

VALOR DE LA PET-RM EN EL PROTOCOLO PREQUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA FÁRMACO-RESISTENTE

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Antonio Maldonado Suarez, Mar Jimenez De La Peña, Manuel Recio Rodriguez, Anne Gomez Caicoya, Silvia Fuertes Cabero, Vicente Martinez De Vega

Objetivos Docentes

Describir la utilidad de la imagen PET-RM en el protocolo prequirúrgico de la epilepsia fármaco-resistente sin lesión estructural subyacente
Revisar las alteraciones del metabolismo neuronal que se visualizan en estos pacientes que con frecuencia conllevan un valor pronóstico

Revisión del tema

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes que afecta al 1-2% de la población mundial y su prevalencia es de 4-10 casos por 1.000 habitantes. En los Estados Unidos su prevalencia es de 5 por 1.000 habitantes y afecta a cerca de 2 millones de personas. El tratamiento farmacológico de la epilepsia, con uno o varios fármacos, consigue el control de las crisis en un 60-70% de casos. El resto de casos en que la medicación no consigue controlar las crisis constituye el grupo de pacientes con epilepsia farmacorresistente. En estos pacientes las crisis tienen un inicio focal o parcial en un área limitada y concreta de la corteza cerebral. Estos pacientes con crisis parciales farmacorresistentes pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico, que consiste en la extirpación quirúrgica de la zona epileptógena (ZE) la cual se define como el tejido cerebral necesario y suficiente para generar una crisis epiléptica. El éxito de la cirugía de la epilepsia depende fundamentalmente de la correcta localización prequirúrgica de la ZE y de la predicción de las posibles secuelas de la intervención.

Para la localización prequirúrgica de la ZE, los pacientes con epilepsia farmacorresistente ingresan en la unidad de epilepsia. En ésta se realiza la evaluación prequirúrgica de la epilepsia que contempla las siguientes pruebas diagnósticas: semiología clínica, vídeo-electroencefalograma (v-EEG), test neuropsicológicos, evaluación psiquiátrica y las exploraciones de neuroimagen tanto anatómicas como funcionales-metabólicas. Estas pruebas ayudan a definir las zonas corticales involucradas en la localización y extensión de la ZE. Durante el ingreso se disminuye o se retira la medicación antiepiléptica para favorecer la aparición de crisis, que son registradas con v-EEG. El análisis del v-EEG durante el periodo interictal e ictal, así como la propia sintomatología de las crisis, son fundamentales

para conocer la lateralización hemisférica -derecha o izquierda- y localización lobar -frontal, temporal, parietal u occipital- de la ZE. Con frecuencia, el v-EEG con electrodos de superficie no consigue identificar con suficiente precisión la ZE. Esto sucede cuando las crisis se originan en estructuras cerebrales profundas o cuando las crisis se propagan rápidamente, situación en la que se ven múltiples electrodos afectados por las descargas sin que sea posible decidir en cuál se inician. En estos pacientes puede ser necesaria una monitorización electroencefalograma (EEG) mediante la colocación quirúrgica de electrodos subdurales o profundos. Este procedimiento invasivo aumenta significativamente la posibilidad de detectar la zona de inicio ictal, que es la región en la que se originan las crisis eléctricas del paciente. Sin embargo, la monitorización invasiva supone una serie de riesgos, entre los que destaca la aparición de infección, hematoma epidural, infarto, cefalea y aumento de la presión intracraneal. Además, para que la monitorización invasiva sea útil, es imprescindible tener una hipótesis previa correcta sobre las posibles zonas implicadas en la generación de las crisis. Esta hipótesis es la que debe guiar la colocación de los electrodos.

La neuroimagen morfológica con resonancia magnética (RM) ha disminuido considerablemente la necesidad de implantar electrodos intracraneales por su capacidad de detectar lesiones que se comportan como ZE. Sin embargo, la RM convencional resulta inadecuada para detectar lesiones epileptógenas sutiles, que suelen pasar inadvertidas en las secuencias habituales T1 y T2. La RM debe adquirirse en equipos de alto campo (1,5 T o 3,0 T), siguiendo un protocolo estándar para epilepsia que incluya las secuencias 3 D, T1, T2, FLAIR y gradiente ECO. La lesión cerebral con mayor capacidad epileptógena es la esclerosis mesial temporal (EMT), que es la principal causa de epilepsia farmacorresistente en pacientes adultos. Consiste en una atrofia y gliosis del hipocampo que en la RM se manifiesta como una disminución de tamaño y una hiperintensidad de la señal del hipocampo en secuencias T2 y FLAIR. Desde

una visión quirúrgica, se considera la EMT como un síndrome epiléptico quirúrgicamente remediable distinto de las epilepsias parciales neocorticales o extratemporales. Tiene una evolución natural conocida, no precisa ser estudiada con electrodos invasivos y se trata quirúrgicamente mediante la resección temporal anteromesial o la amigdalohipocampectomía selectiva, con la que se consigue la remisión de las crisis hasta en un 80% de casos.

La displasia cortical focal y la heterotopia forman parte de las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) y son la primera causa de epilepsia farmacorresistente en la infancia y la segunda/tercera en la edad adulta. Las MDC se deben a un trastorno en la migración de las capas neuronales en la etapa embrionaria y en la RM se manifiesta de forma sutil, como un engrosamiento de la sustancia gris y un borramiento de los márgenes entre sustancia gris y sustancia blanca. Cabe destacar que la RM es normal en el 40% de casos de displasia cortical de tipo I y que la región displásica puede ser mayor que la lesión detectada en la RM. Las displasias corticales suelen requerir de exploraciones complementarias para su confirmación diagnóstica, ya que el EEG y la RM suelen fallar en su localización. Algunos tumores cerebrales de crecimiento lento pueden generar crisis epilépticas por sí mismos o por infiltración e irritación del tejido circundante. Los tumores más epileptógenos son los astrocitomas de bajo grado, oligodendrogliomas, gangliogliomas, meningiomas en adultos y los tumores neuroepiteliales disembrigénicos (DNET) en niños

El último grupo destacable de lesiones epileptógenas lo constituyen las malformaciones vasculares, tipo cavernomas y malformaciones arteriovenosas. Cuando la RM localiza una lesión estructural y el v-EEG coincide en localizar la zona de inicio de crisis en la misma región, los pacientes no suelen requerir otras exploraciones complementarias de neuroimagen para realizar la cirugía de la epilepsia. Además, la existencia de una lesión en la RM aumenta el éxito de la cirugía de la epilepsia, en comparación con los pacientes sin lesión en la imagen estructural.

Sin embargo, el porcentaje de fracaso en la cirugía de la epilepsia aumenta en los casos con sospecha de múltiples focos, RM no lesional, displasias corticales mal definidas o en aquellos casos en que la lesión de la RM no coincide con la localización del v-EEG. En todas estas situaciones es donde las exploraciones de neuroimagen funcional/metabólica, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), pueden aportar información adicional fundamental para localizar la ZE (Figuras 1 y 2)

La epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico constituye un 25-30% de los casos de epilepsia en la infancia y no es raro que se asocie a otros trastornos neurológicos o incluso a retraso psicomotor. En la infancia, la localización de la ZE antes de la cirugía constituye un reto diagnóstico, ya que los test neuropsicológicos no son de tanta utilidad y la sensibilidad de la RM es menor. Ello se debe a que en niños predomina la epilepsia extratemporal, la principal causa de epilepsia son las displasias corticales y la inmadurez cerebral disminuye el contraste entre sustancia gris y sustancia blanca, dificultando la visualización de las lesiones corticales. Sin embargo, la cirugía no debe demorarse, ya que cuando se realiza en casos bien seleccionados y gracias a la plasticidad cerebral, la cirugía de la epilepsia consigue la remisión de las crisis en un 60-70% de los niños. Vistas las limitaciones de los datos clínicos, neuropsicológicos y de la imagen estructural, las pruebas de neuroimagen funcional/metabólica tendrán un papel relevante para localizar la ZE (Figuras 3 a 9)

La sensibilidad de la PET en la epilepsia temporal es del 80- 90% (Figuras 10 a 13). El hipometabolismo temporal puede estar restringido a las estructuras mediales o extenderse hacia el polo temporal, probablemente porque el neocórtex temporal esté implicado en la epilepsia mesial temporal. Por ello, la PET no suele poder diferenciar la epilepsia temporal mesial de la lateral. Por otro lado, la integridad metabólica del polo temporal confirmada con PET, podría apoyar una resección más restrictiva, con exéresis selectiva del hipocampo y la amígdala, frente a la clásica lobectomía temporal anterior. En la epilepsia mesial temporal, la PET puede mostrar hipometabolismo regional en el córtex frontal, parietal, ínsula y tálamo ipsilateral así como en el temporal contralateral. Este patrón puede representar la red epiléptica involucrada en la propagación de la crisis y ser responsable de la semiología clínica.

La sensibilidad de la PET en la epilepsia extratemporal oscila del 45-92%. Donde tiene un mayor rendimiento clínico es en los pacientes con epilepsia no lesional, ya que la lesión hipometabólica de la PET puede ser la única técnica de imagen que confirme los hallazgos del EEG, siendo en estos casos fundamental para la decisión quirúrgica. Las técnicas de cuantificación así como el corrección PET/RM pueden aumentar la capacidad de detección al demostrar lesiones de pequeño tamaño, no detectadas en la valoración visual de las imágenes.

Una de las limitaciones de la PET en la epilepsia es que el hipometabolismo regional no es específico de epilepsia y otras lesiones «no epileptogénicas» pueden dar lugar a una imagen hipoactiva. Por ello, cuando la RM demuestra una lesión estructural, sin clara relación con la ZE como pueden ser lesiones isquémicas o de encefalomalacia, la PET no suele aportar información adicional, al demostrar ausencia de metabolismo en la lesión estructural. Pese a ello, la PET aporta información adicional en la localización prequirúrgica en 2/3 de pacientes, afecta la decisión quirúrgica en el 50-70% de casos y es decisivo en el 16% de casos.

De forma resumida podemos decir que las **aplicaciones clínicas de la PET en la epilepsia mesial temporal** serían:

- **Epilepsia no lesional.** A pesar de la elevada sensibilidad de la RM en la EMT (97%), un 16% de pacientes con epilepsia temporal tienen una RM normal. En estos pacientes, la PET lateraliza la lesión en el 80% de los casos y tiene un papel relevante para la decisión quirúrgica al ser la única prueba de

imagen que demuestra una disfunción del lóbulo temporal. Además, el pronóstico de éxito quirúrgico en los pacientes con RM normal y PET positivo (75%) es igual al de los pacientes con EMT en la RM (78%)

- **Discrepancia entre v-EEG y RM.** La PET es de utilidad en pacientes con EMT en la RM y registro v-EEG que muestra actividad ictal frontal o bitemporal, sugestiva pero no concluyente de propagación del foco de inicio ictal temporal. También es de utilidad en los casos con EMT pero con síntomas clínicos ictales que no son propios de la epilepsia temporal o sugieren un posible origen extratemporal.
- **Pacientes con patología dual por presencia de EMT y otra lesión incidental neocortical en la RM.** En estos casos, el hipometabolismo de la PET en el polo temporal puede confirmar la ZE temporal.

Las aplicaciones clínicas de la PET en la epilepsia extratemporal serían:

- **Epilepsia no lesional.** Los pacientes sin lesión estructural en la RM suelen ser rechazados para la cirugía, ya que los resultados de la cirugía son menos favorables. La PET puede ser la única prueba de imagen que oriente la posible localización de ZE y puede emplearse para establecer una hipótesis quirúrgica con o sin electrodos intracraneales.
- **Displasia cortical.** La capacidad de la RM para detectar la displasia cortical es discreta, ya que es negativa en el 40% de displasias tipo I y en el 10% de las displasias tipo II donde además tiene dificultad en delimitar los límites de la lesión. La sensibilidad de la PET en las displasias varía entre el 70-90% y su rendimiento aumenta si se realiza la fusión de la PET con la RM del paciente o con técnicas de cuantificación
- **Colocación de electrodos intracraneales.** El territorio hipometabólico de la PET puede emplearse para colocar los electrodos intracraneales en una región cerebral más precisa o circunscrita, reduciendo la extensión a cubrir, lo que puede reducir la morbilidad de la técnica.
- **Valorar la capacidad funcional regional cerebral.** En pacientes candidatos a cirugía resectiva, la PET permite valorar la integridad funcional del resto del cerebro. Esto es fundamental para delimitar la resección quirúrgica y predecir el estado cognitivo tras la intervención, que depende de la integridad funcional del córtex no resecado.
- **Epilepsia infantil.** En los niños predomina la epilepsia extratemporal y la RM tiene un menor rendimiento por el menor contraste entre sustancia blanca y gris y la elevada frecuencia de displasias corticales. El retraso de la cirugía empeora el pronóstico, ya que la repetición de crisis deteriora el correcto desarrollo psicomotor de estos niños. En esta edad temprana, en que la RM aún suele ser normal, es cuando la cirugía de la epilepsia es más ventajosa por la gran plasticidad cerebral. En estas circunstancias la PET presenta una sensibilidad para localizar la ZE del 67%.

Imágenes en esta sección:

Hallazgos en PET en displasias corticales focales (DCF)

- Más frecuente (84,5%) → **Hipometabolismo**
- **Hipermetabolismo** focal (8,4%). Actividad epileptiforme
- Metabolismo **similar** al córtex (7%)

Fig. 1: Hallazgos PET en displasias corticales focales

Estudio INTERICTAL → Hipometabolismo

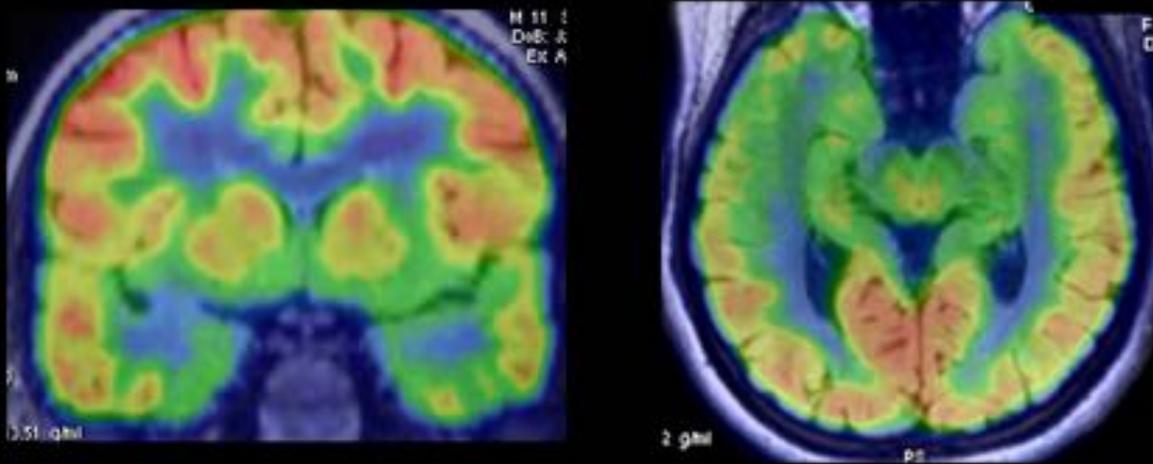


Fig. 2: PET interictal

Estudio **ICTAL** → Hiper/hipometabolismo

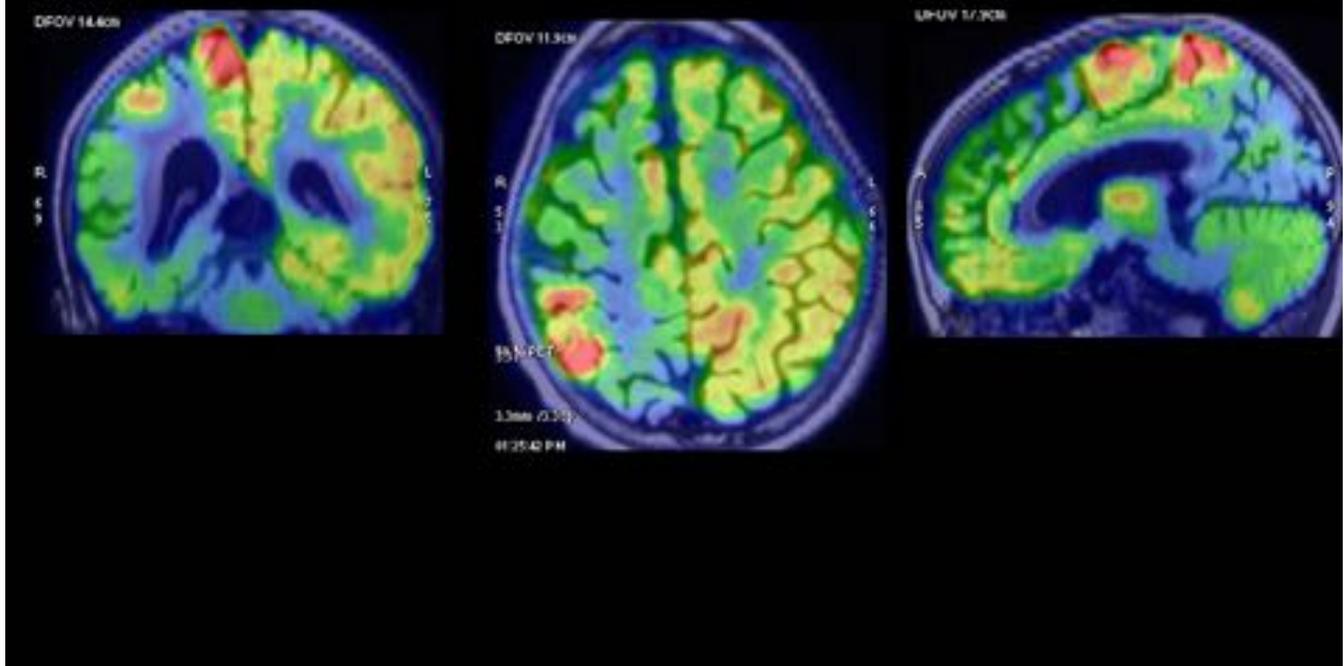


Fig. 3: PET ictal

Posible malformación del desarrollo cortical asociada
cavernoma rolándico yuxtacortical derecho

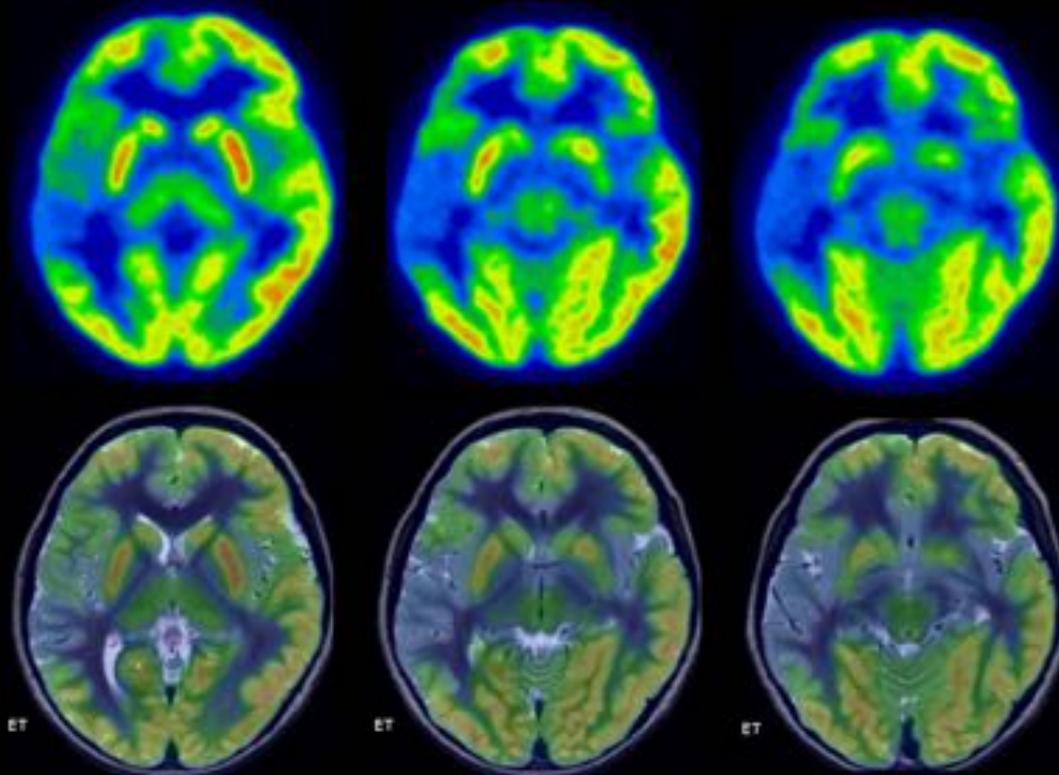


Fig. 5: Malformacion e hipometabolismo

DCF fronto-basal derecha. Actividad epileptiforme continua

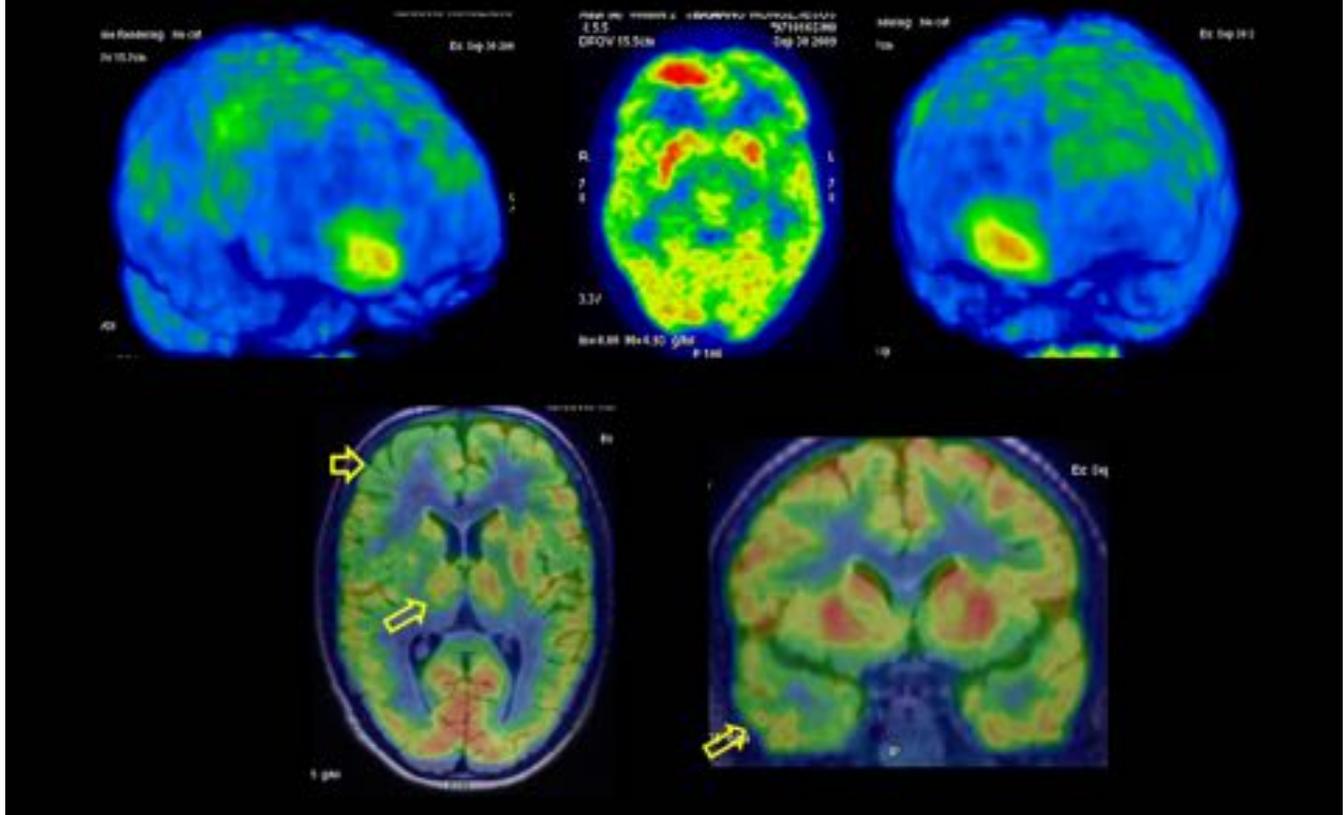


Fig. 6: PET ictal en DCF fronto-basal

DCF parietal medial izquierda

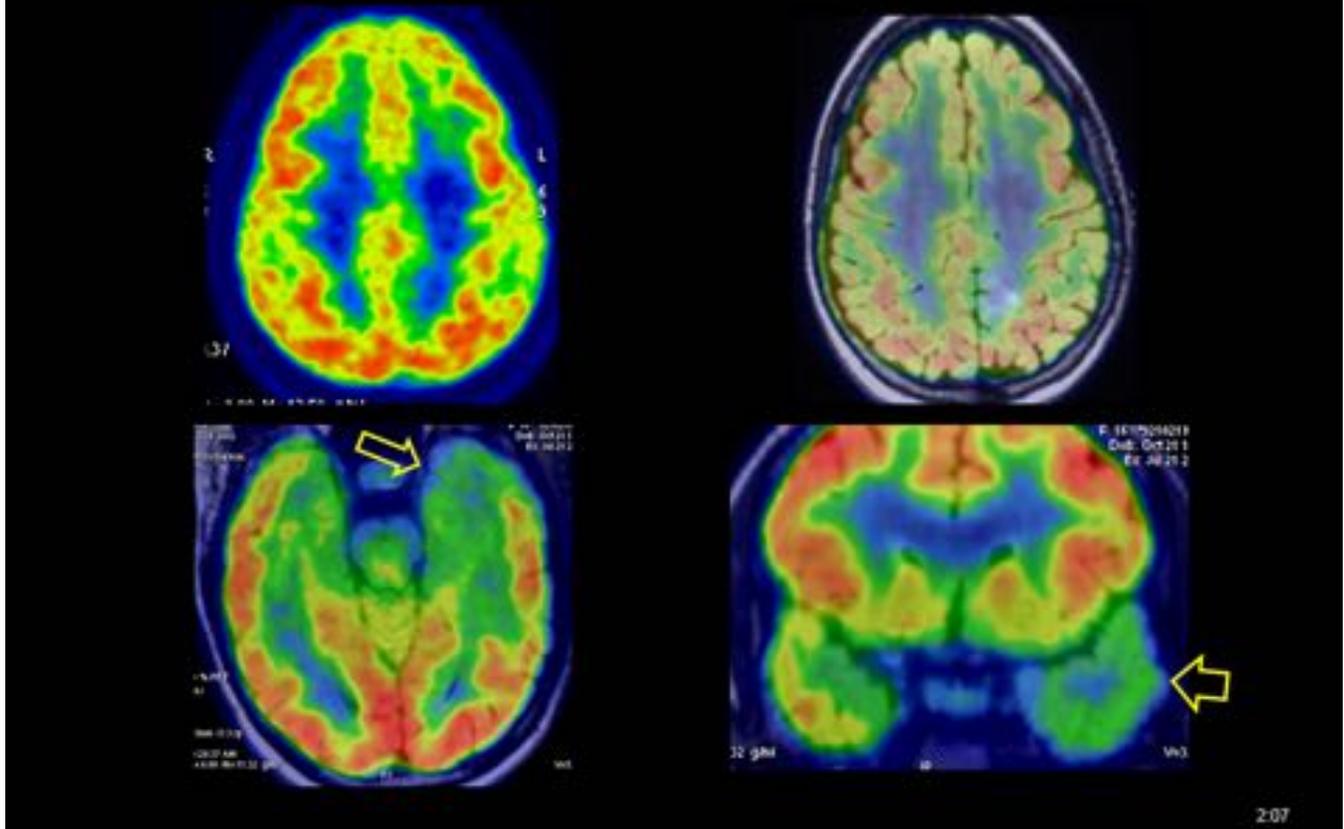


Fig. 7: DCF parietal izquierda

DCF en circunvolución frontal izquierda

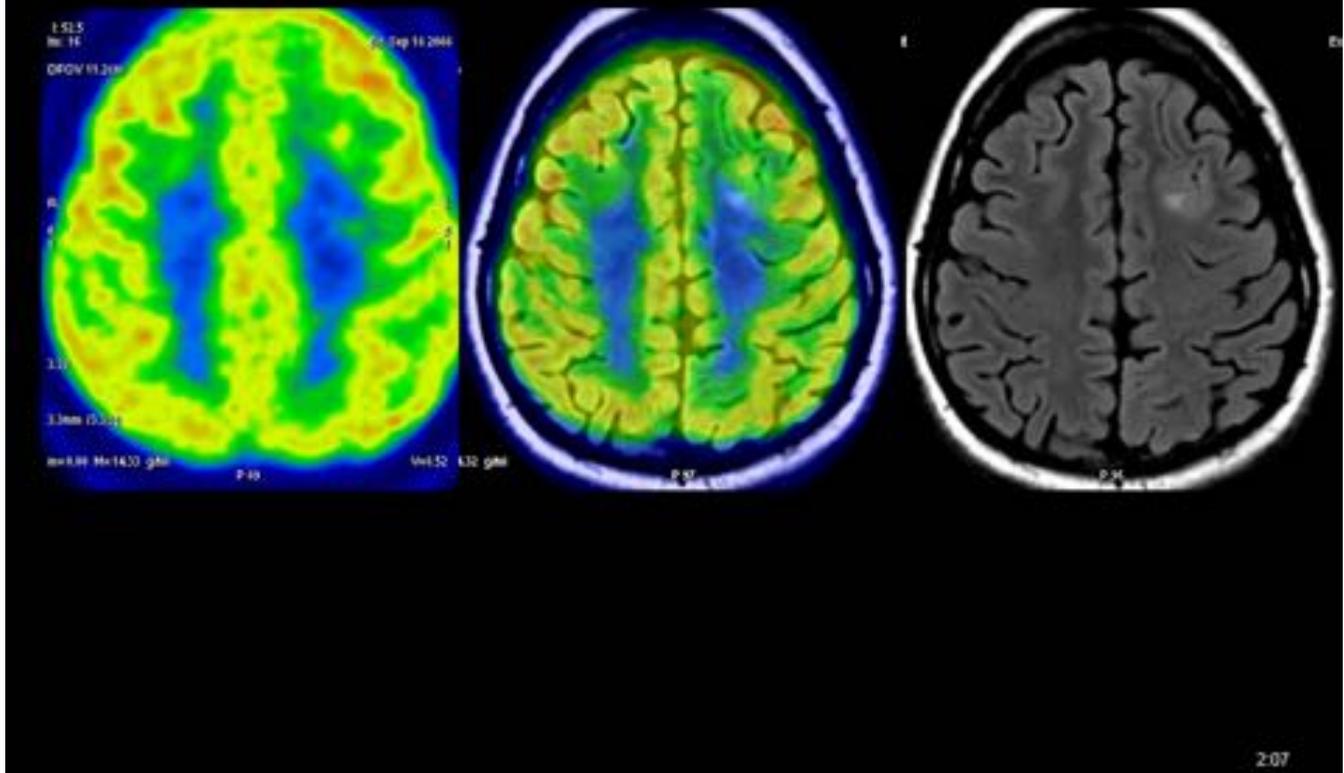


Fig. 8: DCF frontal izquierda

Sospecha de DCF parietal posterior derecha

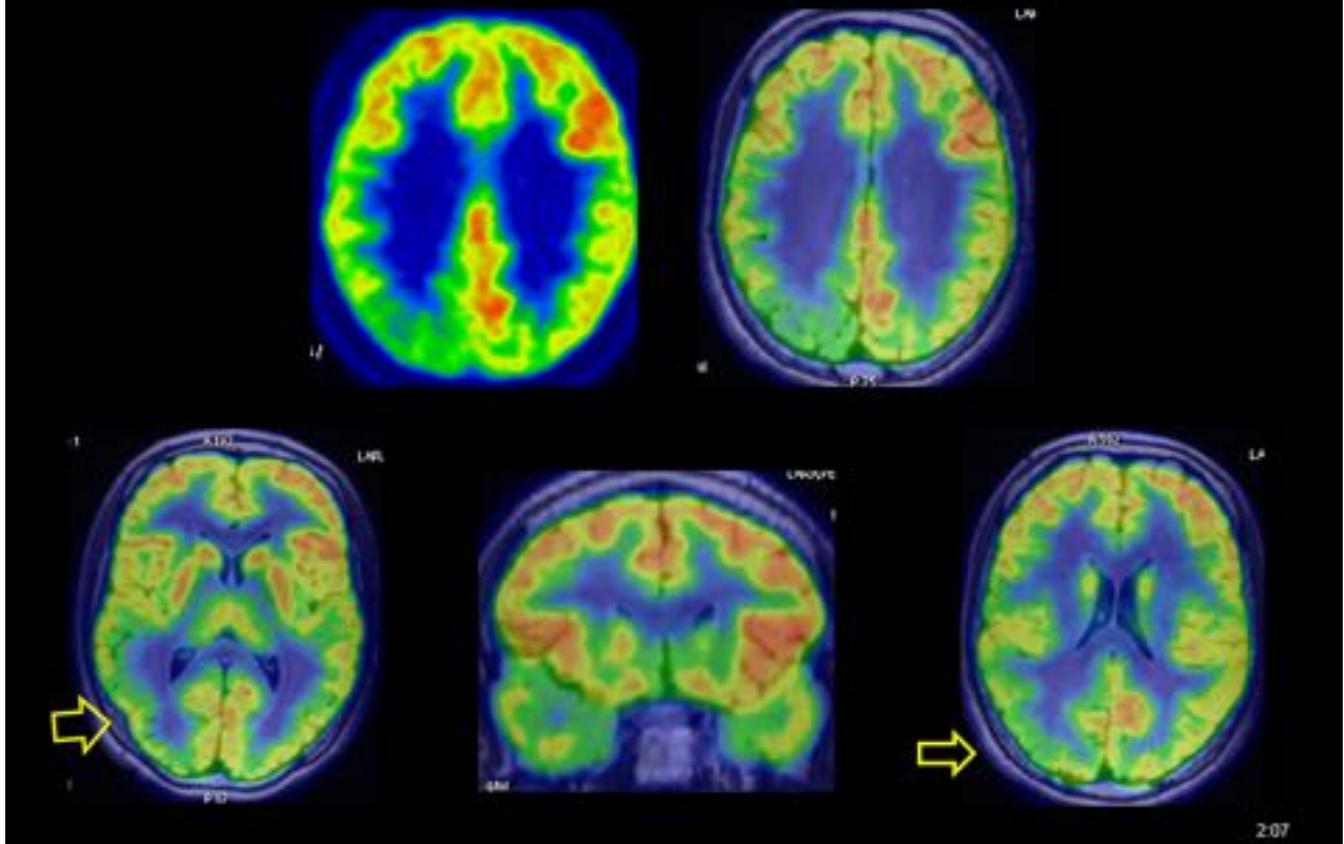


Fig. 9: DCF parietal derecha

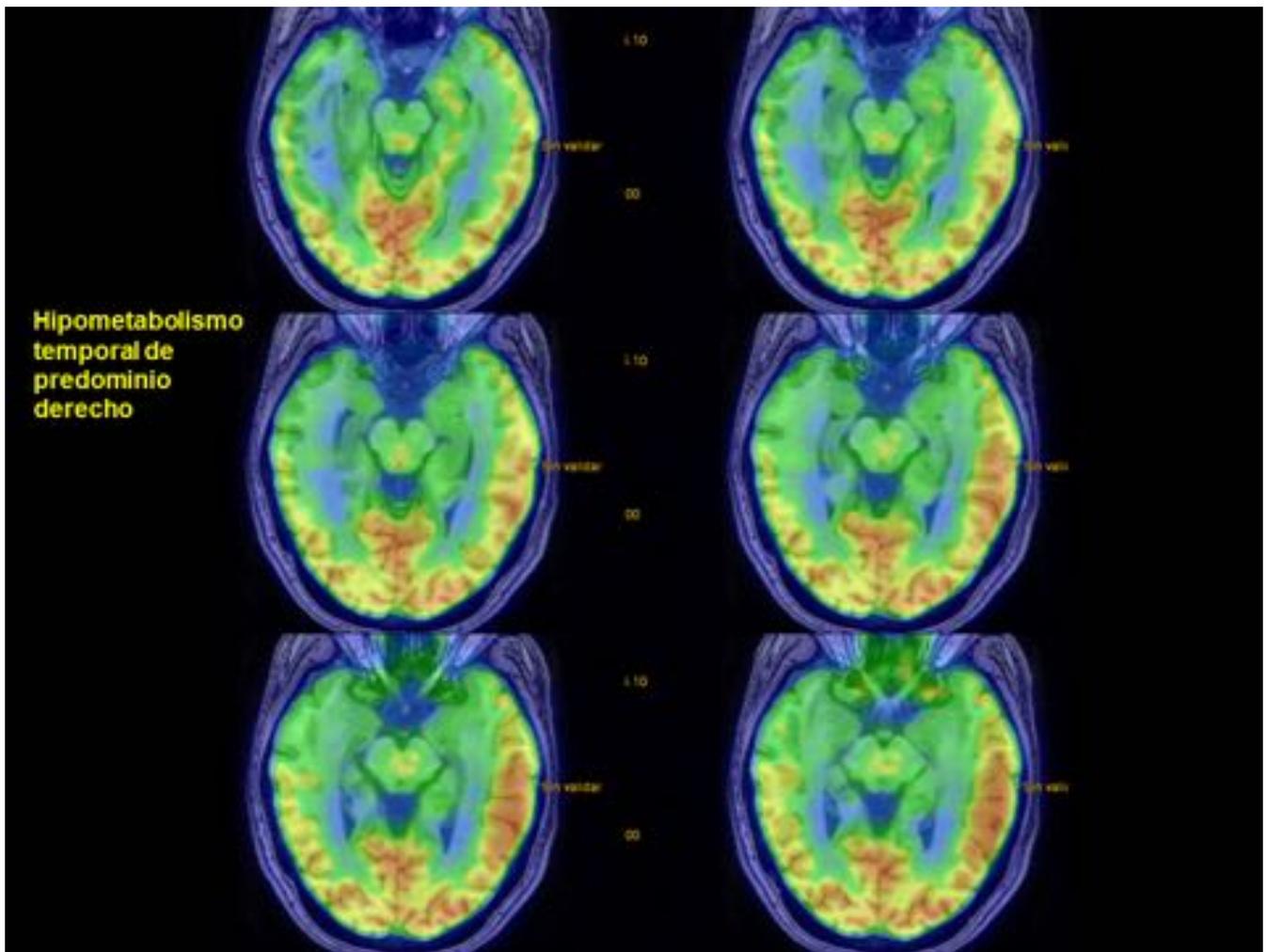


Fig. 10: Hipometabolismo temporal

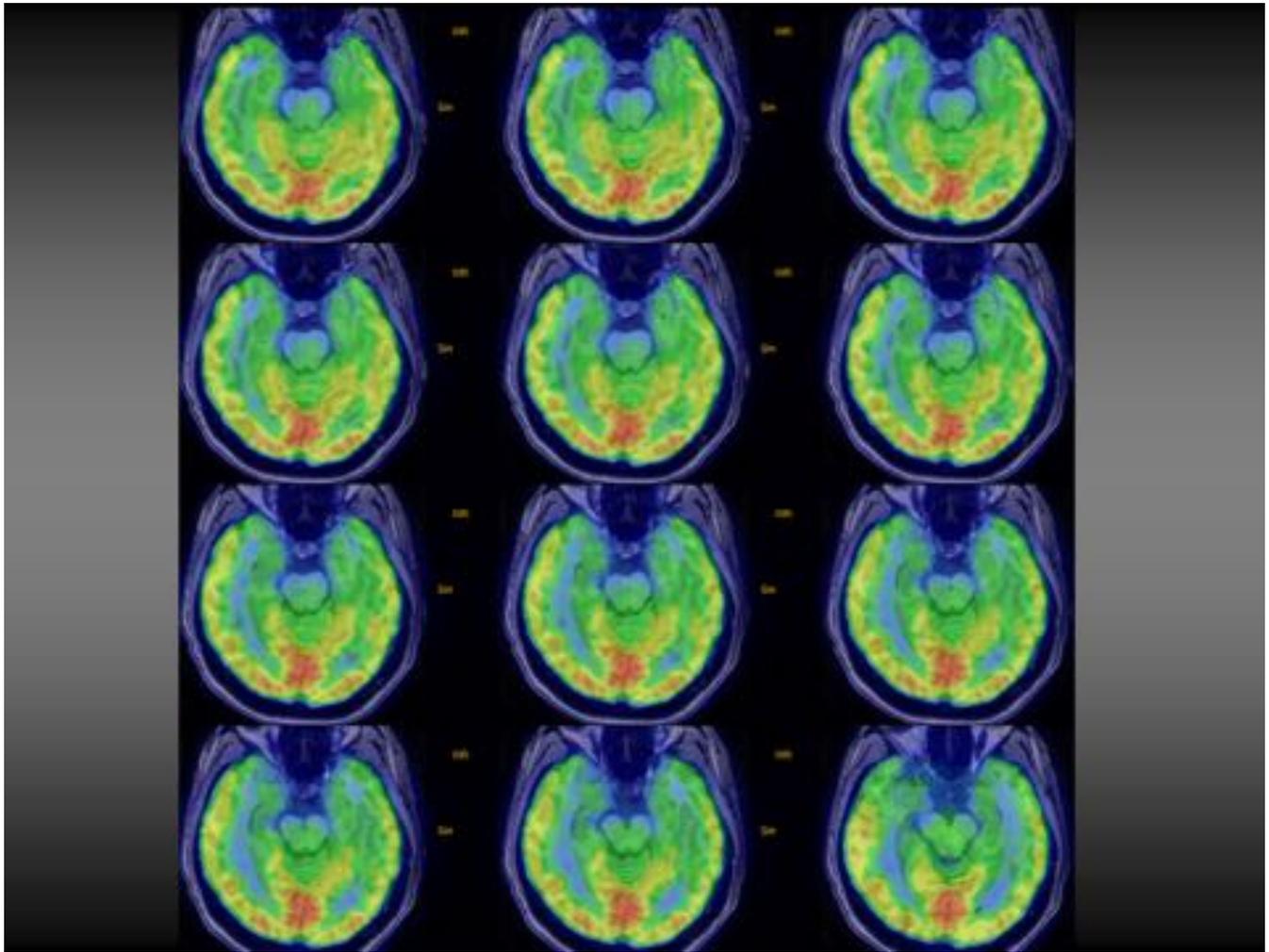


Fig. 11: Hipometabolismo temporal de predominio derecho

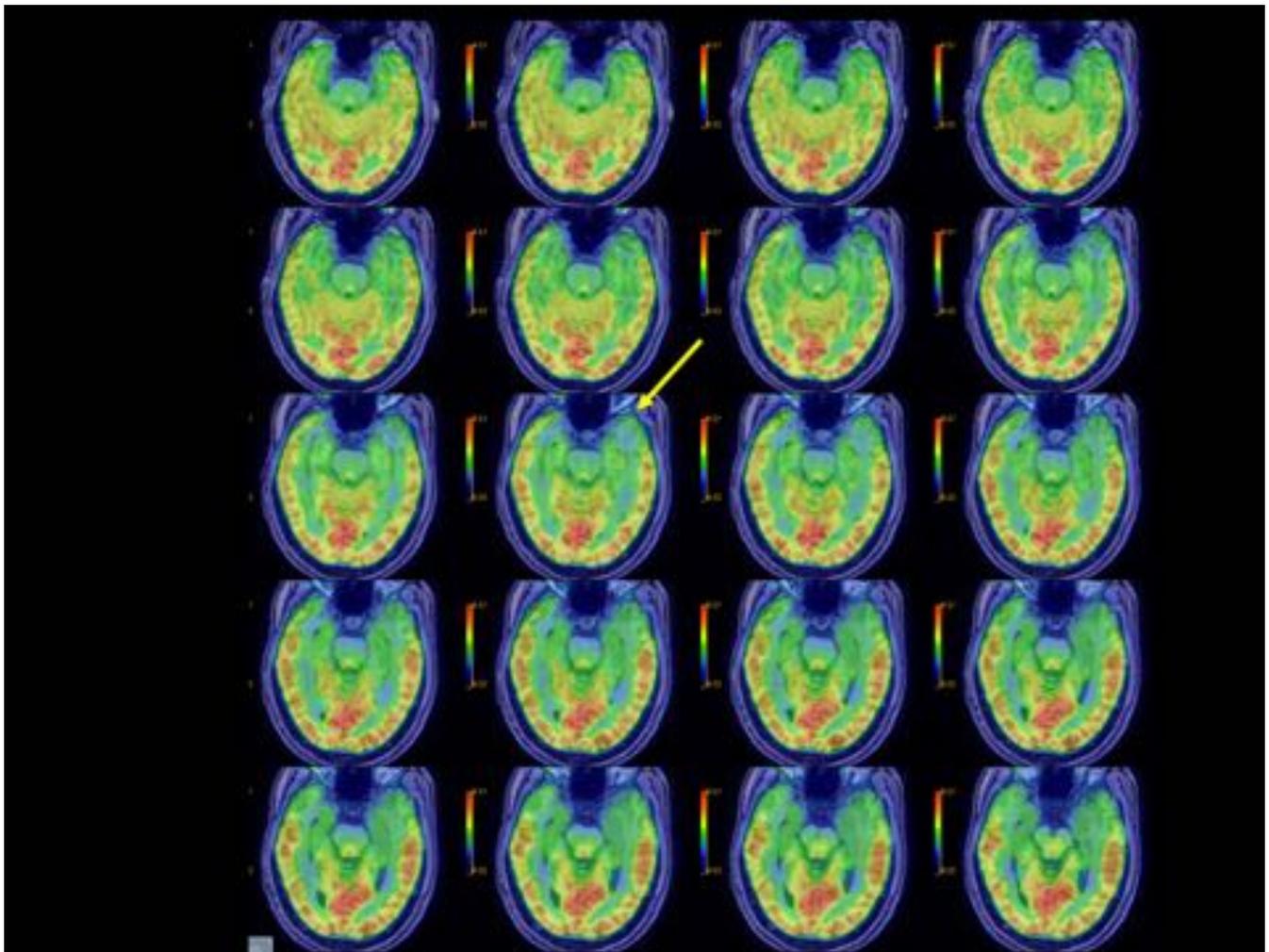


Fig. 12: Hipometabolismo temporal izquierdo

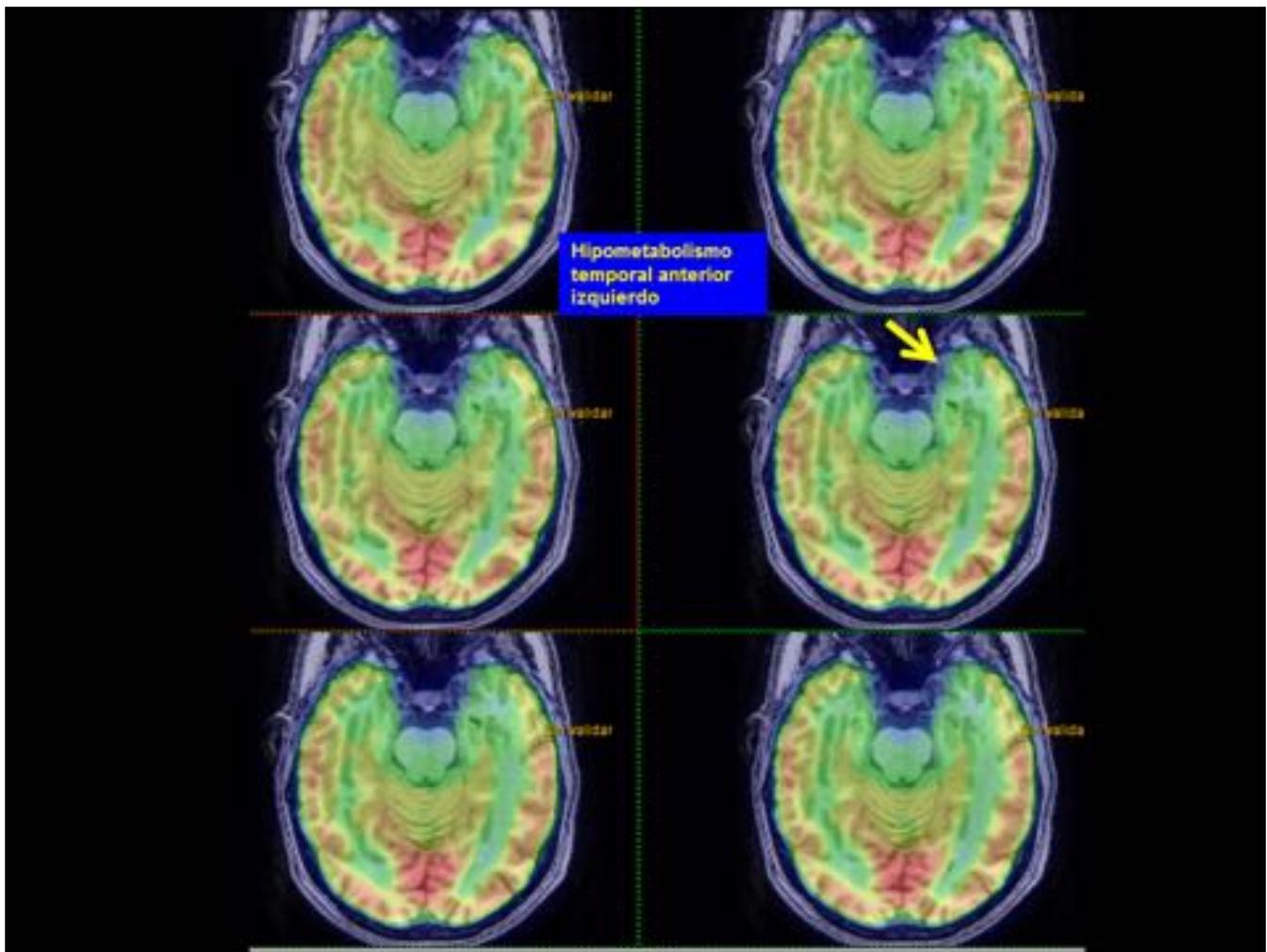


Fig. 13: Hipometabolismo temporal anterior izquierdo

Conclusiones

Dentro de la batería de exploraciones a realizar en el paciente con epilepsia fármaco-resistente sin lesión estructural, la adecuada realización de un estudio PET-RM permitirá ayudar en la adecuada toma de decisiones quirúrgicas de cara al control de la enfermedad

Bibliografía / Referencias

-PET hypermetabolism in medically resistant childhood epilepsy: Incidence, associations, and surgical outcome.

Bansal L, Miller I, Hyslop A, Bhatia S, Duchowny M, Jayakar P.
Epilepsia. 2016 Jan 18.

-Change in presurgical diagnostic imaging evaluation affects subsequent pediatric epilepsy surgery outcome.

Rubinger L, Chan C, D'Arco F, Moineddin R, Muthaffar O, Rutka JT, Snead OC, Smith ML, Widjaja E. *Epilepsia*. 2016 Jan;57(1):32-40

-Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia.

Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, Krsek P, Kahane P, Tassi L, Melani F, Polster T, Andre VM, Cepeda C, Krueger DA, Cross JH, Spreafico R, Cosottini M, Gotman J, Chassoux F, Ryvlin P, Bartolomei F, Bernasconi A, Stefan H, Miller I, Devaux B, Najm I, Giordano F, Vonck K, Barba C, Blumcke I.

Epilepsia. 2015 Nov;56(11):1669-86

- Familial temporal lobe epilepsy due to focal cortical dysplasia type IIIa.

Fabera P, Krijtova H, Tomasek M, Krysl D, Zamecnik J, Mohapl M, Jiruska P, Marusic P.

Seizure. 2015 Sep;31:120-3

- Applications of global quantitative 18F-FDG-PET analysis in temporal lobe epilepsy.

Peter J, Houshmand S, Werner TJ, Rubello D, Alavi A.

Nucl Med Commun. 2016 Mar;37(3):223-30

- Prognostic Role of Functional Neuroimaging after Multilobar Resection in Patients with Localization-Related Epilepsy.

Cho EB, Joo EY, Seo DW, Hong SC, Hong SB.

PLoS One. 2015 Aug 25;10(8):

- PET studies in epilepsy.

Sarikaya I.

Am J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Oct 12;5(5):416-30

- Surgical treatment for refractory epileptic spasms: The Detroit series.

Chugani HT, Ilyas M, Kumar A, Juhász C, Kupsky WJ, Sood S, Asano E.

Epilepsia. 2015 Dec;56(12):1941-9.

- The Utility of Positron Emission Tomography in Epilepsy.

Burneo JG, Poon R, Kellett S, Snead OC.

Can J Neurol Sci. 2015 Nov;42(6):360-71

- Functional neuroimaging findings in patients with lateral and mesio-lateral temporal lobe epilepsy; FDG-PET and ictal SPECT studies.

Joo EY, Seo DW, Hong SC, Hong SB.

J Neurol. 2015 May;262(5):1120-9

- Perfusion SPECT, SISCOM and PET (18)F-FDG in the assessment of drug- refractory epilepsy patients candidates for epilepsy surgery.

Suárez-Piñera M, Mestre-Fusco A, Ley M, González S, Medrano S, Principe A, Mojal S, Conesa G, Rocamora R.

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2015 Nov-Dec;34(6):350-7.

- Does F-18 FDG-PET substantially alter the surgical decision-making in drug-resistant partial epilepsy?

Menon RN, Radhakrishnan A, Parameswaran R, Thomas B, Kesavadas C, Abraham M, Vilanilam G, Sarma SP.

Epilepsy Behav. 2015 Oct;51:133-9

-Variability in clinical assessment of neuroimaging in temporal lobe epilepsy.

Struck AF, Westover MB.

Seizure. 2015 Aug;30:132-5

-Predicting the laterality of temporal lobe epilepsy from PET, MRI, and DTI: A multimodal study.

Pustina D, Avants B, Sperling M, Gorniak R, He X, Doucet G, Barnett P, Mintzer S, Sharan A, Tracy J.

Neuroimage Clin. 2015 Jul 31;9:20-31

-Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy.

Shin HW, Jewells V, Sheikh A, Zhang J, Zhu H, An H, Gao W, Shen D, Hadar E, Lin W.

Seizure. 2015 Sep;31:1-4.

- Accuracy of arterial spin labeling magnetic resonance imaging (MRI) perfusion in detecting the epileptogenic zone in patients with drug-resistant neocortical epilepsy: comparison with electrophysiological data, structural MRI, SISCOM and FDG-PET.

Sierra-Marcos A, Carreño M, Setoain X, López-Rueda A, Aparicio J, Donaire A, Bargalló N.

Eur J Neurol. 2016 Jan;23(1):160-7