

Imágenes en Epilepsia Refractaria: ayudando a una solución definitiva

Ximena Stecher^{1,2,3,5}, Valeria Schonstedt^{1,2,5}, Fernando Carreño^{1,2,5}, Francisco Zamorano^{2,4,5}

ABSTRACT

Up to 30% of patients suffering from focal epilepsy will have a refractory course. In these patients resection oriented surgery of the epileptogenic area is considered the only definitive therapy for crisis control.

Surgery success depends greatly on finding and characterizing the epileptogenic lesion. It is also fundamental to define the location of the eloquent brain areas to avoid important sequelae, playing the neuroimages a fundamental roll, by making a correct diagnosis and helping to plan the surgery.

In this article we will briefly review the most important image techniques used in patients with refractory epilepsy in our institution, based on clinical cases.

RESUMEN

Hasta un 30% de los pacientes con epilepsia focal tienen un curso refractario a la farmacoterapia (1), padeciendo una peor calidad de vida,

1. Radiólogos, Departamento de Radiología Clínica Alemana de Santiago.
2. Unidad de Imágenes Cuantitativas Avanzadas, Departamento de Imágenes, Clínica Alemana de Santiago.
3. Profesora asistente de radiología, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago – Universidad del Desarrollo.
4. División de Neurociencia, Centro de Investigación en Complejidad Social (neuroCICS), Universidad del Desarrollo.
5. Centro Avanzado de Epilepsia de la Clínica Alemana de Santiago.

*Los autores declaran no tener conflictos de intereses.
Recibido: 24-04-2018. Aceptado 24-06-2018.*

con mayor deterioro intelectual y sicosocial (2). Las dos causas más comunes de epilepsia refractaria son la epilepsia del lóbulo temporal por esclerosis temporal mesial (ETM) y la epilepsia secundaria a displasias corticales focales (DCF) (3), siendo la resección quirúrgica de la lesión epileptógena el tratamiento más efectivo en ambas entidades. (4)

En estos pacientes, las técnicas de imágenes avanzadas -tanto morfológicas como funcionales- juegan un rol fundamental en la detección del área epileptógena para su eventual resección; siendo además necesarias para la planificación quirúrgica y determinación de eventuales secuelas postoperatorias.

En esta revisión, se describirán brevemente las principales técnicas de imagen que se utilizan en los pacientes con epilepsia refractaria en nuestra institución, aportando ejemplos de cada una de ellas.

1. RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección en la pesquisa de lesiones estructurales epileptógenas. En pacientes con epilepsia refractaria, la presencia de una lesión visible aumenta la probabilidad de éxito del tratamiento quirúrgico, lo que obliga a optimizar al máximo los recursos para detectarlas, en especial en el caso de pacientes portadores de DCF y ETM.

El uso de protocolos de RM creados específicamente para la búsqueda de estas lesiones, en particular cuando son guiados por una sospecha localizadora (basada en la semiología

de las crisis y los estudios electroencefalográficos), aumenta la sensibilidad de la técnica hasta un 91% al ser interpretada por un(a) neurorradiólogo(a) de experiencia, versus 50% en protocolos estándar (5).

Los protocolos de epilepsia deben ser realizados en resonadores de alto campo; es decir, de al menos 1.5 Tesla (T), existiendo sin embar-

go suficiente información para afirmar que los equipos 3T tienen un mejor desempeño que los 1.5T en la detección de DCF. Esta diferencia se debe principalmente a un aumento de la relación señal-ruido, y a una mayor resolución por contraste entre la sustancia gris y la sustancia blanca, observada en los equipos 3T (sobre un 40%) (6) (Figura 1).

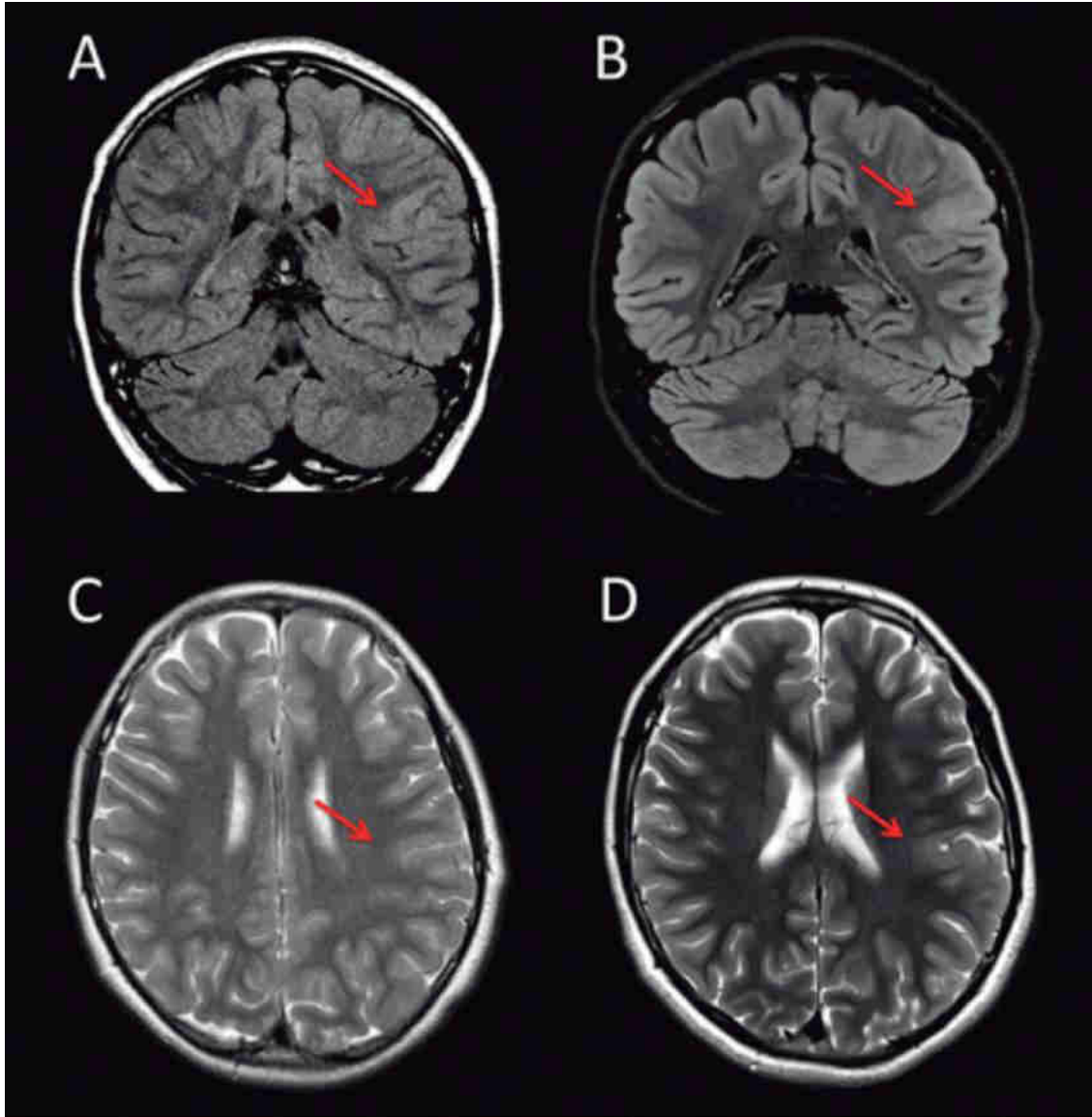


Figura 1. La flecha roja muestra una DCF frontal izquierda estudiada en RM 1.5T (A y C) y 3T (B y D). La DCF es más evidente en el equipo 3T, tanto en el FLAIR coronal (B) como en el T2 axial (D).

1.1 Arterial Spin Labelling (ASL)

El ASL es una técnica de perfusión por RM que mide el flujo sanguíneo cerebral usando un marcador endógeno, es decir, sin necesidad de administrar gadolinio.

Las áreas epileptógenas pueden tener variaciones en su flujo sanguíneo, más consistentes en el período interictal, en el que se demuestra hipoperfusión. En el caso del período postictal inmediato, hay reportes contradictorios, que muestran tanto aumento como disminución del flujo. Estas variaciones pueden ser pesquisada por el ASL, siendo su sensibilidad proporcional al tamaño de la lesión, y a la frecuencia y duración de las crisis (7) (Figuras 2 y 3).

2. POSTPROCESO CUANTITATIVO

El postproceso cuantitativo de las imágenes consiste en la medición de ciertos valores absolutos de algún parámetro de interés. Con estos valores, se puede realizar una comparación morfológica estadística entre las imágenes del paciente y un *template* (templado) construido

en base a personas sanas. Esta comparación va a definir aquellas localizaciones en que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores obtenidos en el paciente y los del *template*. En el caso de los pacientes portadores de epilepsia refractaria, los postprocesos cuantitativos de nuestra institución consideran medidas como la volumetría hipocampal, el grosor cortical, la diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca, y la profundidad de los surcos.

2.1 Volumetría Hipocampal

La volumetría es una técnica cuantitativa para medición de volúmenes, tal como su nombre lo señala. En el caso de la volumetría hipocampal, se realiza una técnica automática de medición del volumen total de los hipocampos y de sus principales porciones.

La ETM es la causa principal de epilepsia refractaria de origen temporal. Se caracteriza por pérdida de células neuronales, asociada a gliosis. En las imágenes, se representa a través de un menor volumen hipocampal, aumento de

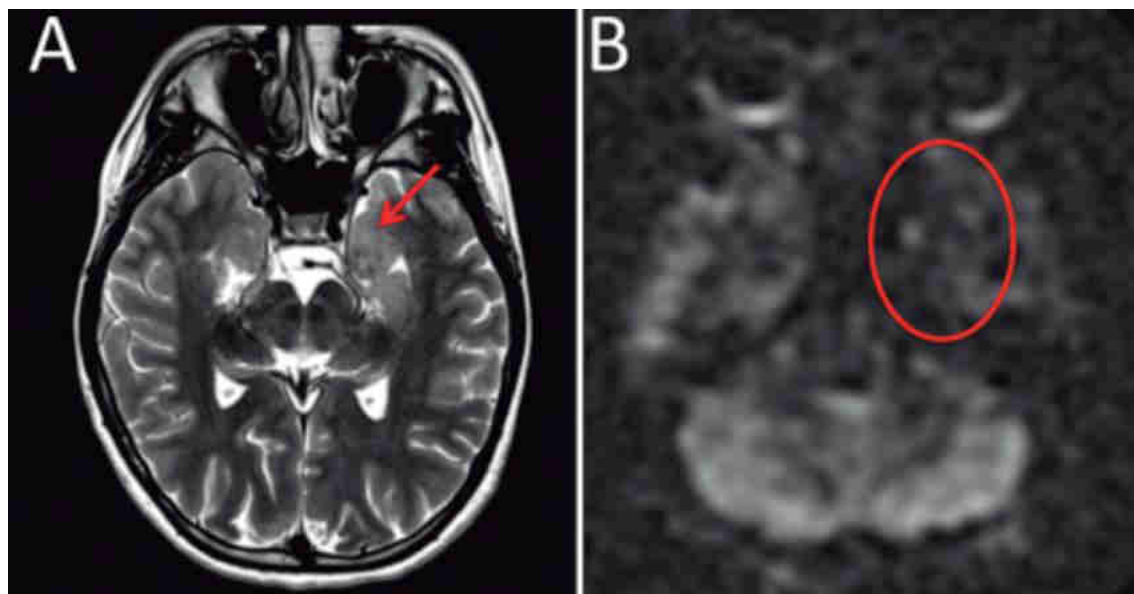


Figura 2. La flecha roja señala un hamartoma de la amígdala cerebral izquierda (figura A) comprobado histológicamente. La secuencia ASL (figura B) muestra hipointensidad, que traduce disminución de flujo en la lesión y el hipocampo correspondiente, señalada con un círculo rojo.

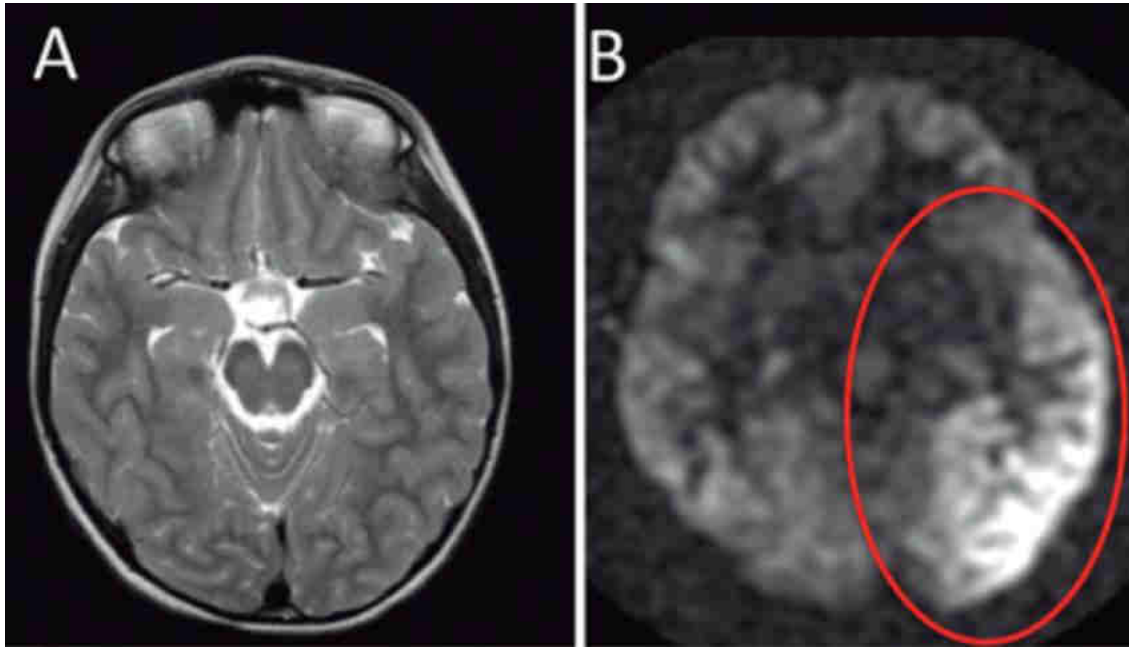


Figura 3. La figura A representa un T2 axial sin alteraciones. En la figura B se reconoce extenso aumento de flujo sanguíneo cerebral en la secuencia de ASL, en un paciente cuyo EEG mostraba actividad témporo-parieto-occipital izquierda.

señal en secuencias con TR largo, y pérdida de la estructura interna hipocampal normal. Esta entidad es susceptible de tratamiento quirúrgico, con mejor pronóstico que otras causas de epilepsia refractaria (Figura 4).

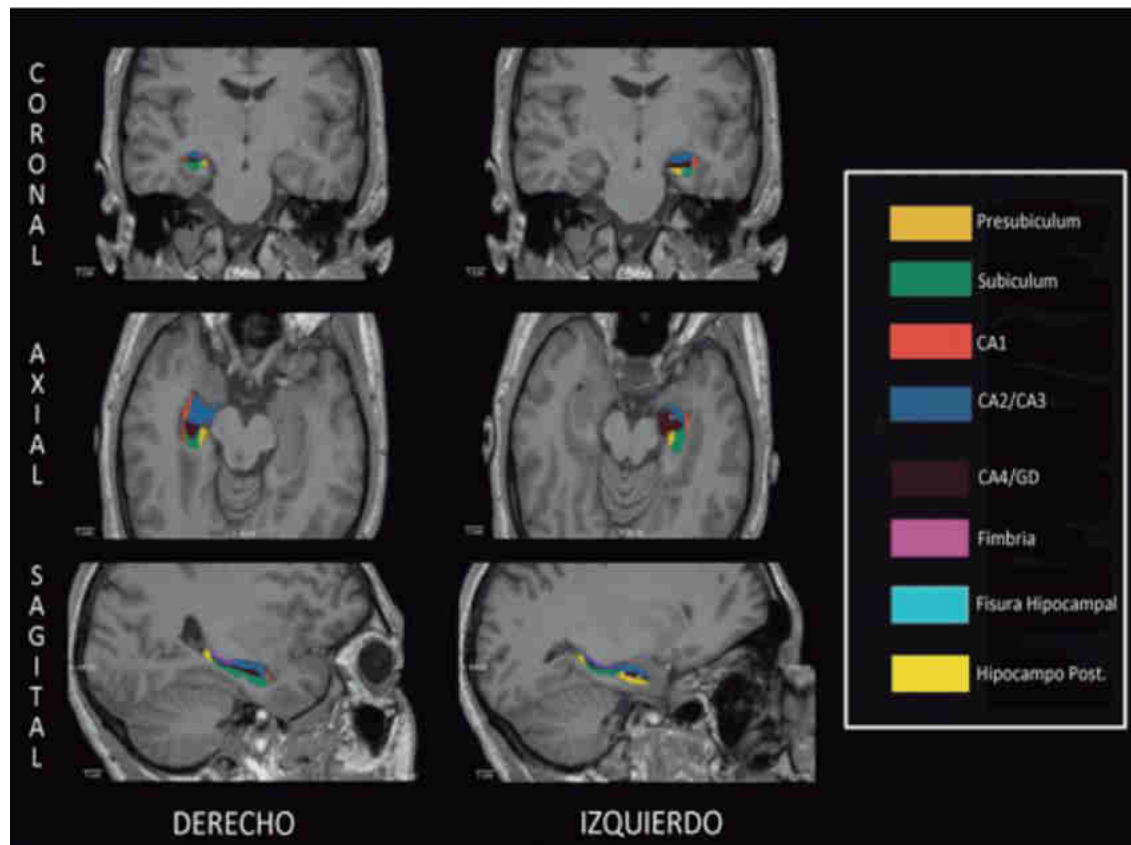
2.2 Programa de Análisis Morfométrico (MAP)

MAP es un software diseñado para facilitar la pesquisa de DCF, funcionando como una herramienta de tamizaje de alta sensibilidad, pero baja especificidad. Para esto, se adquieren 3 mapas tridimensionales, denominados “unión”, “extensión” y “grosor”. Los mapas evalúan distintas características propias de las DCF, como la pérdida de la definición entre la corteza y la sustancia blanca (*unión*), extensión anómala de las circunvoluciones (*extensión*), y grosor cortical alterado (*grosor*) (8). Los resultados obtenidos en el paciente son comparados con un *template*, y MAP señala aquellas áreas en que hay una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del(la) paciente y la población normal.

Al ser altamente sensible pero poco específico, MAP va a mostrar múltiples áreas posiblemente alteradas, las que luego deben ser revisadas por el(la) neurorradiólogo(a) para determinar si corresponden realmente a una DCF o son de otro origen (variantes anatómicas o lesiones de otra naturaleza) (Figuras 5 y 6).

3. PET

PET (positron emission tomography) es una técnica de Medicina Nuclear en la que se utiliza la inestabilidad de un elemento radioactivo (radioisótopo), que produce positrones tras desintegrarse los protones de su núcleo, y emite fotones cuando se aniquila el positrón. Los fotones pueden ser detectados por una cámara Gamma, y finalmente ser transformados en imágenes. La adición de una molécula biológica convierte este radioisótopo en lo que llamamos un radiotrazador, que puede ser utilizado según sea su metabolización. En el caso del PET cerebral, el radiotrazador más usado es la glucosa marcada con Flúor 18 (F18-FDG). Puesto que la glucosa es el nutriente casi exclu-



Volumetría Hipocampal		
	Derecho (mm3)	Izquierdo (mm3)
Hipocampo Post.	551,70	427,72
Presubiculum	488,64	421,20
CA 1	433,39	356,09
CA 2-3	1313,81	1022,40
Fimbria	60,21	65,52
Subiculum	800,52	618,74
CA 4-GD	763,66	586,25
Fisura Hip.	67,84	45,53
Volumen Total	4479,76	3543,44

Figura 4. Volumetría hipocampal que muestra que el hipocampo derecho tiene un volumen 4479 cc versus 3543cc el izquierdo, diferencia significativa en el contexto de una esclerosis temporal mesial izquierda.

sivo del cerebro, resulta excelente para evaluar su metabolismo.

Además, el constante avance de las técnicas de

imagen ha permitido realizar la fusión de las imágenes PET con las de Tomografía Computada (TC) y RM en adquisición simultánea, siendo actualmente común el uso del PET-TC

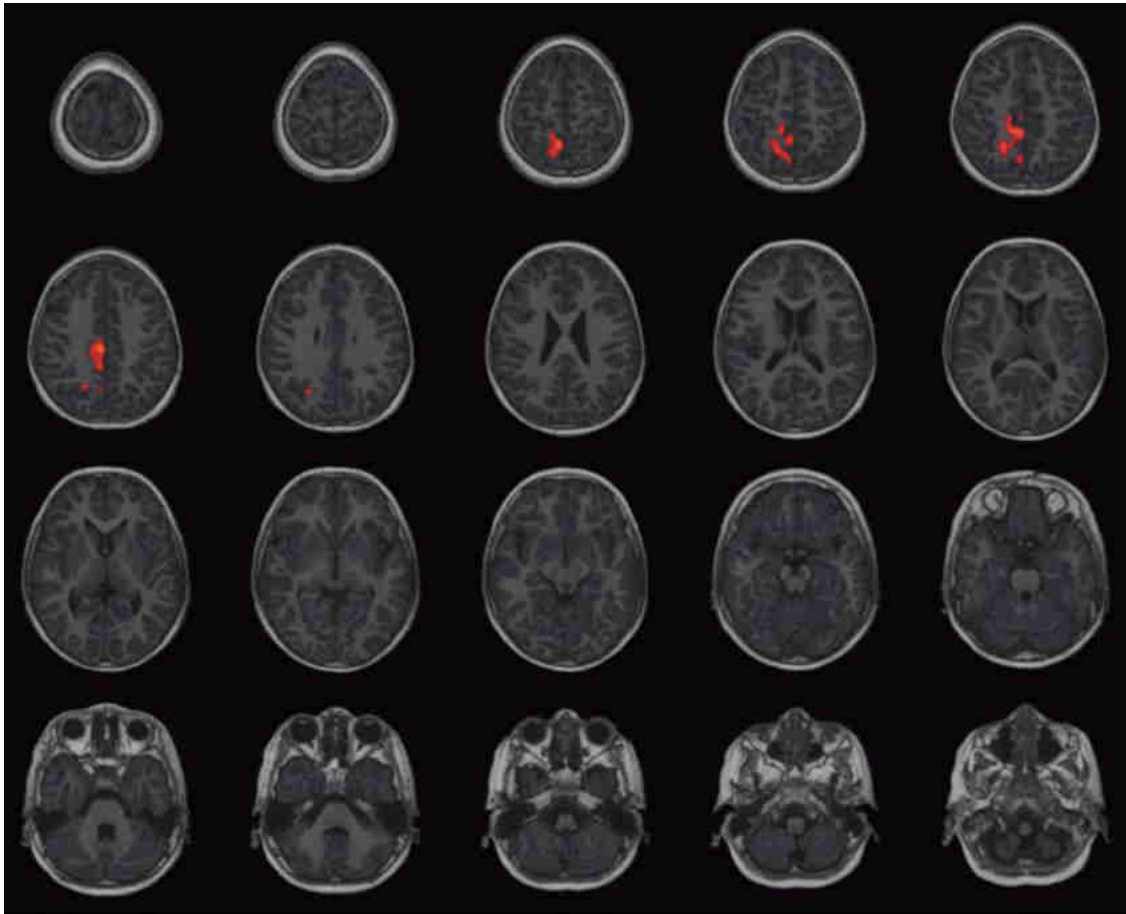


Figura 5. Reconstrucción axial y coronal del volumétrico T1 de un paciente de 5 años con una epilepsia refractaria, en que se muestran en rojo aquellas áreas en que MAP reconoció una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del paciente y aquellos del template.

y cada vez más frecuente el de PET-RM.

El PET-TC cerebral ha sido utilizado en neurorradiología principalmente en el estudio de tumores encefálicos, de enfermedades neurodegenerativas (9) y de epilepsia (10). Se ha constituido en una herramienta de gran impacto en la evaluación de las epilepsias refractarias, con altísima sensibilidad en la detección de las áreas epileptógenas, las que, por su alteración funcional, presentan reducción en la captación celular de la glucosa (es decir, son hipometabólicas) en el período interictal. El PET-TC cerebral con F18-FDG es particularmente útil, y se considera que su indicación actual por excelencia es el estudio de epilepsias refractarias,

en pacientes en quienes se evalúa la posibilidad de tratamiento quirúrgico y no se ha logrado detectar una alteración estructural (epilepsias “RM-negativas”) (11).

El carácter cuantitativo de la adquisición de las imágenes PET permite su análisis con softwares específicos y, además, la comparación con *templates* de sujetos normales. Esto permite identificar las áreas de mayor hipometabolismo; diferenciar hipometabolismo real de variaciones normales (como, por ejemplo, en los hipocampos); e inclusive, guiar la cirugía de lesiones que por su gran tamaño serían irresecables, apuntando a la resección parcial de las áreas de menor metabolismo (es decir, las

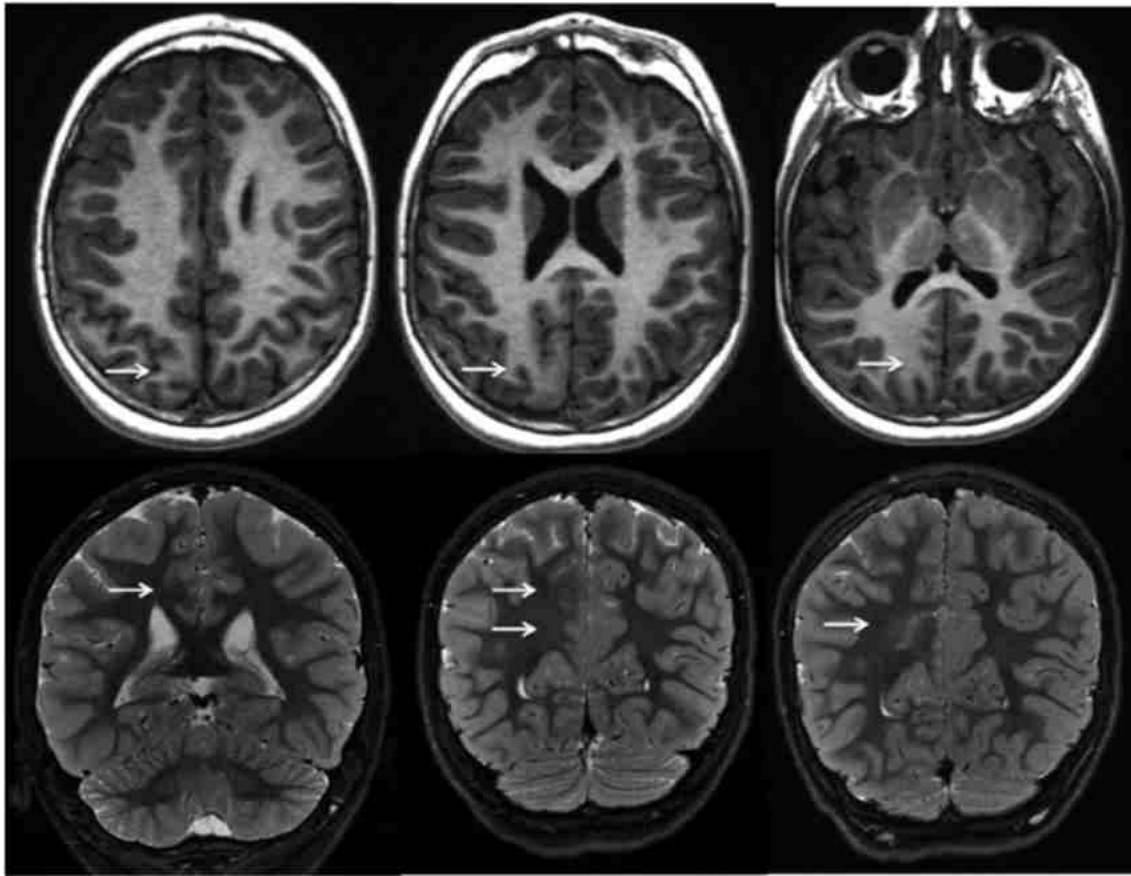


Figura 6. En el mismo paciente, se reconoce pérdida de la diferenciación córtico-subcortical (secuencias T1 fila superior) e hiperintensidad STIR (fila inferior) en aquella área señalada como alterada en el MAP. El paciente fue sometido a una cirugía de epilepsia, mostrando la histología una extensa DCF.

teóricamente implicadas en la epileptogénesis), existiendo reportes de libertad de crisis.

4. RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

La resonancia magnética funcional es una técnica que mide de forma indirecta la actividad cerebral, estimando la actividad metabólica asociada a procesos neuronales. Se basa en el aumento normal del consumo de oxígeno por parte de un área activa a nivel cerebral, lo que traduce un mayor paso de oxihemoglobina a deoxihemoglobina; esta última produce una caída de señal en la secuencia BOLD, utilizada en este tipo de estudio. Existen dos tipos principales de RM funcional: la basada en paradig-

mas y la que se obtiene en reposo. En el caso de los pacientes que se estudian para planificación quirúrgica, se prefiere la técnica basada en paradigmas: se solicita al paciente que realice una actividad (por ejemplo, mover los dedos) y luego descansa, consiguiendo identificar aquella región de la corteza precentral involucrada en el movimiento de la mano. Dicha región presentará mayor caída de señal, lo que traduce un mayor consumo de oxígeno secundario a la actividad eléctrica realizada. Además, existen pruebas específicas para evaluar la lateralización del lenguaje /que han remplazado al test de Wada) y paradigmas para localizar la corteza visual. (Figuras 9 y 10).

La RM funcional permite generar un mapa

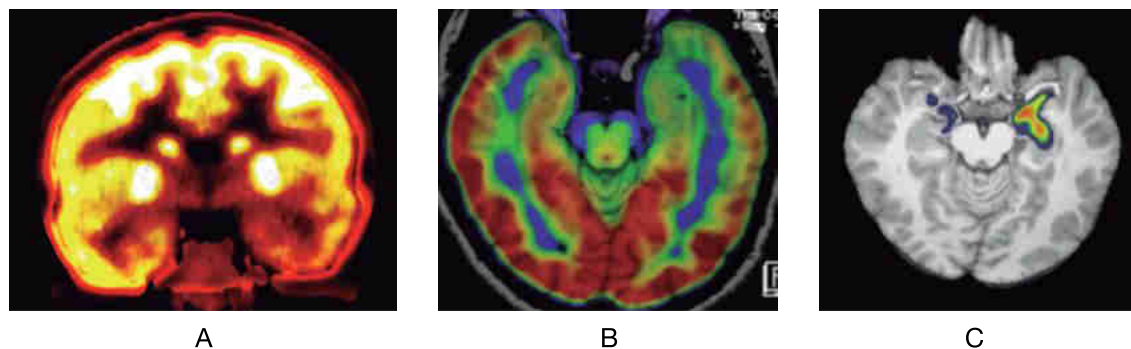


Figura 7. El mismo paciente de la figura 2, portador de un hamartoma hipocampal izquierdo. Se aprecia claramente el hipometabolismo de la amígdala con extensión al hipocampo (en la figura C se representa con mayor intensidad de color el área más hipometabólica).

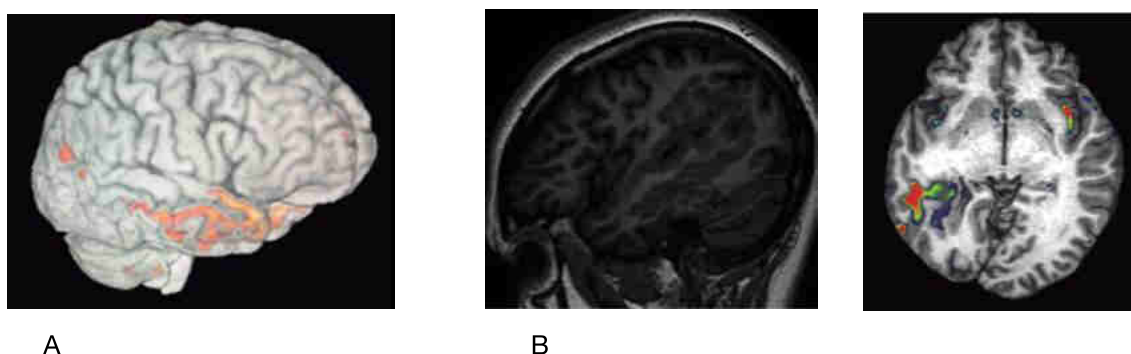


Figura 8. Se presentan imágenes de dos pacientes con epilepsia refractaria tratados quirúrgicamente; en la figura A, con resección total de su lesión temporal derecha, y en la B, con resección parcial del área de mayor hipometabolismo en una malformación del desarrollo cortical extensa (irreseccable de manera total). Ambos cursaron con libertad de crisis postcirugía.

preoperatorio de áreas cerebrales elocuentes que podrían verse dañadas durante la cirugía, mapa fundamental a la hora de decidir si se opera o no (basándose en las eventuales secuelas postquirúrgicas) y para planificar el abordaje y extensión de la resección.

5. TRACTOGRAFÍA

La tractografía es una técnica que se basa en la medición de la difusión de las moléculas de agua en distintos tejidos; encontrándose ésta facilitada al seguir el eje mayor de los axones, y limitada en los ejes perpendiculares a éste. Esta técnica permite delimitar de forma aproximada los principales tractos cerebrales, pero debe ser interpretada cuidadosamente, por ser inexacta en ciertas localizaciones y en situacio-

nes particulares, como la presencia de edema. (Figura 11).

CONCLUSIÓN

En esta revisión, se han explicado brevemente las principales técnicas de estudio realizadas en pacientes portadores de epilepsia refractaria, en quienes se considera un tratamiento quirúrgico como alternativa.

La RM morfológica es el estudio inicial en todos estos pacientes, siendo indispensable que se realice en un resonador adecuado, por tecnólogos(as) entrenados(as) y que sea interpretada por radiólogos(as) con experiencia. En nuestra institución, las RM de encéfalo para estudio de epilepsia son interpretadas por dos

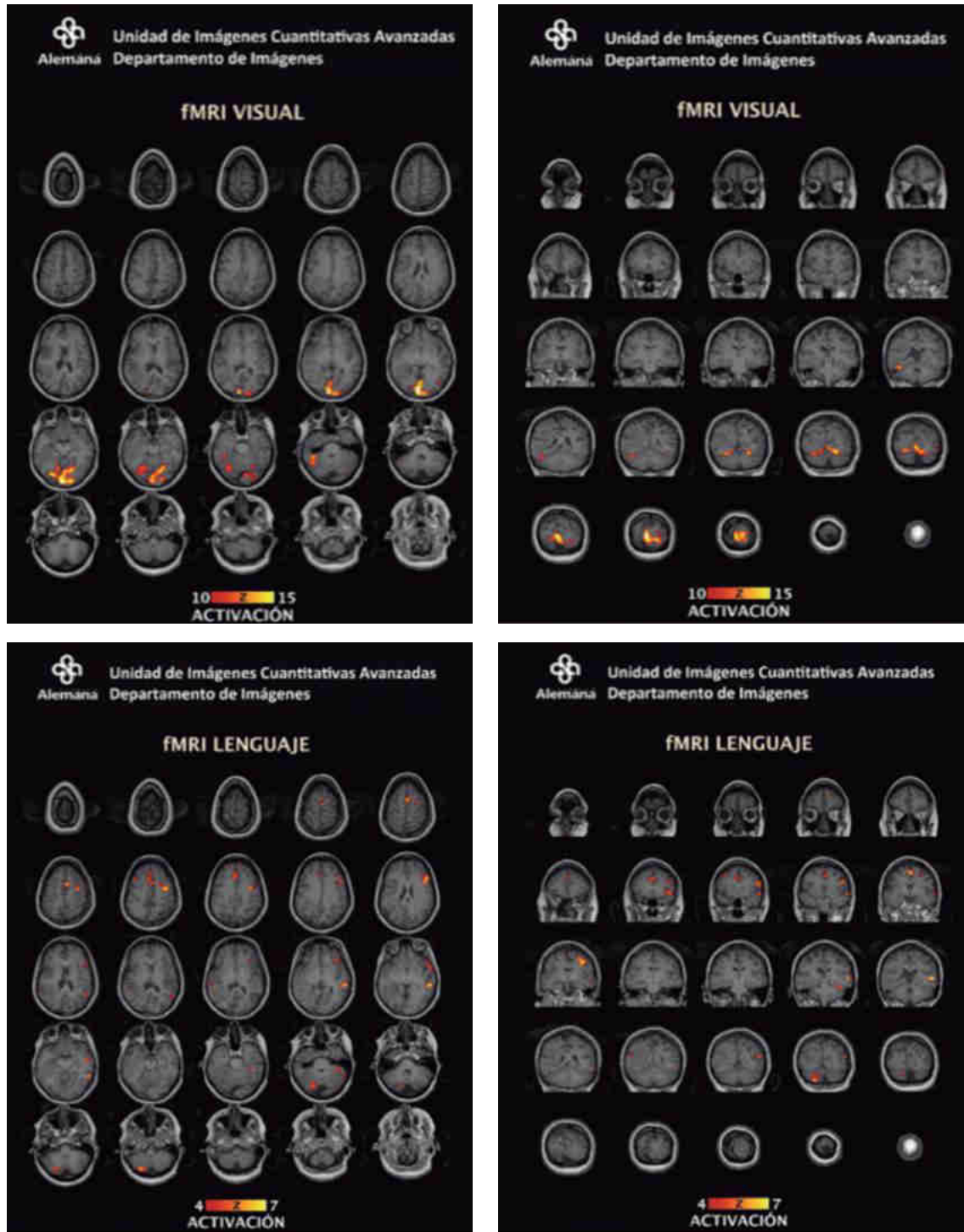


Figura 9. Imágenes resumen de la RM funcional visual y de lenguaje de una paciente portadora de una extensa alteración del desarrollo cortical. En escala de rojos, se demuestran aquellas áreas en que hubo una caída significativa de la señal BOLD, lo que traduce activación de la corteza visual (línea superior) que fue mayor a izquierda, y de las áreas del lenguaje (línea inferior) con lateralización izquierda.

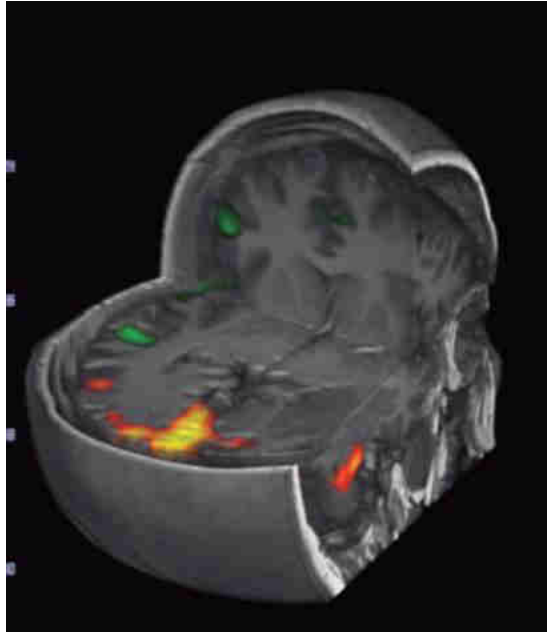


Figura 10. Representación en reconstrucción 3D de las mismas áreas de activación cortical mostradas en la figura 9.

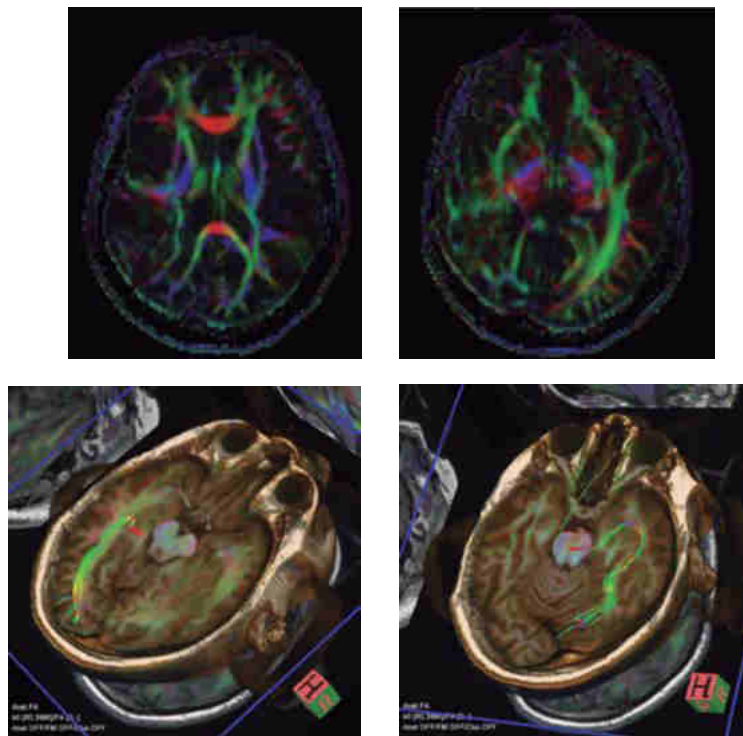


Figura 11. Misma paciente con extensa alteración del desarrollo cortical derecha, en quien se realiza tractografía para definir los tractos visuales. En la línea superior, se encuentra el mapa de anisotropía, que muestra menor densidad de los tractos visuales a derecha. En la línea inferior, se visualiza la reconstrucción de los tractos, superpuestos a una imagen anatómica de la paciente.

neurorradiólogos(as) como norma general. En aquellos pacientes portadores de epilepsia focal con RM negativas o con hallazgos dudosos, se realiza MAP y volumetría hipocampal.

Se sugiere que los casos de mayor complejidad sean discutidos por un equipo multidisciplinario, para evaluar una eventual resolución quirúrgica. Este equipo multidisciplinario definirá el uso racional de las técnicas de imagen de mayor complejidad, como PET-TC (en pacientes con RM negativa) y RM funcional o tractografía, como parte de la evaluación preoperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342(5), 314-319.
2. Dwivedi, R., Ramanujam, B., Chandra, P. S., Sapra, S., Gulati, S., Kalaivani, M & Sagar, R. (2017). Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *New England Journal of Medicine*, 377(17), 1639-1647.
3. Lerner, J.T.; Salamon, N.; Hauptman, J.S.; Velasco, T.R.; Hemb, M.; Wu, J.Y., Cepeda, C. (2009). Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*, 50(6), 1310-1335.
4. Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bernhardt, B. C., & Schrader, D. (2011). Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nature reviews neurology*, 7(2), 99.
5. Von Oertzen, J., Urbach, H., Jungbluth, S., Kurthen, M., Reuber, M., Fernandez, G., & Elger, C. E. (2002). Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6), 643-647.
6. Lu, H., et al. (2005). "Routine clinical brain MRI sequences for use at 3.0 Tesla." *J Magn Reson Imaging* 22(1): 13-22.
7. Phal, P. M., Usmanov, A., Nesbit, G. M., Anderson, J. C., Spencer, D., Wang, P., & Hamilton, B. E. (2008). Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *American Journal of Roentgenology*, 191(3), 890-895.
8. Kim, B. S., Lee, S. T., Yun, T. J., Lee, S. K., Paeng, J. C., Jun, J., & Sohn, C. H. (2016). Capability of arterial spin labeling MR imaging in localizing seizure focus in clinical seizure activity. *European journal of radiology*, 85(7), 1295-1303.
9. MAP07 Morphometric Analysis Program by H.-J. Huppertz Swiss Epilepsy Center Zurich, Switzerland.
10. Richard K. J. Brown, MD Nicolaas I. Bohnen, MD, PhD Ka Kit Wong, MBBS Satoshi Minoshima, MD, PhD Kirk A. Frey, MD, PhD. Brain PET in Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism. *Radiographics* May-June 2014, vol 34, issue 3.
11. Baumgartner C and Lehner-Baumgartner E. The functional deficit zone: general principles. In: *Textbook of Epilepsy surgery*. Luders HO, editor. London, UK: Informa Healthcare, 2008:781-791.
12. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ, Murphy MA et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004;127:2276-2285.