugía  
 Dirección: San Ignacio s/n  
 Ciudad: Valparaíso  
 Fono: (56.32) 220.4471  
 e.mail: paolo\_massaro@yahoo.com

**Mauersberger Stein, Wolfgang**

Institución: Hosp. Barros Luco-Trudeau  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Gran Avenida 3204  
Ciudad: San Miguel - Santiago  
Fono: (56.2) 2394.8944  
e.mail: heinz.mauersberger@usach.cl

**Melo Monsalve, Rómulo**

Institución: Instituto de Neurocirugía A. Asenjo  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2236.0170  
e.mail: rmelo@manquehue.net

**Mery Muñoz, Francisco**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
- Neurocirugía  
Dirección: Marcoleta 367  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2686.3465  
e.mail: franciscomery@hotmail.com

**Miranda Gacitua, Miguel**

Institución: Clínica Reñaca  
Dirección: Anabaena 336, Jardín del Mar  
Ciudad: Reñaca, Viña del Mar  
Fono: (56.32) 265.8000  
e.mail: mimiga@vtr.net

**Morales Pinto, Raúl**

Institución: Hosp. Barros Luco-Trudeau - Serv.  
Neurocirugía  
Dirección: Gran Avenida 3204  
Ciudad: San Miguel - Santiago  
Fono: (56.2) 2394.9000  
e.mail: raulemoralesp@gmail.com

**Moyano Pérez, Felipe**

Institución: Hospital Dipreca  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Vital Apoquindo 1200 5º Piso  
Ciudad: Las Condes - Santiago  
Fono:  
e.mail: felipemoyano78@gmail.com

**Müller Granger, Erick**

Institución: Neuromédica  
Dirección: Av. Libertad 1405 Of. 301  
- Torre Coraceros  
Ciudad: Viña del Mar  
Fono: (56.32) 268.3860  
e.mail: emullerg@gmail.com

**Muñoz Gajardo, Rodolfo**

Institución: Hospital Regional de Talca  
Dirección: 1 Norte 13 Oriente 1951  
Ciudad: Talca  
Fono:  
e.mail: rm.neuro@gmail.com

**Mura Castro, Jorge**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: jorgemuramd@gmail.com

**Norambuena Sepúlveda, Filadelfo**

Institución: Hospital Regional de Puerto Montt  
Dirección: Servicio de Neurocirugía  
Ciudad: Puerto Montt  
Fono:  
e.mail: fitonora@hotmail.com

**Olivares Villarroel, Abel**

Institución: Clínica Arauco Salud  
Dirección: Avda. Presidente Kennedy 5413-B.  
Parque Arauco  
Ciudad: Las Condes - Santiago  
Fono: (56.2) 2299.0299  
e.mail: dr.abel.olivares@gmail.com

**Orellana Tobar, Antonio**

Institución: Universidad de Valparaíso - Decanato  
Dirección: Hontaneda 2653  
Ciudad: Valparaíso  
Fono: (56.32) 250.7695  
e.mail: draot@vtr.net

**Ortega Ricci, Eduardo**

Institución: Hospital Regional de Valdivia  
Dirección: Casilla 1258  
Ciudad: Valdivia  
Fono: (56.63) 21.6930  
e.mail: ortegaricci@gmail.com

**Ortiz Pommier, Armando**

Institución: Clínica Las Condes  
Dirección: Lo Fontecilla 441  
Ciudad: Las Condes - Santiago.  
Fono: (56.2) 2210.4609  
e.mail: aortiz@clc.cl

**Otayza Montagnon, Felipe**

Institución: Clínica Las Condes  
Dirección: Lo Fontecilla 441  
Ciudad: Las Condes - Santiago.  
Fono: (56.2) 2210.4609  
e.mail: fotayza@yahoo.com

**Oyarzo Ríos, Jaime**

Institución: Hosp. Barros Luco-Trudeau  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Gran Avenida 3204  
Ciudad: San Miguel - Santiago  
Fono: (56.2) 2394.8944  
e.mail: joyarzor@yahoo.com

**Palma Varalla, Luis**

e.mail: luchopalma@hotmail.com

**Parra Bustamante, Marcelo**

Institución: Clínica Dávila  
Dirección: Av. Recoleta 464  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 27308000  
e.mail: docparra@gmail.com

**Pavez Salinas, Alonso**

Institución: Hosp. San Pablo de Coquimbo  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Av. Videla s/n  
Ciudad: Coquimbo  
Fono: (56.51) 31.1222  
e.mail: apavez@ucn.cl

**Pinto Vargas, Jaime**

Institución: Hospital Regional de Concepción  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Pedro de Valdivia 801  
Ciudad: Concepción  
Fono: (56.41) 220.6000  
e.mail: jaimempinto@gmail.com

**Poblete Poulsen, Tomás**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: tompoblete@gmail.com

**Quintana Marín, Leonidas**

Institución: Hosp. Carlos Van Buren  
- Servicio de Neurocirugía  
Dirección: San Ignacio 725  
Ciudad: Valparaíso  
Fono: (56.32) 220.4000  
e.mail: leonquin@gmail.com

**Ravera Zunino, Franco**

Institución: Hospital Regional de Rancagua -  
Servicio de Neurocirugía  
Dirección: Alameda 611  
Ciudad: Rancagua  
Fono: (56.72) 20.7227  
e.mail: fraveraz@yahoo.com

**Riquelme Segovia, Luis Fco**

Institución: Clínica Dávila - Radiocirugía  
Dirección: Av. Recoleta 464 - Edif. D Piso -1  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 27308000  
e.mail: 74lfrs@gmail.com

**Rivas Weber, Walter**

Institución: Hosp. Regional de Concepción  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Chacabuco 916  
Ciudad: Concepción  
Fono: (56.41) 224.1004  
e.mail: rivas.weber@gmail.com

**Rivera Miranda, Rodrigo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: riveranrx@gmail.com

**Rodríguez Covili, Pablo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2394.8943  
e.mail: prc@neuroclinica.cl

**Rojas Pinto, David**

Institución: Hosp. Barros Luco-Trudeau  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Gran Avenida 3204  
Ciudad: San Miguel - Santiago  
Fono: (56.2) 2394.8943  
e.mail: drojasp@vtr.net

**Rojas Valdivia, Ricardo**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica -  
Serv. Neurocirugía  
Dirección: Marcoleta 367  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2686.3465  
e.mail: rojasval@vtr.net

**Rojas Zalazar, David**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: drojasz@gmail.com

**Rossel Troncoso, Felipe**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Marcoleta 367  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2686.3465  
e.mail: frossel@gmail.com

**Ruiz Ramírez, Alvaro**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: alvaroruiz@vtr.net

**Santorcuato Fuentes, Francisco**

Institución: Hosp. Del Trabajador  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Ramón Carnicer 185  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2685.3000  
e.mail: fsantorcuato@hotmail.com

**Silva Gaete, David**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: dsilvainc@hotmail.com

**Stipo Rosales, Juan**

Institución: Hospital Regional de Osorno  
Dirección: Serv. Neurocirugía  
Ciudad: Osorno  
Fono:  
e.mail: juanitostipo@gmail.com

**Tagle Madrid, Patricio**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
- Servicio Neurocirugía  
Dirección: Marcoleta 367  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2686.3465  
e.mail: ptagle@med.puc.cl

**Taha Moretti, Lientur**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: lientur.taha@gmail.com

**Torche Astete, Máximo**

Ciudad: Concepción  
Fono: (56.41) 223.6750  
e.mail: maxtorche@gmail.com

**Valdés Whittle, Cristián**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: cvaldesw@yahoo.com

**Valdivia Bernstein, Felipe**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: felipevaldivia@manquehue.net

**Valenzuela Abasolo, Sergio**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: valen1@manquehue.net

**Valenzuela Córdova, Samuel**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: samvalenzu@yahoo.com

**Valladares Asmussen, Héctor**

Ciudad: Viña del Mar  
Fono: (56.32) 268.3860

**Vallejo Geiger, Rodrigo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: rodvallejo@yahoo.com

**Vázquez Soto, Pedro**

Institución: Hosp. Clínico Universidad de Chile  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Santos Dumont 999  
Ciudad: Independencia - Santiago  
Fono: (56.2) 2978.8260  
e.mail: pvazquez@yahoo.es

**Vergara Cabrera, Miguel**

Institución: Clínica San José  
Dirección: Juan Noé 1370  
Ciudad: Arica  
Fono: (56.58) 25.4831  
e.mail: mavergarac@hotmail.com

**Vielma Pizarro, Juan**

Institución: Hospital C. Van Buren  
Dirección: Casilla 616  
Ciudad: Viña del Mar  
Fono: (56.32) 281.4769  
e.mail: jvielma96@gmail.com

**Vigueras Aguilera, Roberto**

Institución: Hospital del Trabajador de  
Concepción - ACHS  
Dirección: Cardenio Avello 36  
Ciudad: Concepción  
Fono: (56.41) 240.2112  
e.mail: rvigueras@vtr.net

**Vigueras Aguilera, Rogelio**

Institución: Hospital Guillermo Grant Benavente  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Chacabuco 916  
Ciudad: Concepción  
Fono: (56.41) 224.1004  
e.mail: rogeliovigueras@gmail.com

**Vigueras Alvarez, Sebastián**

Institución: Hospital Guillermo Grant Benavente  
- Serv. Neurocirugía  
Dirección: Chacabuco 916  
Ciudad: Concepción  
Fono: (56.41) 224.1004  
e.mail: savigueras@hotmail.com

**Villanueva Garín, Pablo**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
- Neurocirugía  
Dirección: Marcoleta 352, 2º Piso  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2686.3465  
e.mail: pvg@med.puc.cl

**Yáñez Lermada, Alfredo**

Institución: Clínica Alemana  
Dirección: Av. Manquehue Norte 1499  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 22101111  
e.mail: alermada@vtr.net

**Yokota Beuret, Patricio**

Institución: Neuromédica  
Dirección: Av. Libertad 1405 Of. 301  
- Torre Coraceros  
Ciudad: Viña del Mar  
Fono: (56.32) 268.3860  
e.mail: pyokota@vtr.net

**Zamboni Tognolini, Renzo**

Institución: Clínica Dávila  
Dirección: Recoleta 464  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2730.8000  
e.mail: rzamboni@doctor.com

**Zamorano Rodríguez, Lucia**

Institución: Detroit Medical Center  
- William Beaumont Hospital  
Dirección: 31500 Telegraph Road Suite 200  
Ciudad: Bingham Faros MI 48025 - U.S.A.  
Fono: (1.248) 72.32477  
e.mail: lzamorano@aol.com

**Zomosa Rojas, Gustavo**

Institución: Hosp. Clínico Universidad de Chile  
- Servicio Neurocirugía  
Dirección: Santos Dumont 999  
Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2978.8260  
e.mail: gzomosar@hotmail.com

**Zuleta Ferreira, Arturo**

Ciudad: Santiago  
Fono: (56.2) 2575.4600  
e.mail: zuletaneurocir@hotmail.com

# Normas de publicación

---

## Instrucción a los Autores

Revista Chilena de Neurocirugía publicará artículos sobre neurocirugía y ciencias relacionadas.

Las contribuciones pueden tener forma de editoriales, artículos originales, revisiones, reporte de casos, notas terapéuticas, notas técnicas, artículos especiales, cartas al editor, comentarios de congresos, y resúmenes de publicaciones de interés para los neurocirujanos.

Los manuscritos deben ser elaborados de acuerdo con estas instrucciones para autores.

Todos los artículos enviados quedarán a criterio del comité editorial para su publicación.

Las correcciones realizadas por dicho comité se limitarán a una revisión de la impresión; cualquier cambio en el texto enviado deberá ser realizado por los autores, quienes serán enteramente responsables por las opiniones vertidas en sus artículos.

## Los artículos científicos podrán tener los siguientes formatos:

**Editorial.** Solicitados por los editores, deberán tratar sobre un tópico de interés, donde el autor expresará su opinión personal. Se aceptará un máximo de 10 páginas y hasta 30 referencias. El artículo no deberá estar subdividido.

**Artículos originales.** Deberán aportar una nueva dimensión al tema tratado. Se aceptarán un máximo de 20 páginas y 60 referencias; el artículo deberá estar dividido en las siguientes secciones: introducción, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

**Revisiones.** Deberán tratar sobre el conocimiento disponible sobre el tema y elaborar un análisis crítico. Se aceptarán un máximo de 25 páginas y 100 referencias. El artículo puede dividirse en secciones si se lo considera necesario.

**Reporte de casos.** Describirán casos clínicos de particular interés. Deberán tener un máximo de 10 páginas y 30 referencias. El artículo deberá estar subdividido en las siguientes secciones: introducción, caso clínico (o serie), discusión y conclusiones.

**Notas terapéuticas.** Se tratará de presentación y manejo de medicamentos. Un máximo de 10 páginas y 30 referencias serán aceptadas. Deberán estar divididos en las siguientes secciones: introducción, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

**Notas técnicas.** Revisiones críticas de nuevas técnicas y equipamiento. Se aceptará un máximo de 10 páginas y 30 referencias. Deberán subdividirse en las siguientes secciones: introducción, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

**Artículos especiales.** Tratarán sobre historia de la medicina, métodos de enseñanza, aspectos económicos y legislativos concernientes a la medicina y la especialidad. El artículo podrá estar dividido en secciones si el autor lo considera necesario. Se aceptarán un máximo de 10 páginas y 30 referencias.

**Cartas al editor.** Deberán referirse a artículos publicados previamente, tópicos de interés general, comentarios o hallazgos científicos sobre los que el autor desee llamar la atención del lector en forma breve. Un máximo de 2 páginas y 5 referencias serán aceptadas.

**Comentarios de congresos.** Tendrán como objetivo informar al lector sobre los temas tratados en congresos de la especialidad a los cuales el autor haya concurrido, haciendo un análisis crítico sobre las discusiones y conclusiones. Tendrán un máximo de 10 páginas y 30 referencias.

**Resúmenes de publicaciones.** Tratarán sobre artículos de revistas a los que el autor haya tenido acceso y sean de interés para la especialidad. Deberán tener un máximo de 10 páginas.

## Preparación de los manuscritos

Serán aceptados trabajos originales en idioma español o inglés en forma indistinta, deberán contar con traducción del título y un resumen en el otro idioma.

El trabajo debe ser en Microsoft Word 2003 o superior y dividido en las siguientes secciones:

### Página de títulos:

- Título sin abreviaciones, con traducción al inglés o español según corresponda.
- Nombre y apellido de los autores.

- Institución donde el trabajo fue realizado o donde trabaja el autor.
- Nombre, dirección, teléfono, fax e e-mail del autor a quien deberá enviarse la correspondencia.
- Referencia a congresos donde el trabajo haya sido presentado.
- Mención de fundaciones o contratos de investigación
- Agradecimientos.

**Resumen:**

Los artículos deberán incluir un resumen en castellano y en inglés, de no menos de 200 y no más de 250 palabras, que permita al lector tener un concepto cabal del contenido.

No se requerirán resúmenes de editoriales, revisiones ni cartas al editor

**Palabras clave:** Deben referirse a los términos del Medical Subject Index (MeSH) del Index Medicus.

**Texto:**

**Debe contar con los siguientes elementos:**

**Introducción:**

Describe el presente estado del conocimiento y el objetivo de la investigación.

**Material y métodos:**

Descripción clínica de los sujetos usados en la experimentación, (pacientes, animales de experimentación, incluyendo los grupos de control), identificación de la metodología, equipamientos (nombre y domicilio del fabricante, entre paréntesis), y procedimientos, con suficiente detalle para permitir a otros investigadores reproducir los resultados. Especifique métodos bien conocidos, incluyendo procedimientos estadísticos, mencione y de una breve descripción de métodos no demasiado conocidos, describa ampliamente métodos nuevos o modificados, justifique su uso y establezca sus límites.

En el caso de las drogas, en todos los casos debe indicarse su nombre genérico, dosis y vía de administración; el nombre comercial puede colocarse entre paréntesis.

Las unidades de medida, símbolos y abreviaturas deben estar de acuerdo con los estándares internacionales: las unidades de medida (longitud, peso y volumen) deben estar expresadas en unidades métricas; las temperaturas en grados centígrados y las presiones en milímetros de mercurio. Todas las mediciones hematológicas o bioquímicas deben ser expresadas en unidades métricas siguiendo el International System of Units (IS).

Los autores deben evitar utilizar símbolos o abreviaturas poco conocidos, en todos los casos, estas deben ser aclaradas la primera vez que se usen en el texto.

**Resultados:**

Deben presentarse como tablas estadísticas o gráficos, o procesados estadísticamente y expresados en el texto en forma concisa.

**Discusión y conclusiones:**

Comentario sobre los resultados, con posible comparación con datos de la literatura. La importancia en la práctica clínica y la investigación, también deberá ser establecida; la discusión deberá ser rigurosa y de acuerdo a los datos experimentales.

**Referencias:**

Deberán contener sólo los autores citados en el texto, ser numeradas usando números arábigos, en orden alfabético secuencial de la primera letra del apellido del autor.

Las referencias deben expresarse en el formato estándar aprobado por el Committee of Medical Journal Editors:

**Revistas:** Cada referencia deberá especificar el apellido del autor y sus iniciales (se hace una lista de todos los autores hasta seis, si son siete o más se nombra a los tres primeros y se agrega "et al"), el título original del artículo, el nombre de la revista (respetando las abreviaturas usadas en el Index Medicus), el año de publicación, el número de volumen y el número de la primera y última página. Siguiendo los estándares internacionales sea cuidadoso en la puntuación cuando cite artículos bibliográficos.

**Libros y monografías:** Debe señalarse nombre de los autores, título, edición, editorial, lugar y año de publicación, y páginas citadas.

**Tablas:**

Cada tabla deberá ser enviada en archivos separados del texto matriz, precisando el N° de la tabla; además, en el texto matriz se debe especificar claramente la ubicación de la o las tablas. La tabla o gráfico debe ir en formato xls, jpg o ppt.

**Figuras:**

Las figuras deberán enviarse insertas en el texto matriz, o en archivos separados del texto matriz, precisando el N° de la figura; además en el texto matriz se debe especificar claramente la ubicación de la o las figuras. La figura debe ir en formato jpg o bmp.

Las fotografías o figuras deberán estar asociadas a un texto de no más de 25 palabras que se debe incluir en el archivo del

texto matriz, referenciado a la figura o fotografía.

En el caso de cortes histológicos deberá constar el aumento utilizado y la técnica de coloración.

**Certificación de los autores:**

Deberá adjuntarse una nota firmada por los autores, donde estos certifican que el material remitido no ha sido publicado previamente, ni está en consideración para ser publicado, incluyendo revistas o libros.

En caso de reproducir artículos o fragmentos de ellos, deberá adjuntarse la conformidad por escrito del titular de la propiedad intelectual.

**Envío del Trabajo**

Los trabajos se recibirán por correo electrónico en la siguiente dirección:

**Dr. Leonidas Quintana Marín**

**Editor**

**Revista Chilena de Neurocirugía**

**Correo electrónico: leonquin@gmail.com**

Anotar que se hace envío del trabajo, y colocar los archivos tanto de texto, como tablas y figuras como attaché. Es muy recomendable que en el archivo de texto se ubiquen las figuras con su leyenda, de preferencia en formato jpg., para facilitar su envío por correo electrónico.

Si se prefiere hacer el envío por correo certificado, todos los discos de computación enviados (discos compactos) deberán estar rotulados con el nombre del primer autor, el título del trabajo, la leyenda texto, figura Nro., Tabla Nro., etc., y colocados en un sobre amortiguado contra golpes.

Deberán ser enviados a:

**Dr. Leonidas Quintana Marín. Av. Libertad 1405 of. 301-Torre Coraceros- Viña del Mar- Chile.**







# HELICO



# Medtronic