

NEUROIMAGEN EN LA EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA DE ORIGEN CORTICAL

Ewa J. Maciag, Teodoro Martín Noguero, Antonio Luna Alcalá
HT médica, Jaén.

Objetivos docentes

- Presentación del papel de la neuroimagen en el diagnóstico de los pacientes con epilepsia. Protocolo de RM “*state-of-art*” y su ampliación con secuencias adaptadas al perfil de cada enfermo.
- Revisión bibliográfica de las principales alteraciones del desarrollo cortical que se relacionan con la epilepsia y su presentación radiológica a través de diferentes casos clínicos.

Revisión del tema

Epilepsia es una enfermedad con alta prevalencia y afecta a más de 70 millones de personas en todo el mundo. Su incidencia es bimodal, con picos en infancia y edad avanzada. Es un complejo de síntomas con múltiples factores de riesgo y tiene una fuerte predisposición genética.

La **epilepsia** se caracteriza por **convulsiones recurrentes** en individuos que tengan una predisposición a generar descargas eléctricas anormales en la sustancia gris cortical. Puede ocasionar complicaciones posteriores neurobiológicas, cognitivas, psicosociales y ocupacionales.

Una **convulsión epiléptica** es debe a una excesiva actividad neuronal anormalmente sincronizada que afecta a pequeños o grandes redes neuronales. Resulta en manifestaciones clínicas que son repentinas, transitorias, y generalmente breves.

Las **convulsiones** se dividen en generalizadas o parciales (*Tabla 1*).

- Las **crisis generalizadas** suponen un incremento de la actividad neuronal **de todo cerebro**. Durante las crisis generalizadas hay una inmediata pérdida de conciencia, a veces acompañada de convulsiones generalizadas, no limitadas a un área anatómica.

Es menos probable que las lesiones estructurales debuten con las crisis primarias generalizadas pero sí suelen manifestarse con crisis parciales.

- En las **crisis parciales** la alteración de la actividad neuronal inicialmente es focal y por lo tanto pueden debutar con auras o síntomas motores limitados a un área o áreas anatómicas específicas. Según el estado de conciencia se dividen en **crisis simples**, donde la conciencia es preservada, o **complejas**, donde hay una pérdida de conciencia.

Puede producirse una **generalización secundaria** rápida de las crisis parciales, lo que a veces confunde el cuadro clínico.

Tanto las crisis generalizadas como las convulsiones parciales **son más comunes en niños que en adultos**. En general, la incidencia de convulsiones parciales es mayor que de las convulsiones generalizadas primarias.

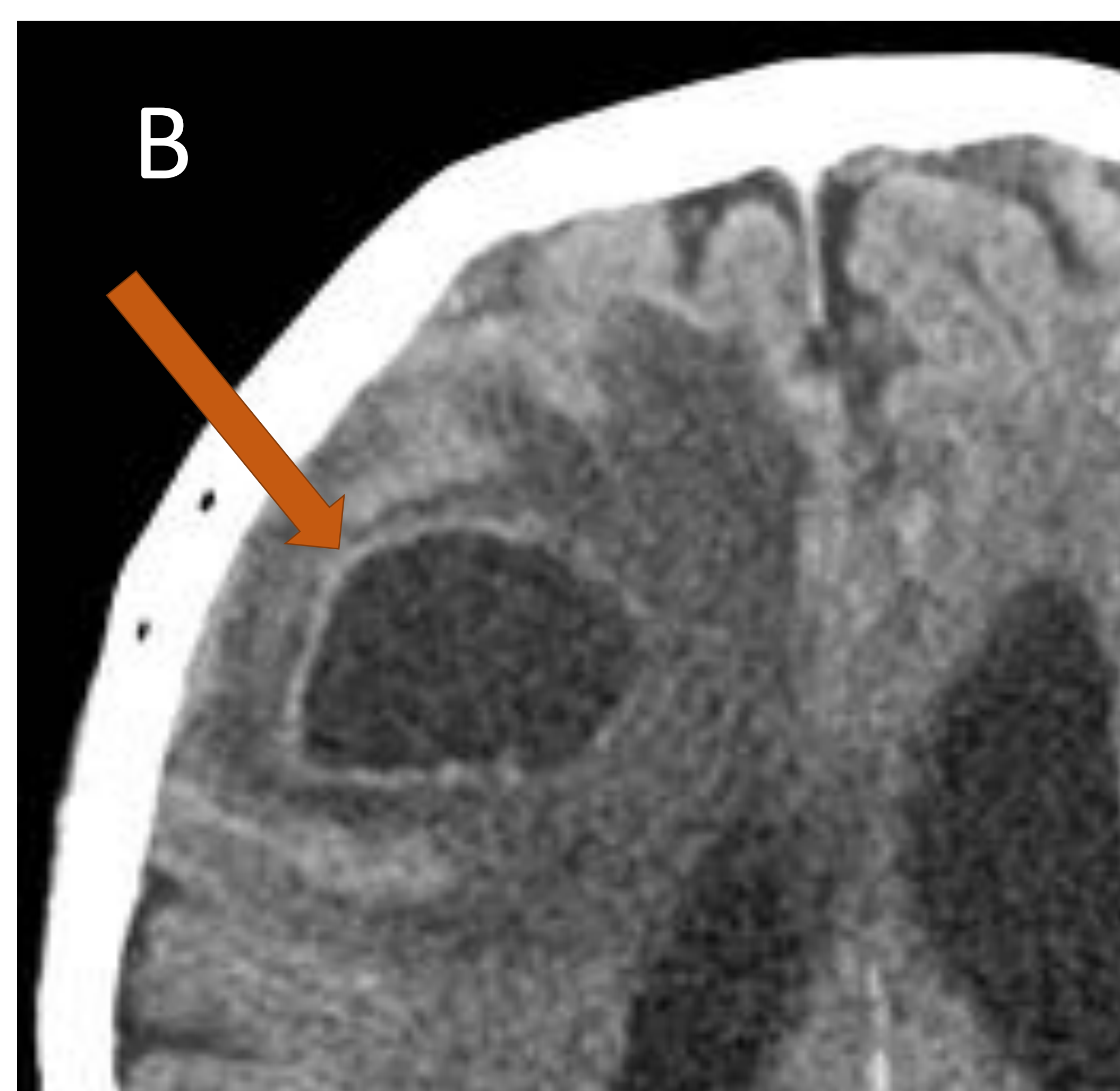
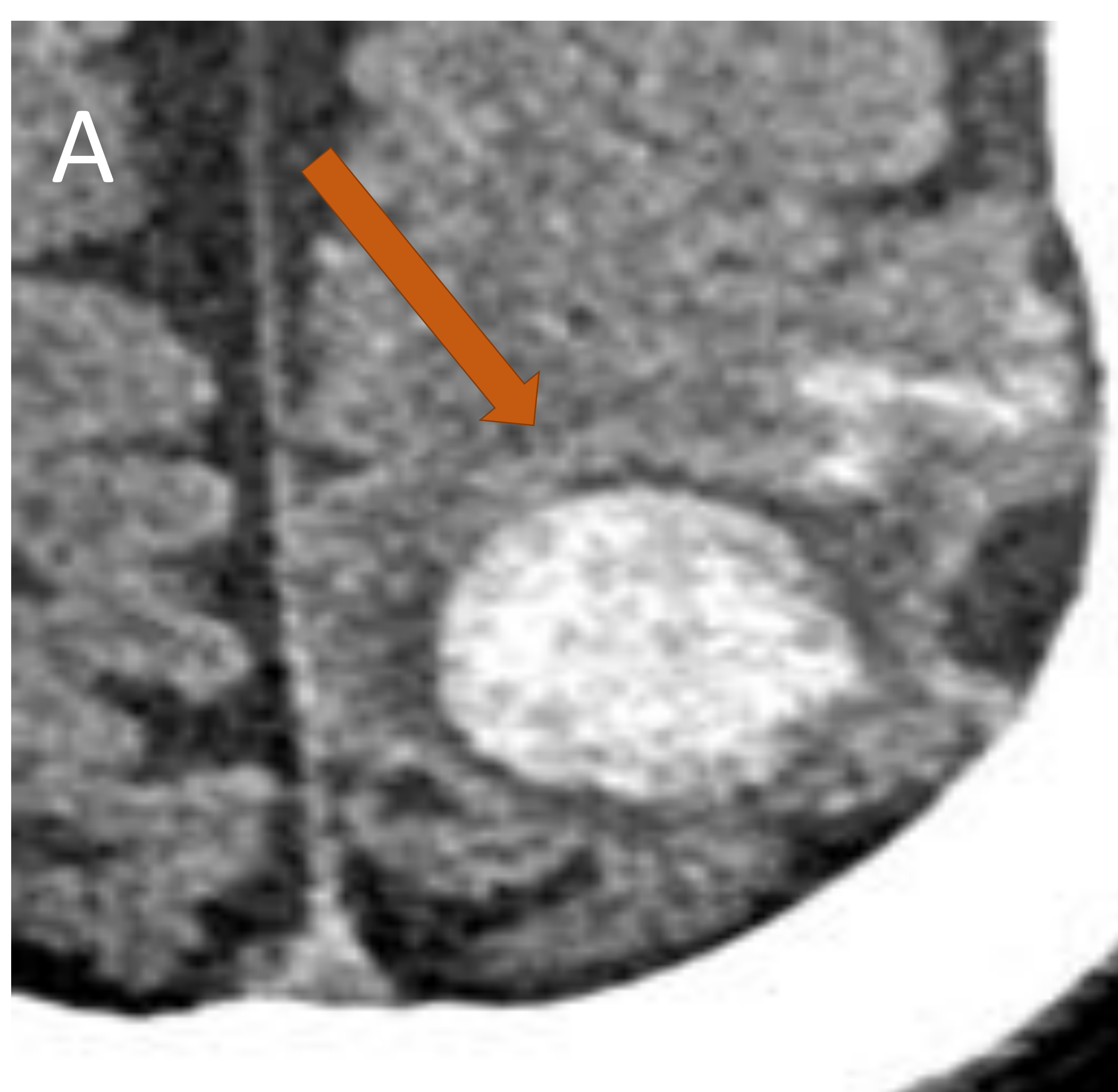
Tipo de la crisis	Características clínicas	Origen
Generalizada	Pérdida inmediata de conciencia +/- convulsiones generalizadas sin limitación al área específica	<ul style="list-style-type: none"> Lesión estructural menos probable
Parcial – puede generalizar	Simple – sin pérdida de conciencia	<ul style="list-style-type: none"> Lesión estructural menos probable
	Compleja – con pérdida de conciencia	<ul style="list-style-type: none"> Origen más frecuente: lóbulo temporal

Tabla 1

EL PAPEL DE NEUROIMAGEN

1. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

La **tomografía computerizada** puede ser el estudio de elección en las situaciones de **emergencia**. El estudio tomográfico permite el diagnóstico inicial de **sangrado agudo intracraneal** (A) o **lesiones ocupantes de espacio** (B) (*Figura 1*) y una buena definición de las lesiones mediante la administración del contraste endovenoso.



Hematoma
intraparénquimatoso agudo

LOE intraaxial

EL PAPEL DE NEUROIMAGEN

El examen basal tomográfico no concluyente puede ser ampliado con un **estudio de perfusión** sanguínea cerebral (*Figura 2*) que identifica en caso de estatus epiléptico áreas de aumento focal de perfusión (áreas de aumento de flujo (CBF) (A) y volumen (CBV) (B) sanguíneo y reducción de tiempos de tránsito (MTT) (C) sanguíneo. Estos hallazgos pueden ser útiles en diferenciar las crisis epilépticas focales de otras patologías que debutan con la misma clínica común con el ictus cerebral isquémico.

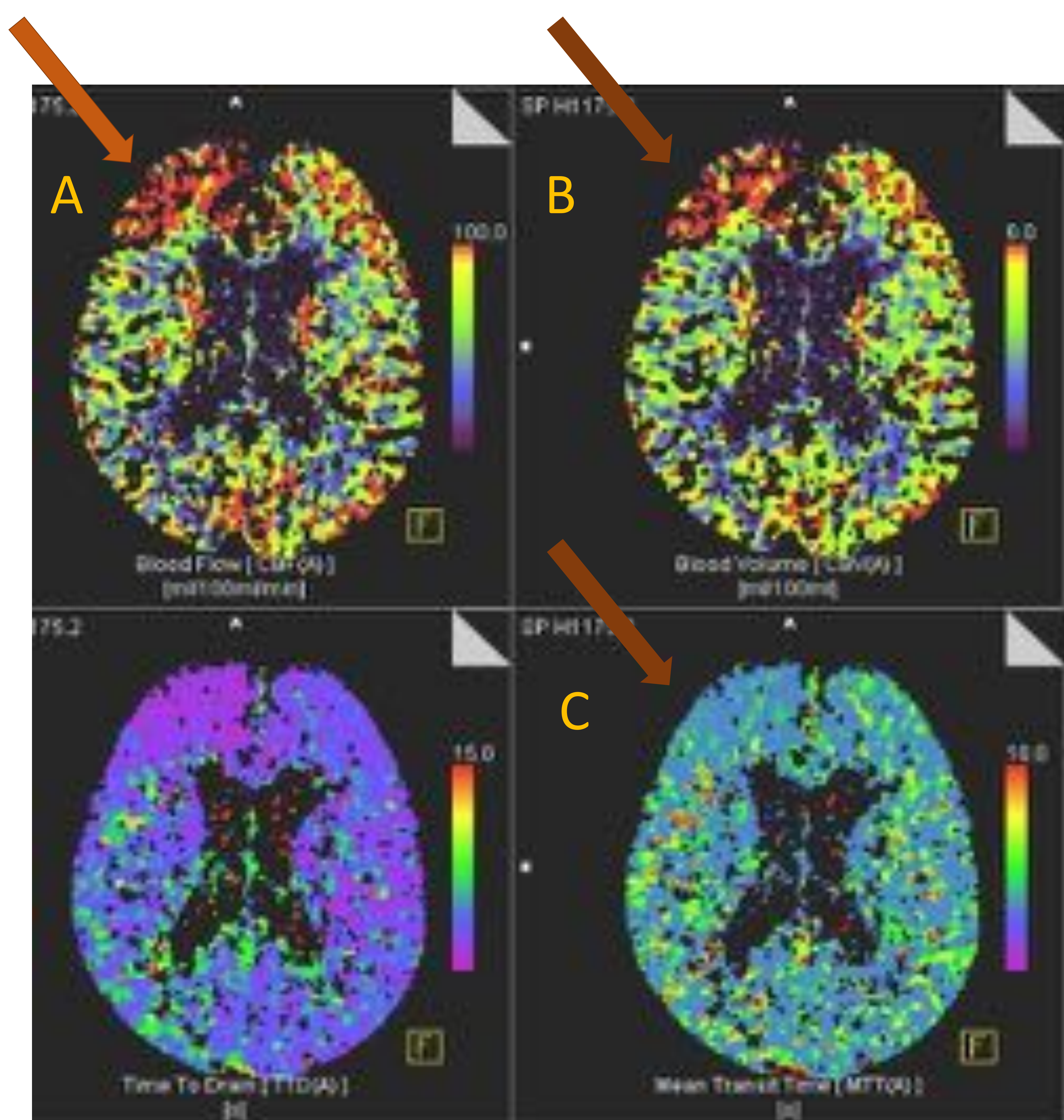


Fig. 2. Paciente de 70 años con clínica de hemiparesia izquierda posterior a una crisis tónico-clónica.

EL PAPEL DE NEUROIMAGEN

2. RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética tiene un papel crucial en la detección de la etiología de la crisis. Permite obtener un buen contraste entre las sustancias gris y blanca, determina la naturaleza de la lesión, orienta hacia la benignidad/malignidad y facilita la evaluación de un eventual abordaje quirúrgico. Si el foco de la convulsión puede ser localizado, la **neurocirugía funcional** ofrece una cura potencial para estos pacientes. La neuroimagen, por lo tanto, es crítica para identificar la etiología de la actividad convulsiva y la planificación de la terapia.

Es recomendable realizar el estudio con campo magnético de fuerza **igual o mayor que 1,5T** ya que permite una mejor definición estructural.

El protocolo a aplicar debe incluir secuencias obligatorias y secuencias adicionales teniendo en cuenta el **grupo demográfico** (adultos vs niños) y **cronicidad** (convulsión de debut vs episodios previos). Estos factores hacen sospechar la probable etiología de las convulsiones y hacen necesaria la adaptación de las secuencias diagnósticas necesarias para detectar la patología causante. *(Tablas 2 y 3)*

EL PAPEL DE NEUROIMAGEN

SECUENCIAS OBLIGATORIAS	UTILIDAD
FLAIR triplanar (≤ 3 mm) o 3D volumétrico, con voxels isotrópicos de 1 mm	Detección y caracterización de displasias corticales, evaluación de hipocampo
TSE IR T1 (≤ 3 mm) en plano coronal	Buena discriminación sustancia gris – sustancia blanca, evaluación de hipocampo
TSE T2 (≤ 3 mm) en plano coronal	Evaluación de hipocampos
DWI/ADC	Detección de lesiones de alta celularidad, edema citotóxico
TSE T2 axial, a 5 mm (1,5T) o 3 mm (3T)	Detección de lesiones y valoración de hipocampo
T1 3D mm eco de gradiente (EG), con el vóxel isotrópico de 1 mm	Permite reconstrucción multiplanar para planificación quirúrgica
SWI / GRE T2*	Detección de sangrado y calcificaciones

Tabla 2

Los cortes coronales deben ser orientados **perpendicularmente al hipocampo** a pesar del supuesto origen cortical de la crisis (posible **lesión dual**).

EL PAPEL DE NEUROIMAGEN

EDAD DEL PACIENTE		ETIOLOGÍA MÁS FRECUENTE	SECUENCIAS ADICIONALES
Niño	Debut	<ul style="list-style-type: none"> • Infección • Infarto venoso • Metabolopatías • Lesión estructural 	<ul style="list-style-type: none"> • Venografía • T1 y FLAIR postcontraste
	Episodios previos	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia cortical • Heterotopias • Fakomatosis • Cavernoma • Tumores • Esclerosis temporal mesial (>10 años) 	T1 postcontraste
Adulto	Debut	<ul style="list-style-type: none"> • Infección • Posttraumático • Infarto cerebral • Malignidad 	T1 y FLAIR postcontraste
	Episodios previos	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis temporal mesial • Cavernoma • Displasia cortical • Malignidad 	T1 postcontraste

Tabla 3

EL PAPEL DE NEUROIMAGEN

El desarrollo de las técnicas de resonancia magnética permitió la introducción de secuencias adicionales como perfusión, tractografía y espectroscopia.

- **Perfusión cerebral** (*Figura 3*) – permite establecer la actividad metabólica de los focos epileptógenos mostrando incrementos de los valores de flujo y volumen sanguíneo durante de la crisis y una resolución de estas alteraciones en el periodo interictal.

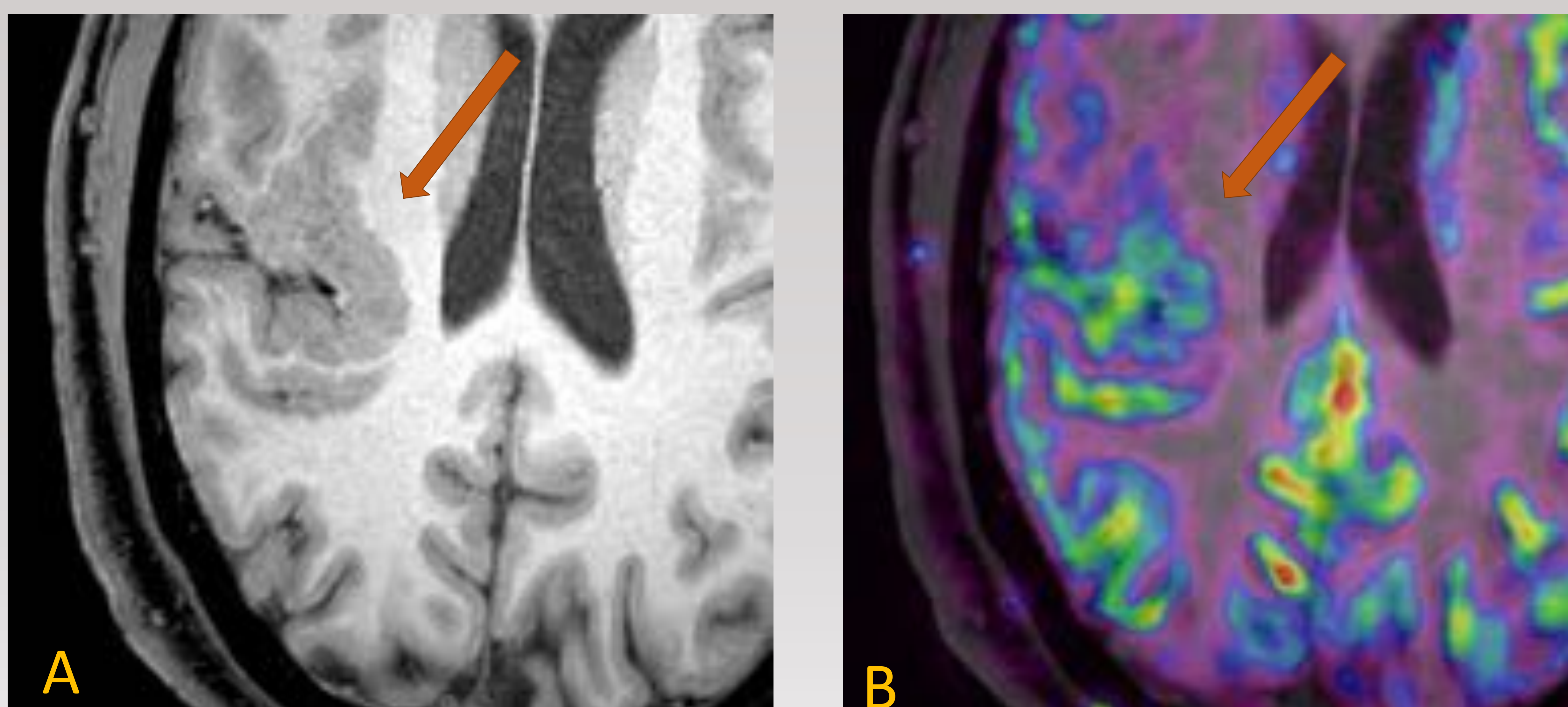


Fig. 3. Paciente de 19 años con antecedente de la crisis reciente, periodo periictal. Secuencia T1 3D (A) muestra un foco de engrosamiento cortical que coincide con un área de aumento de los valores de volumen sanguíneo en el estudio de la perfusión (B). Una repetición del estudio en el periodo interictal mostró una resolución de las alteraciones de la perfusión.

EL PAPEL DE NEUROIMAGEN

- **Tractografía** (*Figura 4*) – técnica útil para la planificación prequirúrgica ante resección de las lesiones estructurales adyacentes a áreas elocuentes. Facilita la visualización de tractos neurales cercanos a la lesión utilizando las técnicas del tensor de la difusión.

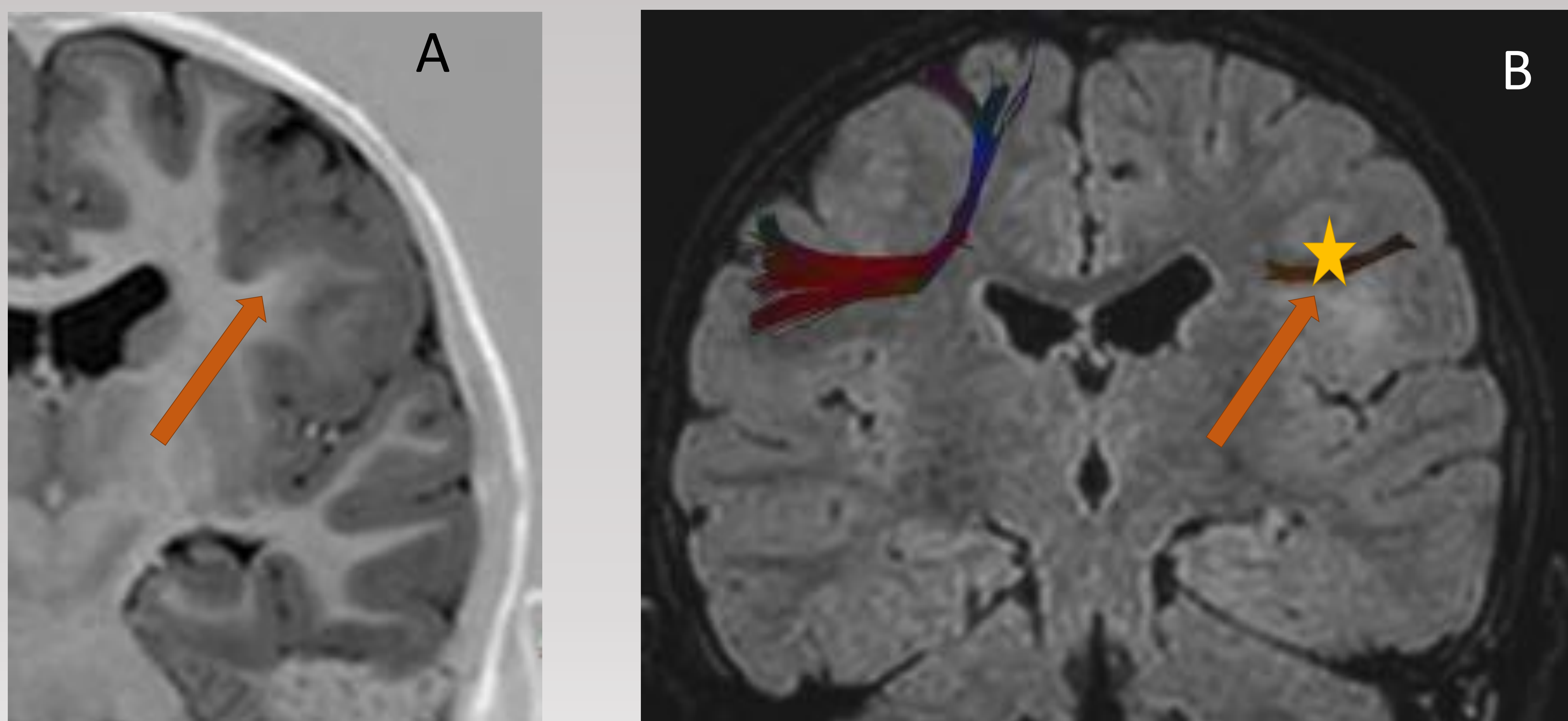


Fig. 4. Paciente de 18 años con displasia cortical focal. Borramiento de la diferenciación entre la sustancia gris y blanca en la secuencia T1 IR (A) acompañada de un incremento de la señal subcortical en la secuencia FLAIR (B) que se localiza en la proximidad de las tracto de la sustancia blanca FAT (*frontal aslant tract*) (estrella).

EL PAPEL DE NEUROIMAGEN

- **Espectroscopia.**

Mide parámetros biológicos de los tejidos valorando la presencia de las señales emitidas por los metabolitos. En un tejido cerebral normal realizando los estudios con los imanes de fuerza habitual (1,5T o 3T) y con los tiempo de eco largos (140 ms o 280 ms) se observan sólo las señales de colina (Cho), creatina (Cr) y *N*-acetylaspartato (NAA). Los metabolitos como lactato o alanina son detectables en condiciones patológicas. Modificando la longitud del tiempo del eco podemos obtener las señales de otros metabolitos como glutamato, glutamina, *mio*-inositol o lípidos que aportan una información adicional sobre la composición de la lesión a estudiar.

En el estudio de epilepsia puede ser útil para la diferenciación de las malformaciones corticales como displasias (*Fig. 5*) de los tumores gliales (*Fig. 6*) basándose en la valoración de la relación entre Cho, Cr y NAA.

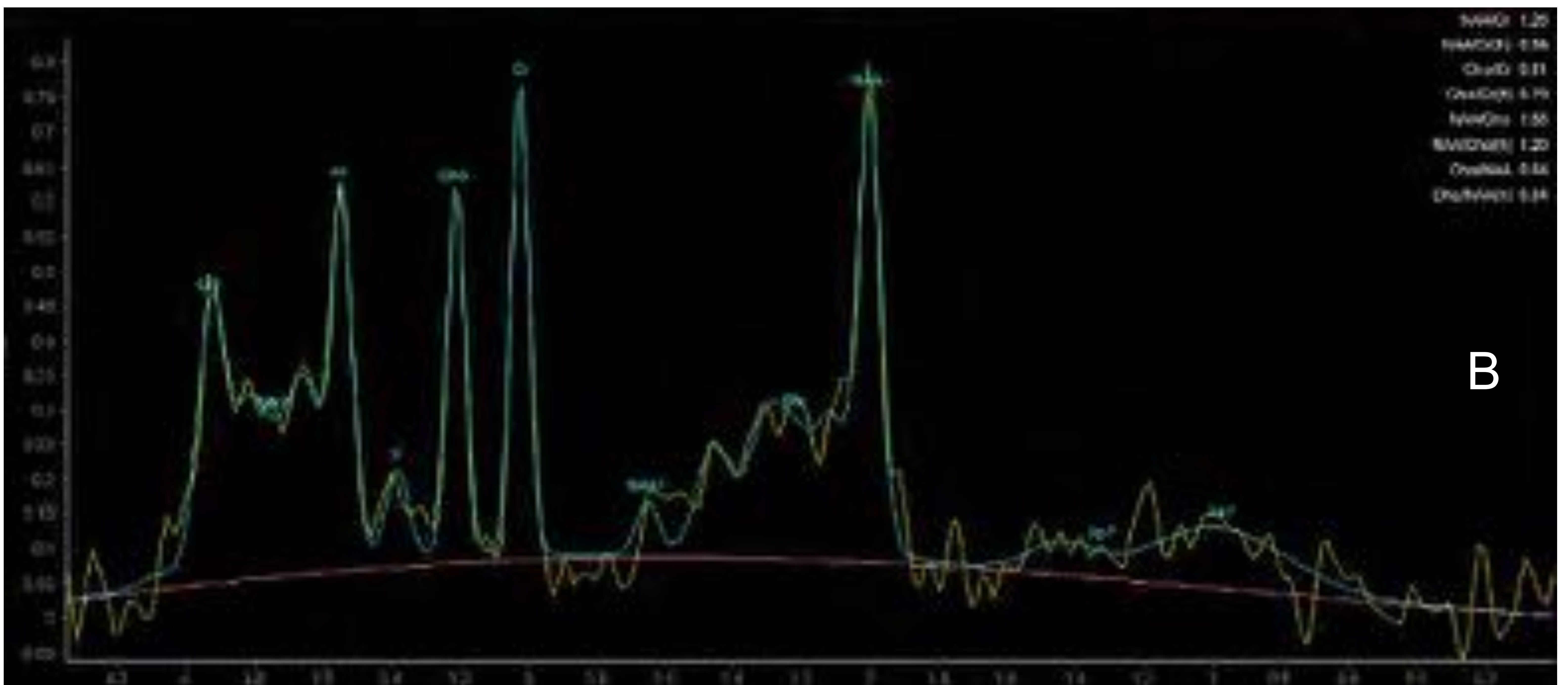
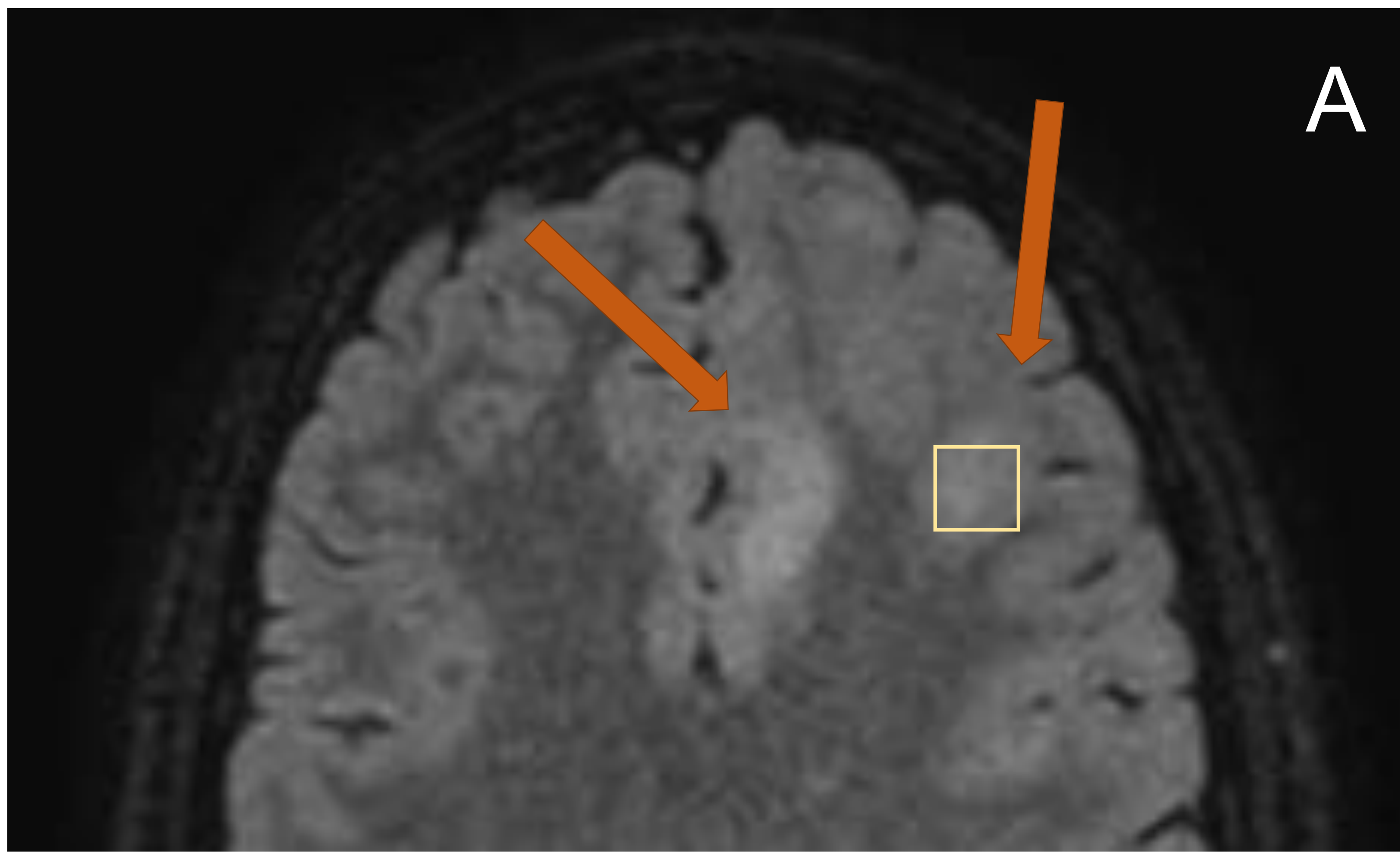


Fig. 5. Displasia cortical focal. Paciente de 13 años con áreas de engrosamiento de la cortical en la región frontal izquierda asociados a una alteración de la señal en la secuencia FLAIR (A). En el estudio espectroscópico (B) con el vóxel posicionado sobre la lesión existe un perfil metabólico normal, con bajos valores de colina respecto creatina y un conservado pico de NAA.

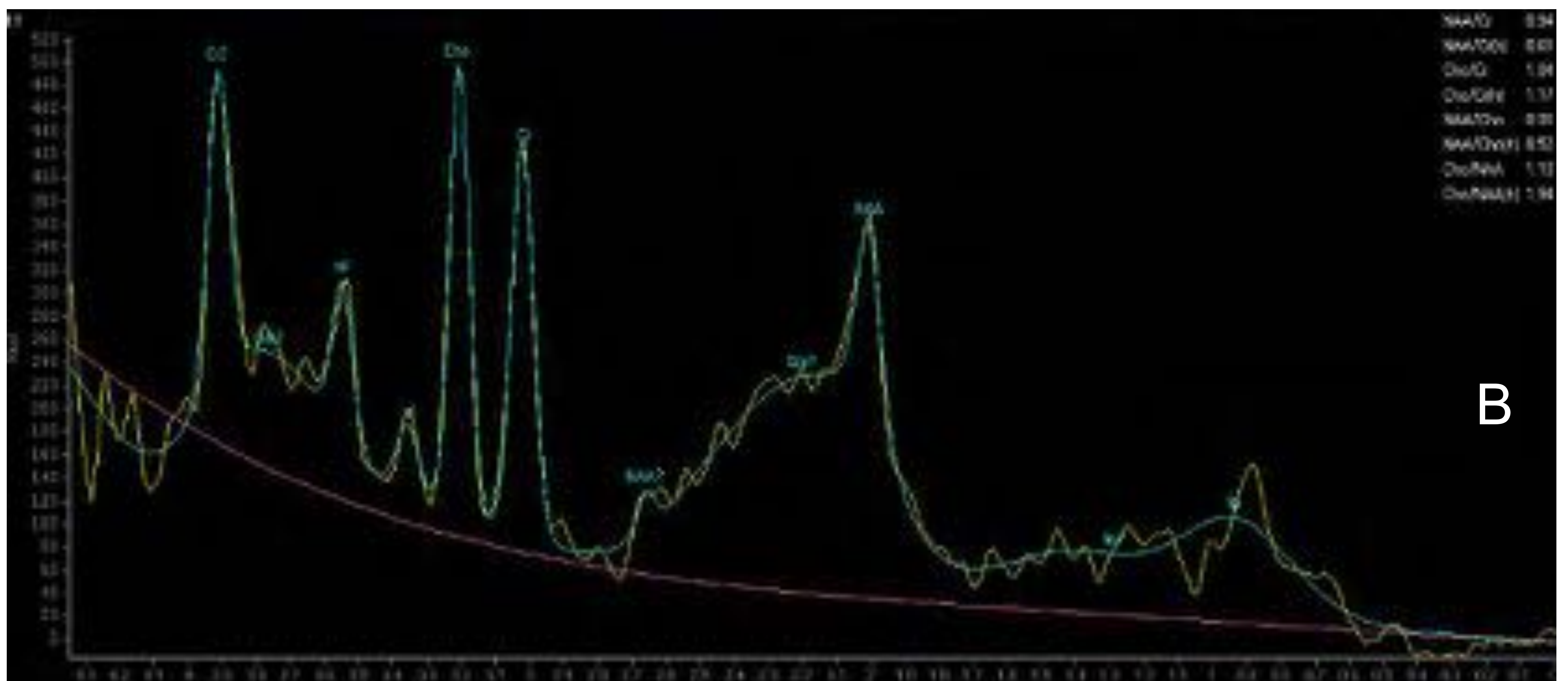
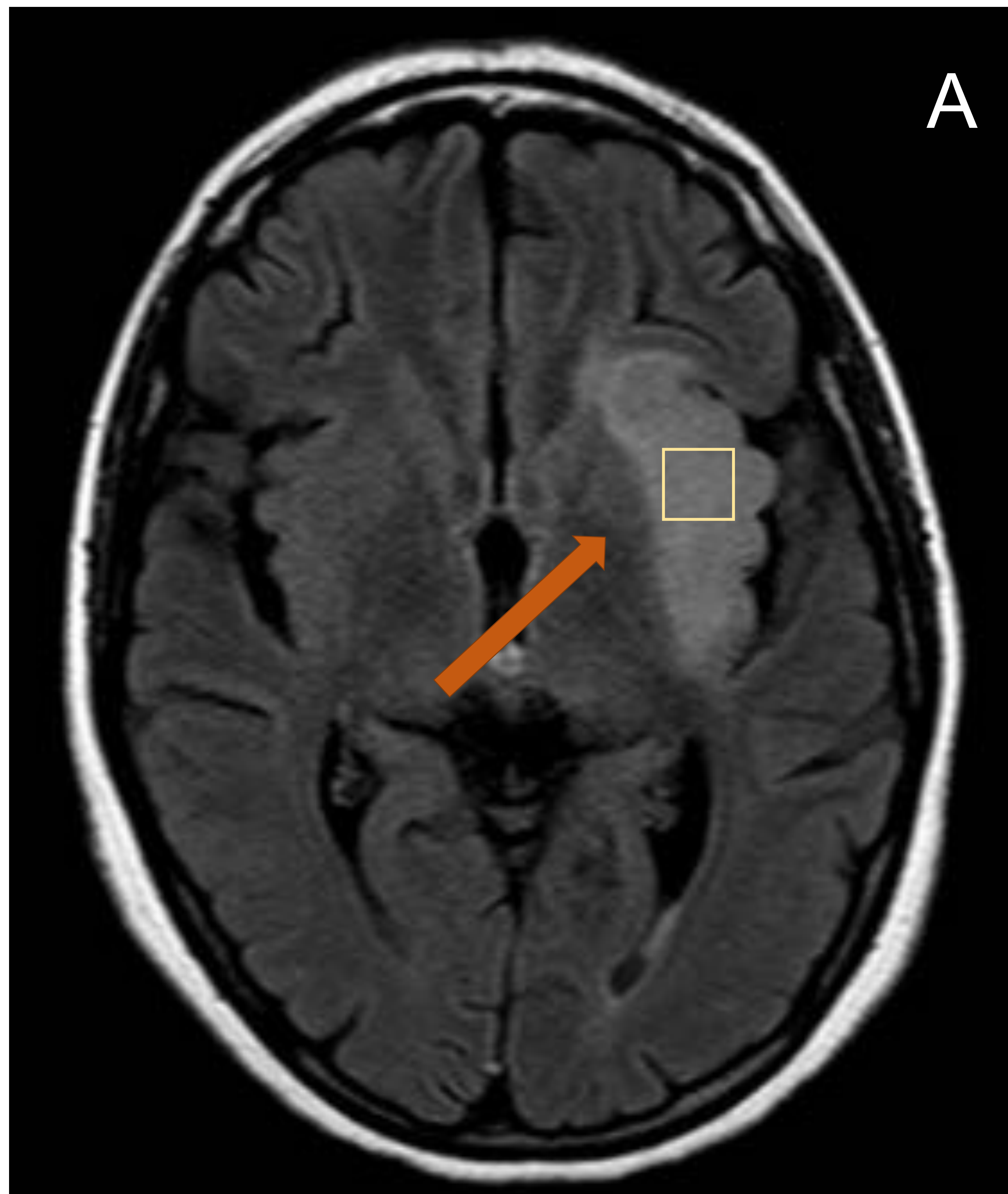


Fig. 6. Astrocitoma difuso. Paciente de 42 años con una lesión tumefactiva en la región insular izquierda (A). En el estudio espectroscópico (B) con el vóxel posicionado sobre la lesión existe un perfil de elevada actividad metabólica, con elevación de los valores de Cho respecto Cr y NAA.

La **epilepsia cortical** es una enfermedad caracterizada por crisis generalizadas o focales con **origen en la corteza cerebral**.

Las lesiones epileptógenas se dividen en dos grupos:

- **Lesiones primarias** – las que ya están presentes al nacimiento y conllevan una alteración estructural del cerebro.
- **Lesiones secundarias** – aparecen en un cerebro adecuadamente formado. A su vez se dividen en tres grupos según su etiología:
 1. **Lesiones intrínsecas contextualizadas** – debutan en contexto de una enfermedad sistémica.
 2. **Lesiones intrínsecas aisladas** – abarcan patología propia cerebral como tumores o malformaciones vasculares.
 3. **Lesiones extrínsecas** – generadas por una noxa externa.

El aspecto de las lesiones estructurales depende de la etapa de desarrollo embrionario en que se produce, diferenciando según **Barkovich** (2012) tres grupos de anomalías de la proliferación (1.) y migración (2.) celular, y alteraciones de la organización (3.) cortical.

(1.) PROLIFERACIÓN de neuronas en la capa subependimaria de las paredes de los ventrículos laterales (**matriz germinal**).

(2.) MIGRACIÓN de las neuronas desde la matriz germinal en sentido centrifugal para formar la corteza cerebral.

(3.) ORGANIZACIÓN vertical y horizontal de las neuronas corticales en capas y elaboración de redes neuronales.

TRASTORNOS DE LA PROLIFERACIÓN

Se deben a reducción o aumento de **apoptosis** o reducción o aumento de la proliferación de **células germinales**.

Se dividen en 4 categorías principales:

- **Microcefalias** – se caracterizan por reducción de masa cerebral. El cerebro puede presentar morfología normal o alterada. Puede acompañarse de lisencefalia.
- **Megalencefalias** – se caracterizan por aumento de masa cerebral. Pueden acompañarse de polimicrogiria o agiria.
- **Disgenesia cortical sin neoplasia** – se divide en:
 - ✓ **Hemimegalencefalia** (*Figura 7*) - sobrecrecimiento de parte o la totalidad de un hemisferio cerebral.
 - ✓ **Hamartomas corticales en tuberosis esclerosa** (*Figura 8*)
 - ✓ **Displasia cortical focal tipo II** (*Figura 9*)
- **Disgenesia cortical con neoplasia:**
 - ✓ DNET
 - ✓ Ganglioglioma y gangliocitoma

Fig. 7. **HEMIMEGALENCEFALIA** - sobrecrecimiento de una parte o la totalidad de un hemisferio cerebral.

Hallazgos adicionales:

- Aumento del tamaño del ventrículo lateral (A)
- Asta occipital horizontalizada (B)
- Circunvoluciones poco profundas
- Desplazamiento contralateral de la hoz (C)
- Calcificación de sustancia blanca
- Anomalías venosas del desarrollo (DVA)

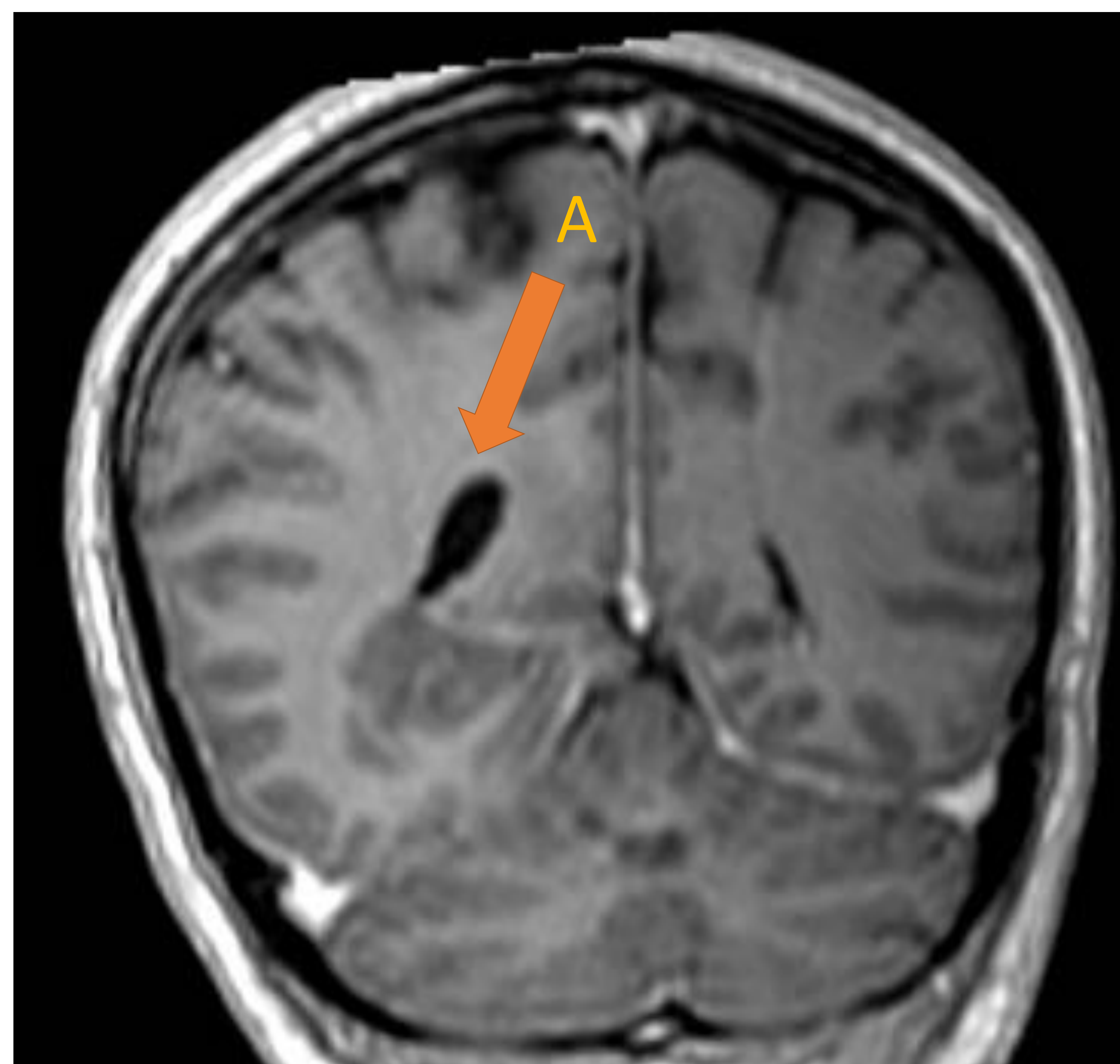
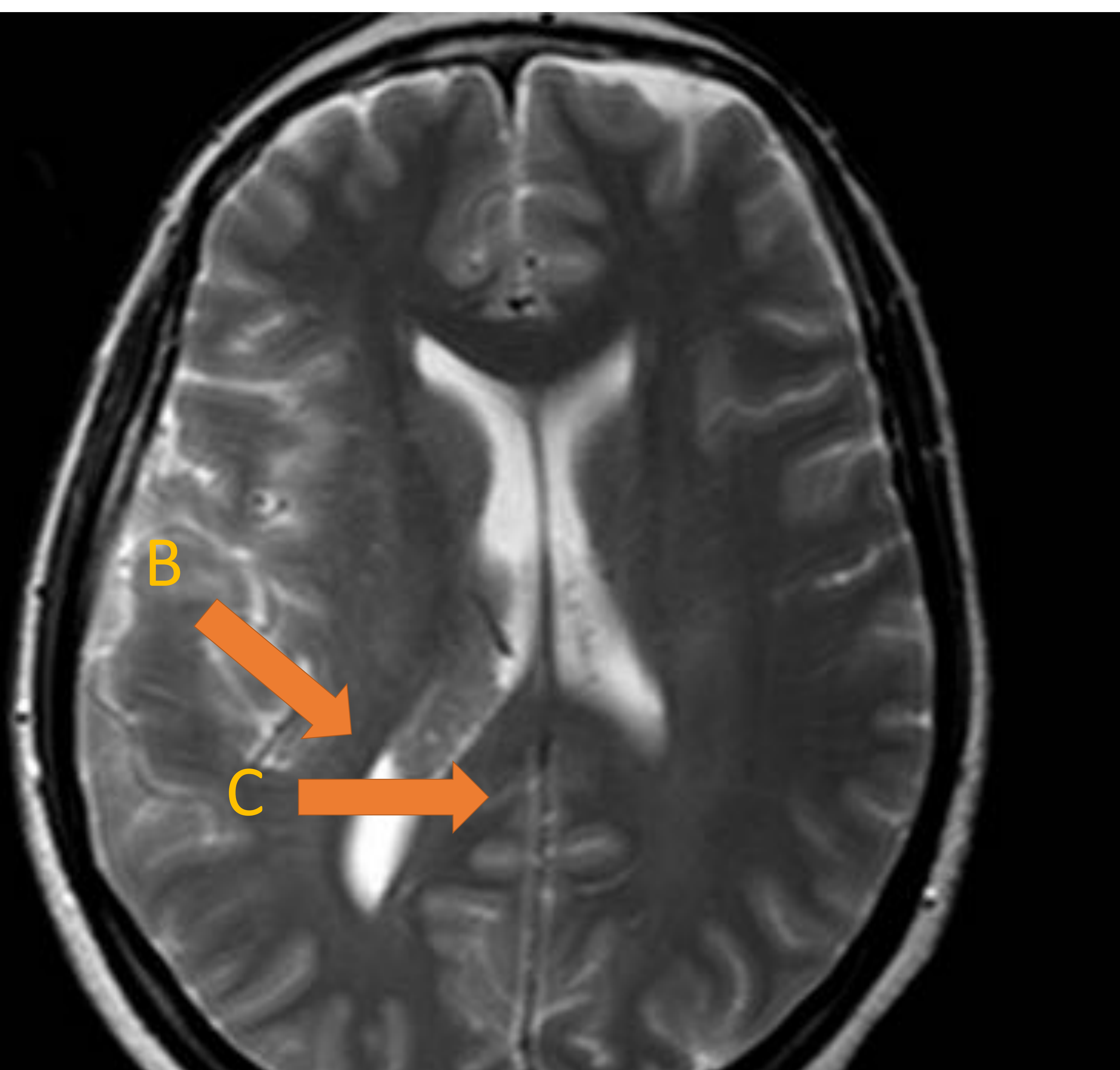


Fig. 8. **HAMARTOMA CORTICAL** - pequeñas (<1 cm) expansiones de la circunvolución con pérdida de diferenciación entre sustancia gris y blanca.

Características radiológicas:

- Señal baja en T1 (A)
- Señal alta en T2/FLAIR (B)
- Puede realzar tras administración del contraste

Son un hallazgo común en esclerosis tuberosa (95-100%) acompañándose de otros hallazgos característicos para esta patología como astrocitomas subependimales de las células gigantes, bandas radiales, etc.

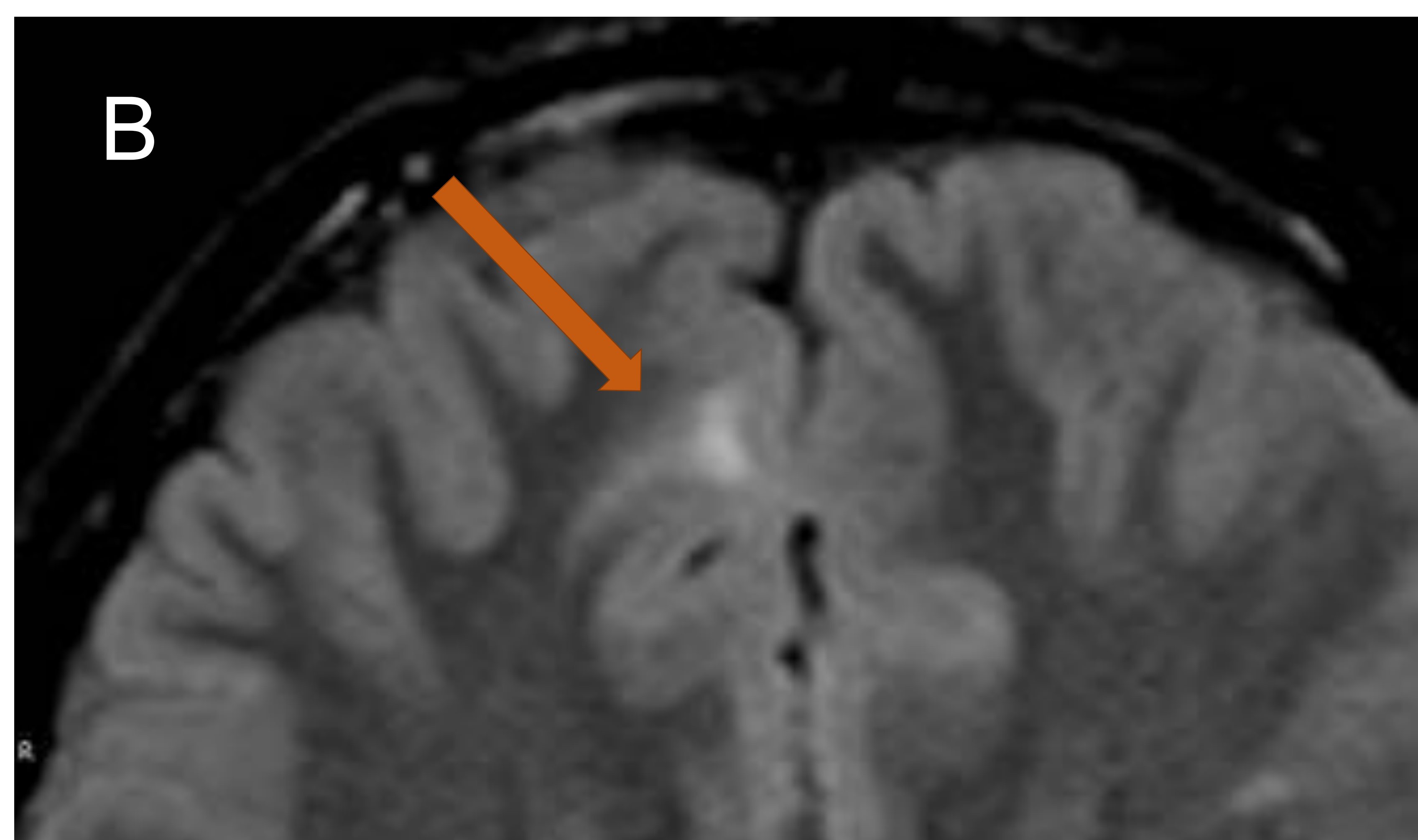
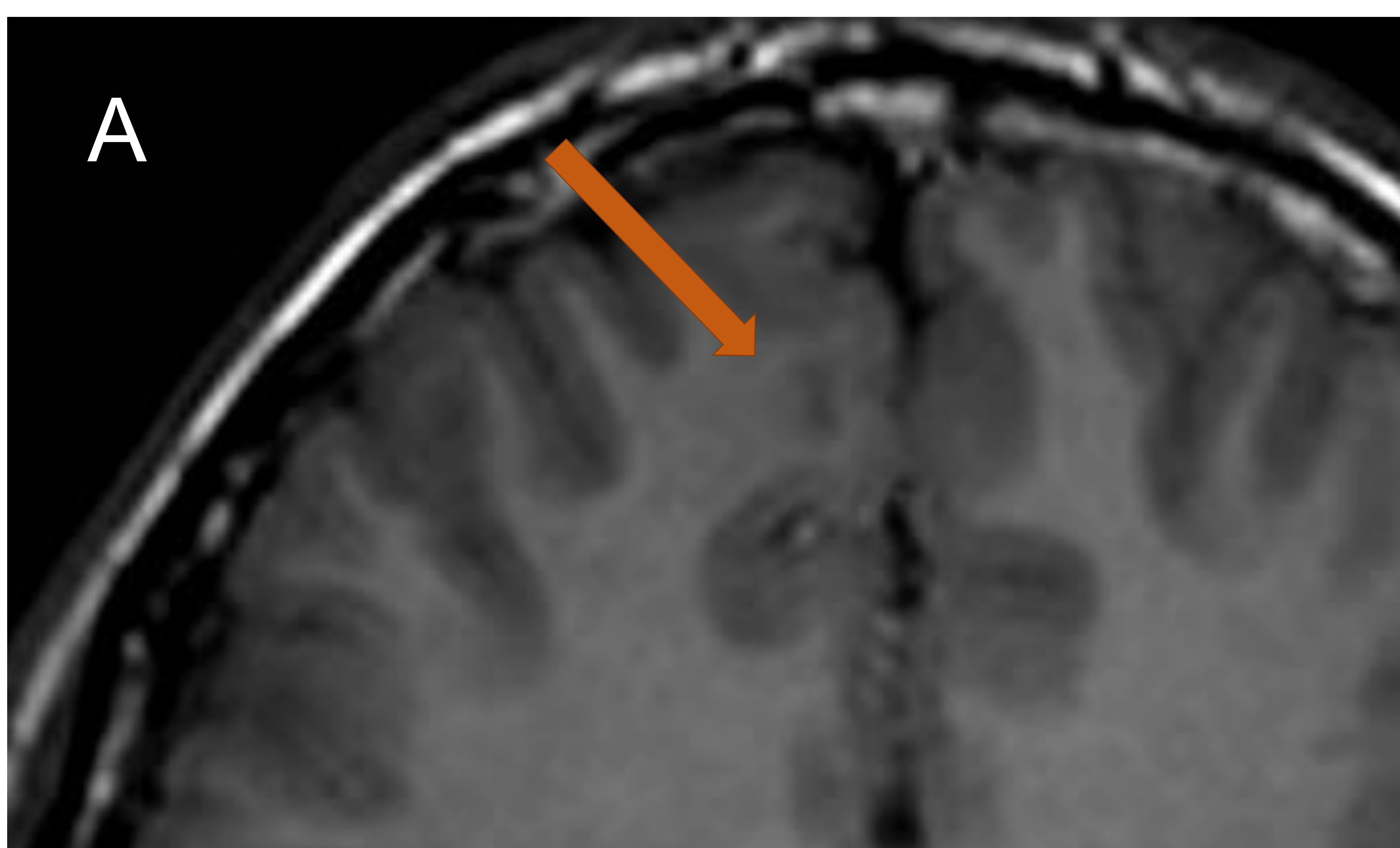
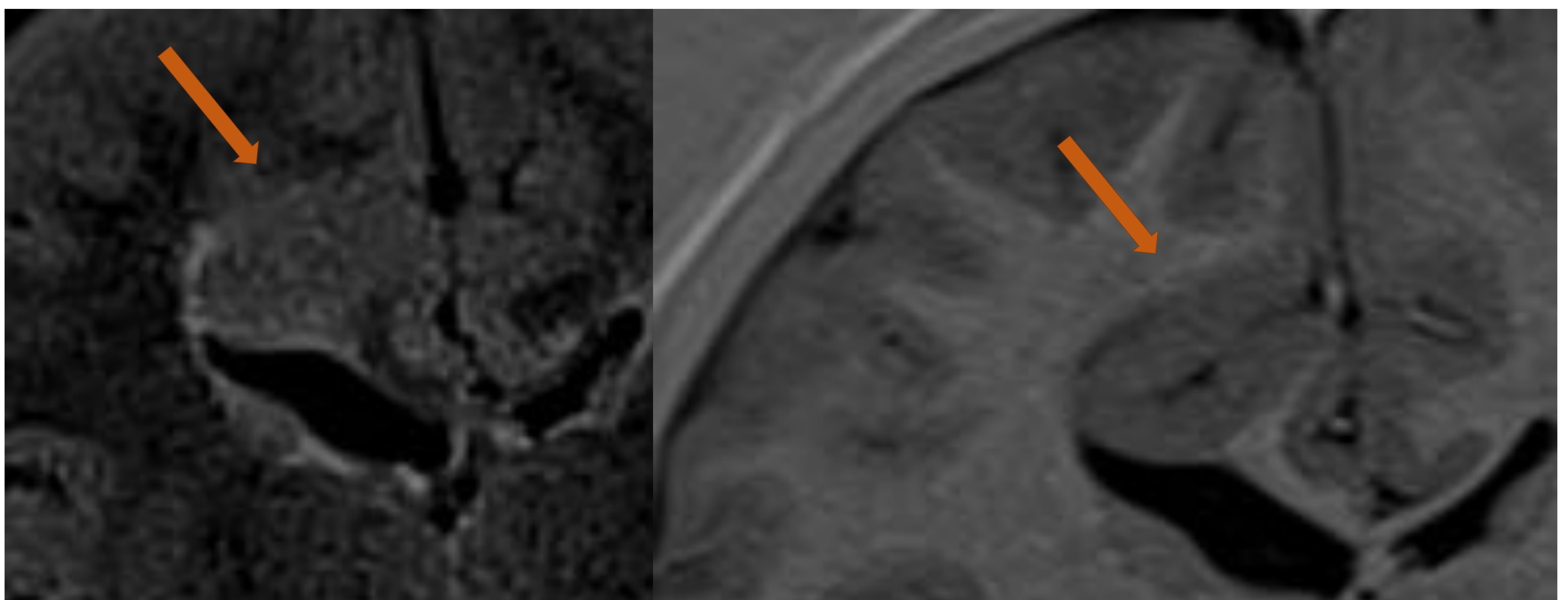


Fig. 9. **DISPLASIA CORTICAL FOCAL TIPO 2**

Características radiológicas:

- circunvoluciones y surcos anormales
- borramiento de diferenciación entre sustancia gris y blanca
- engrosamiento cortical
- señal alta de sustancia blanca en T2/FLAIR, más brillante que la corteza adyacente
- señal baja en T1

La anomalía de la señal focal puede extenderse desde la corteza hasta el ventrículo (*signo de transmanto*)



TRASTORNOS DE LA MIGRACIÓN

Afectan la migración neuronal desde matriz germinal hacia la corteza.

Se dividen en 3 grupos principales:

A. Espectro lisencefalia – heterotopia en banda (*Figura 10*) - simplificación del patrón giral (agyria / pachygyria) puede asociarse a agenesia del cuerpo calloso o hipoplasia cerebelosa

B. Malformaciones tipo cobblestone – se debe a sobremigración neuronal resultando en corteza gruesa y sin circunvoluciones

C. Heterotopias (*Figura 11-12*) – se deben a una interrupción de la normal migración neuronal desde matriz germinal hacia la corteza con presencia de islotes de sustancia gris a lo largo de tracto de migración. La intensidad de la señal es la misma que la corteza normal en todas las secuencias. Tipos:

- Subependimaria (periventricular) - pequeños nódulos de sustancia gris en la capa ependimaria distorsionando los contornos de los ventrículos.
- Subcortical – conformación lineal o nodular.

Fig. 10. **LISENCEFALIA**

reducción de la profundidad y número de las circunvoluciones cerebrales

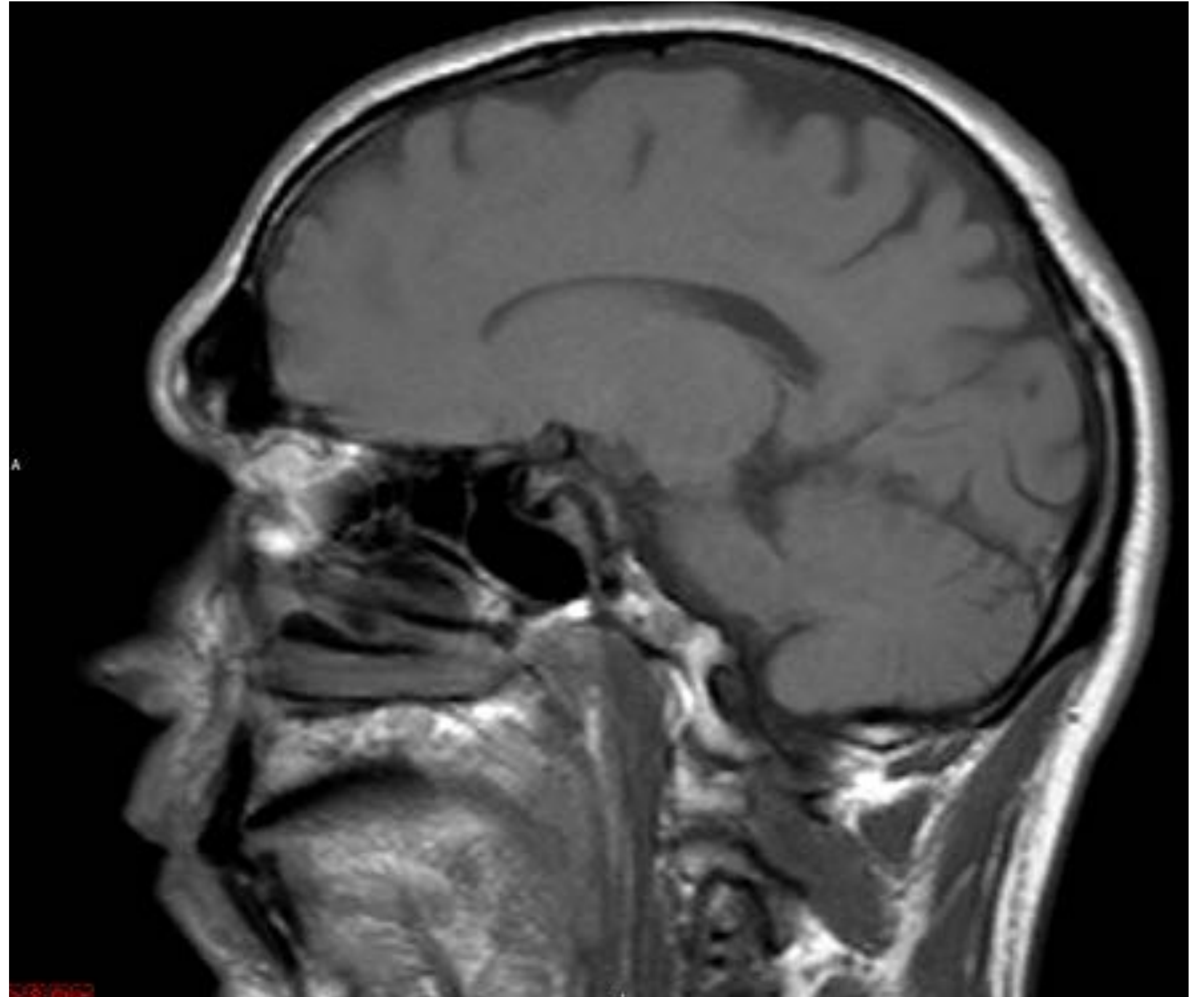
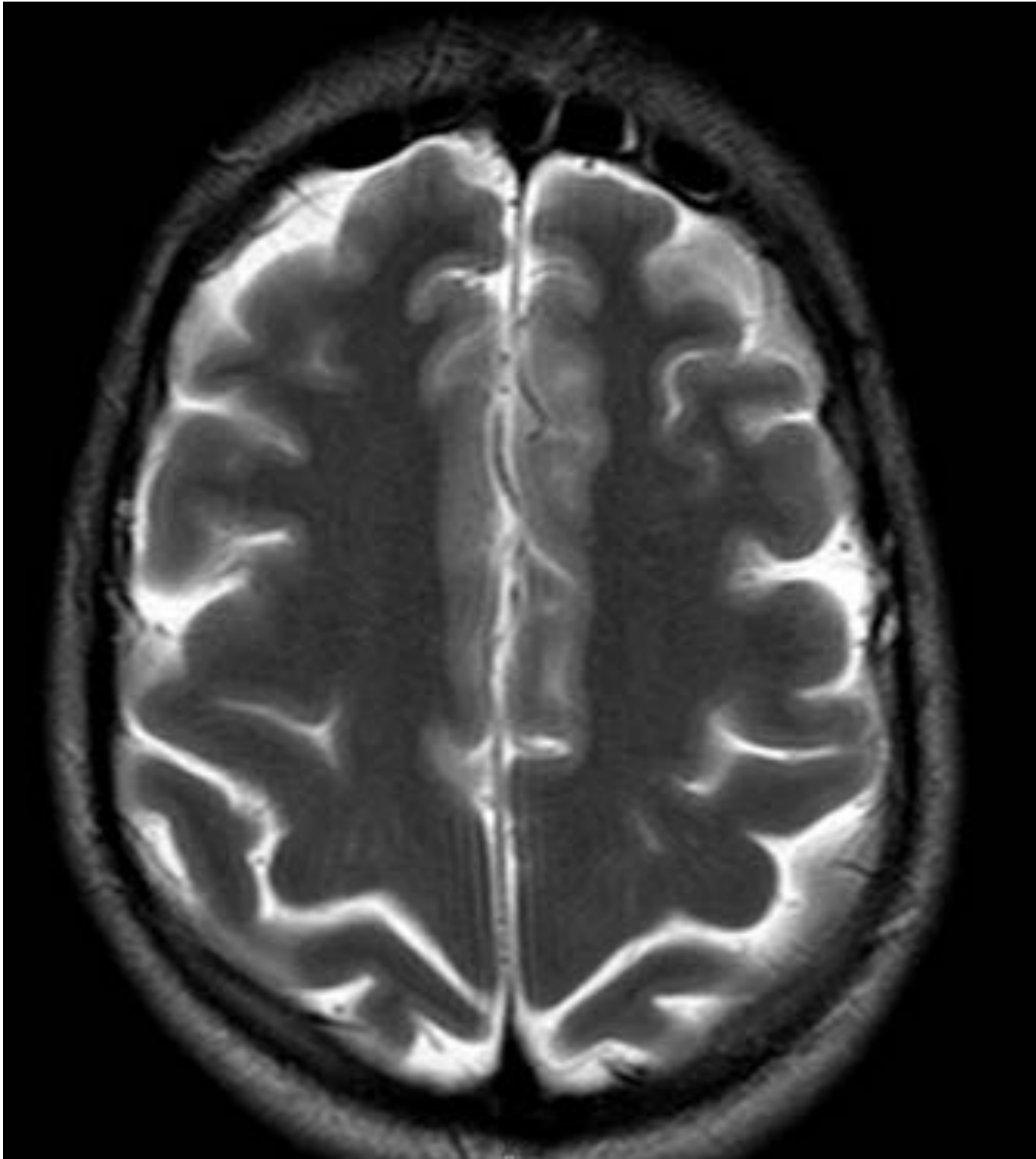


Fig. 11. **HETEROTOPIA EN BANDA** - banda de sustancia gris ubicada de ubicación paralela a la corteza, con corteza adyacente normal o con patrón simplificado.

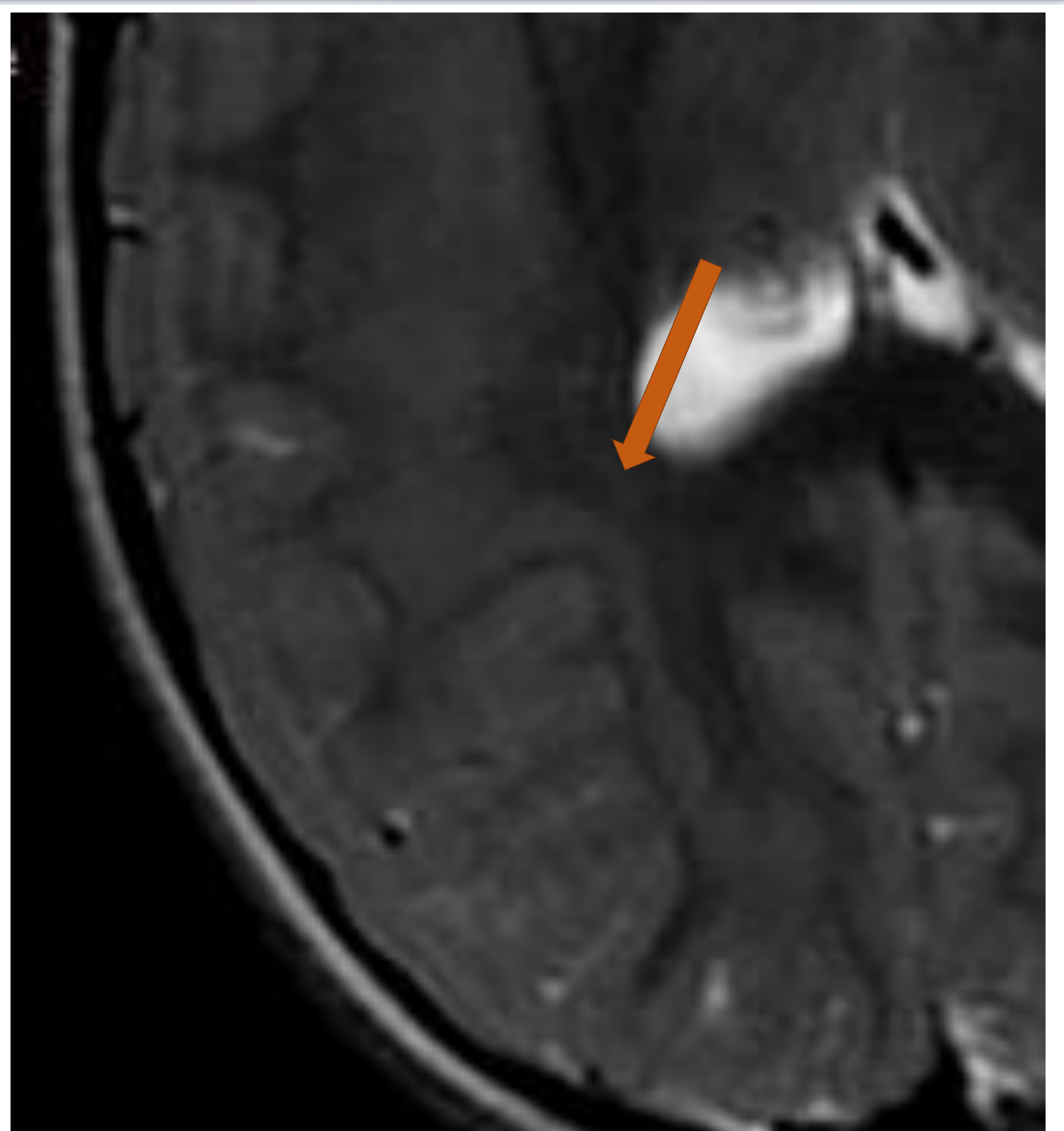
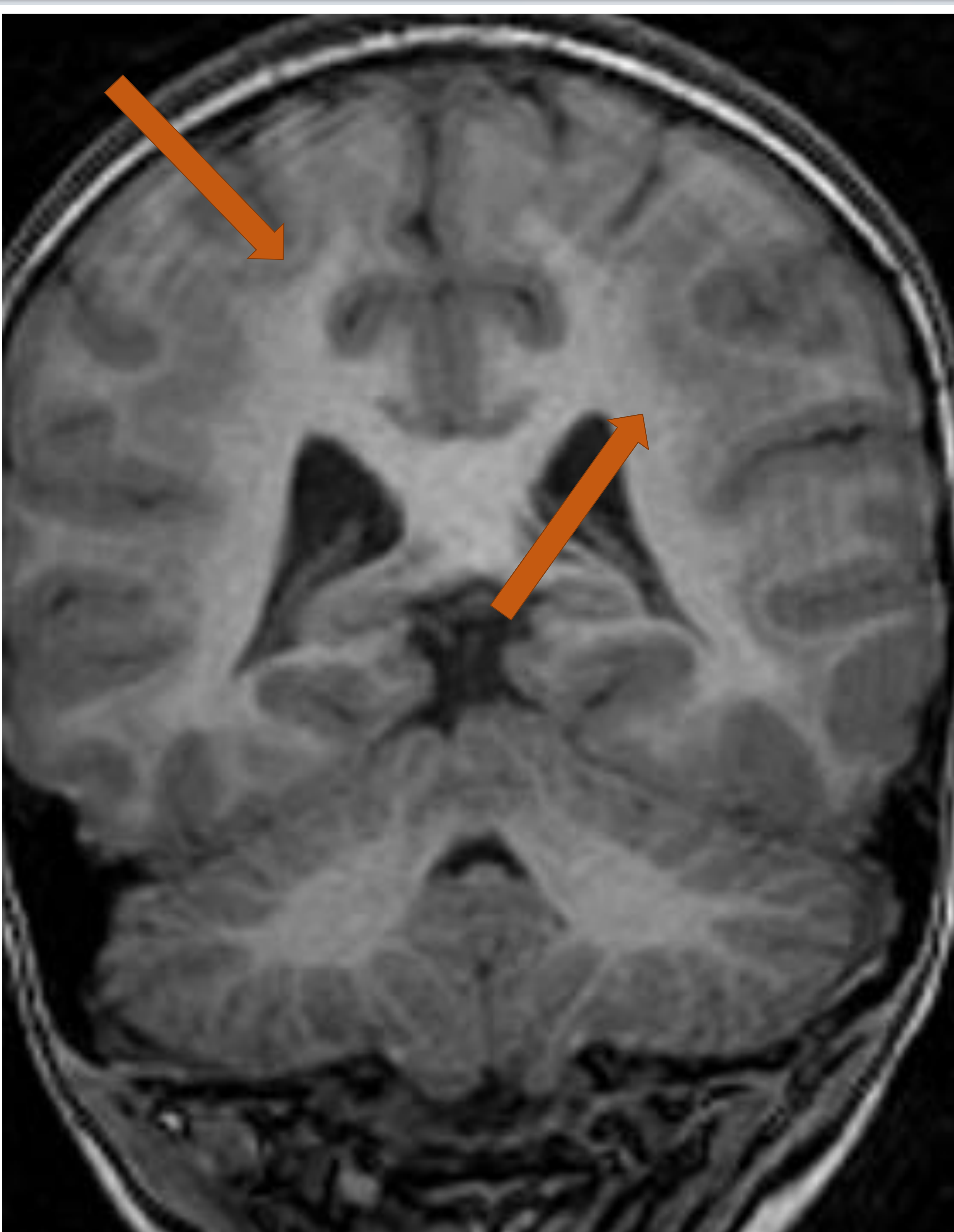
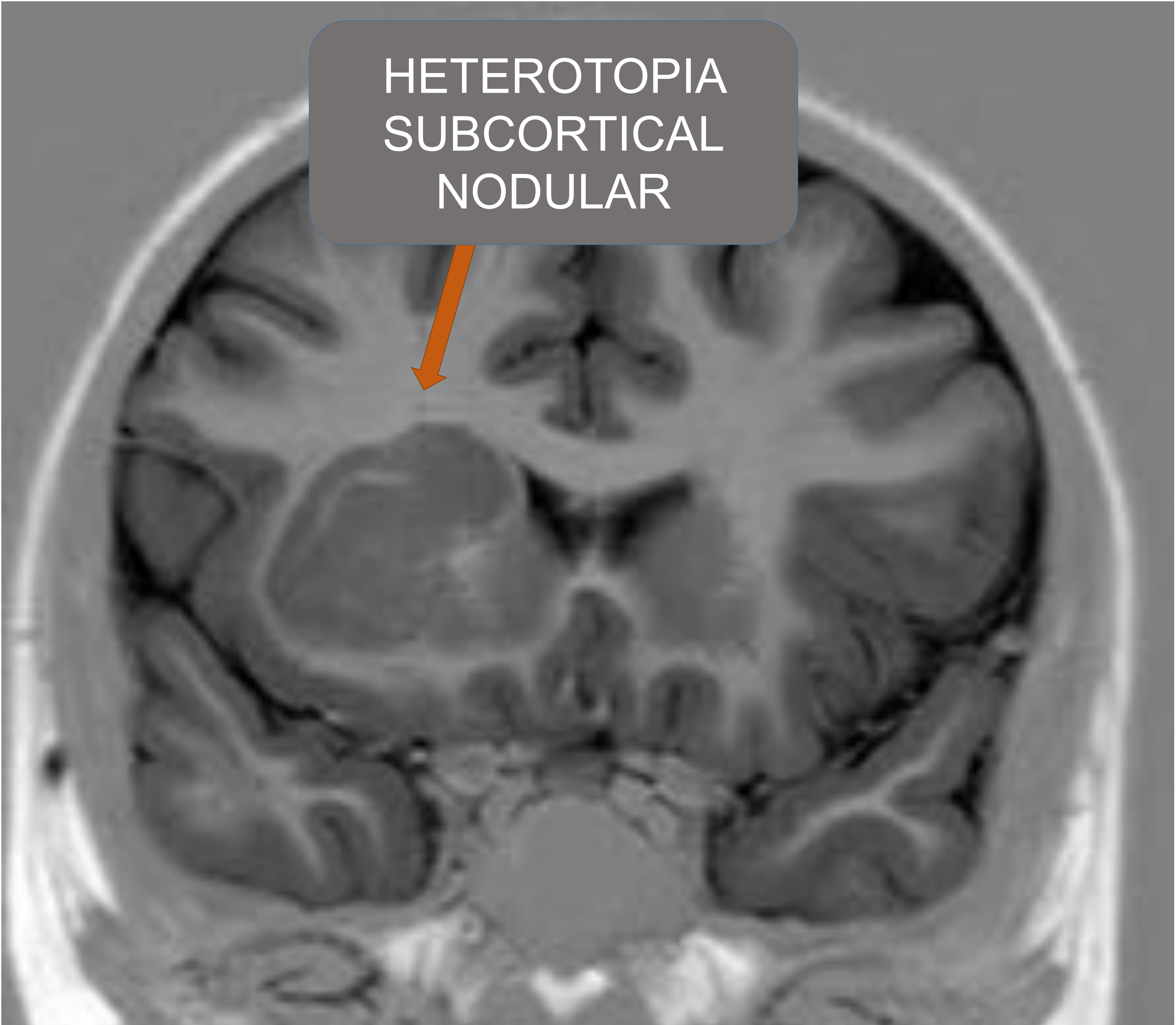
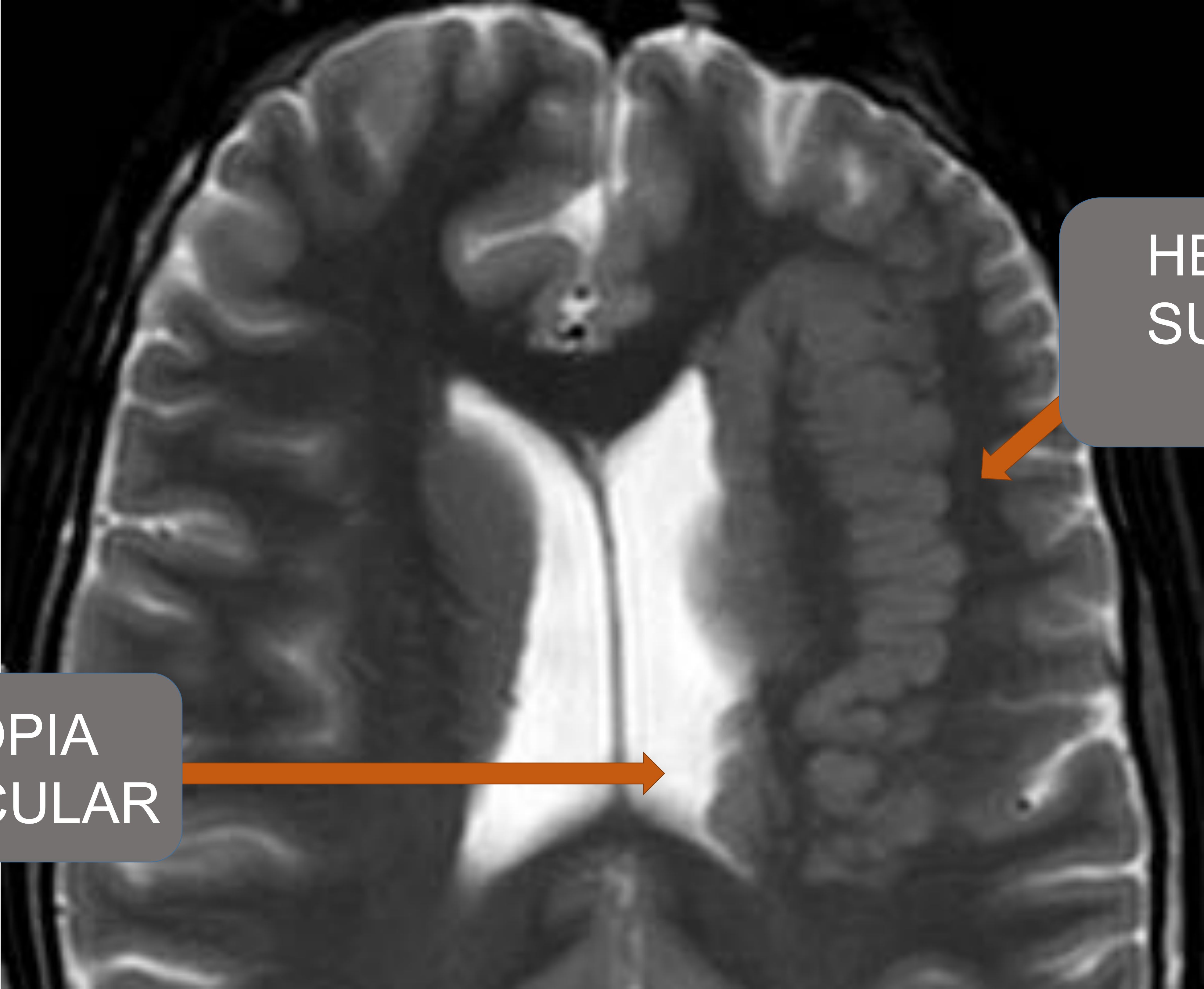


Fig. 12. HETEROTOPIA PERIVENTRICULAR Y SUBCORTICAL



TRASTORNOS DE LA ORGANIZACIÓN CORTICAL

Anomalía de la organización vertical y horizontal de las neuronas corticales en capas y elaboración de redes neuronales. Se dividen en 4 grupos:

1. Polimicrogyria sin y con esquisencefalia –

engrosamiento cortical focal con numerosas pequeñas circunvoluciones. La esquisencefalia se manifiesta como una hendidura forrada de materia gris que se extiende desde epéndimo ventricular hacia piamadre. Existen dos formas:

- **En labio abierto** (*Figura 13*): paredes de hendidura están separados y la hendidura se rellena con líquido cefalorraquídeo. Es la forma más común en casos bilaterales.
- **En labio cerrado** (*Figura 14*): paredes de hendidura están en aposición. Es la forma más común en casos unilaterales.

2. Disgenesia cortical secundaria a patología metabólica

3. Displasia cortical focal tipo I y III

4. Microcefalia postmigracional

Fig. 13. POLIMICROGYRIA CON ESQUISENFALIA EN LABIO ABIERTO

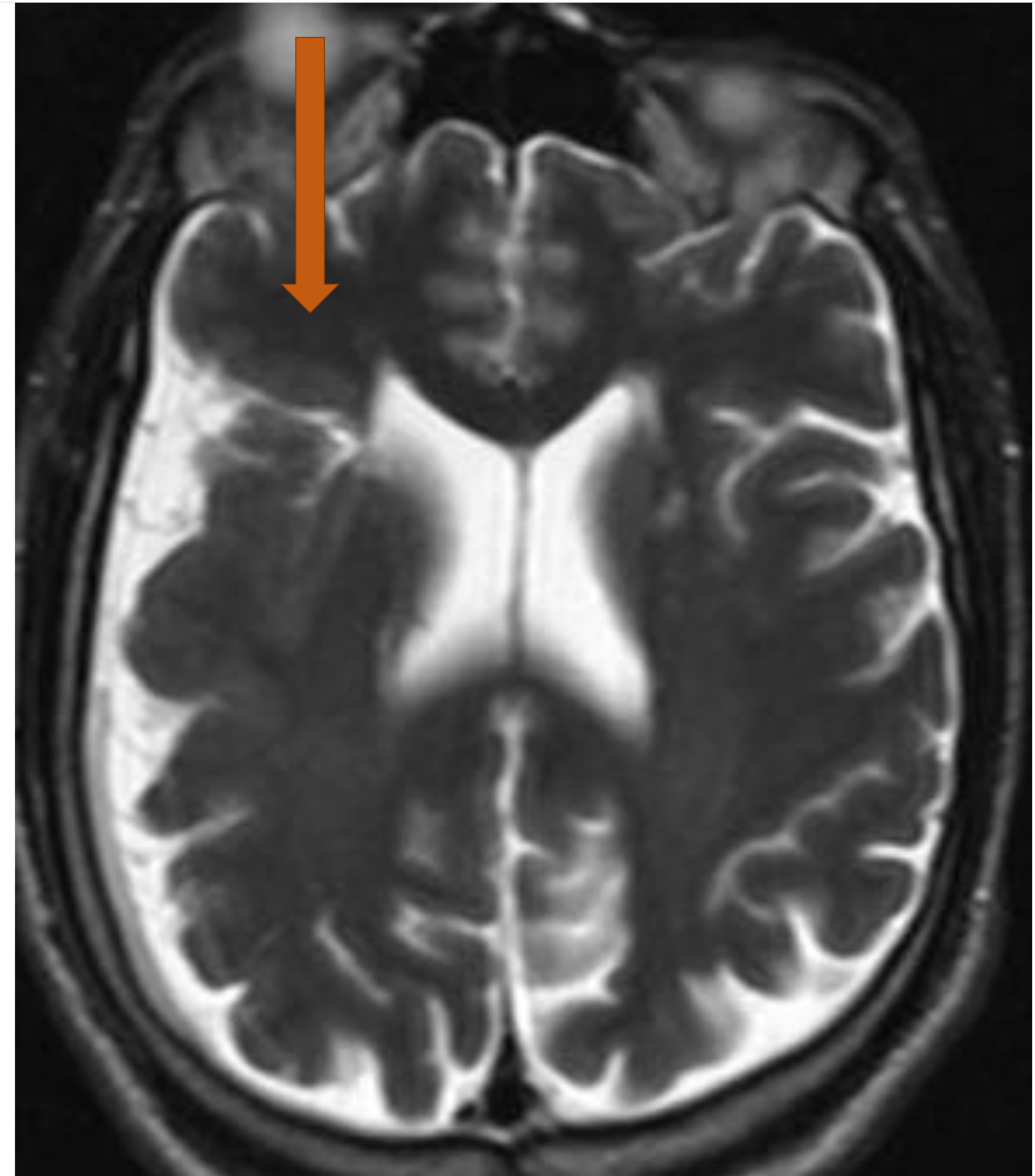
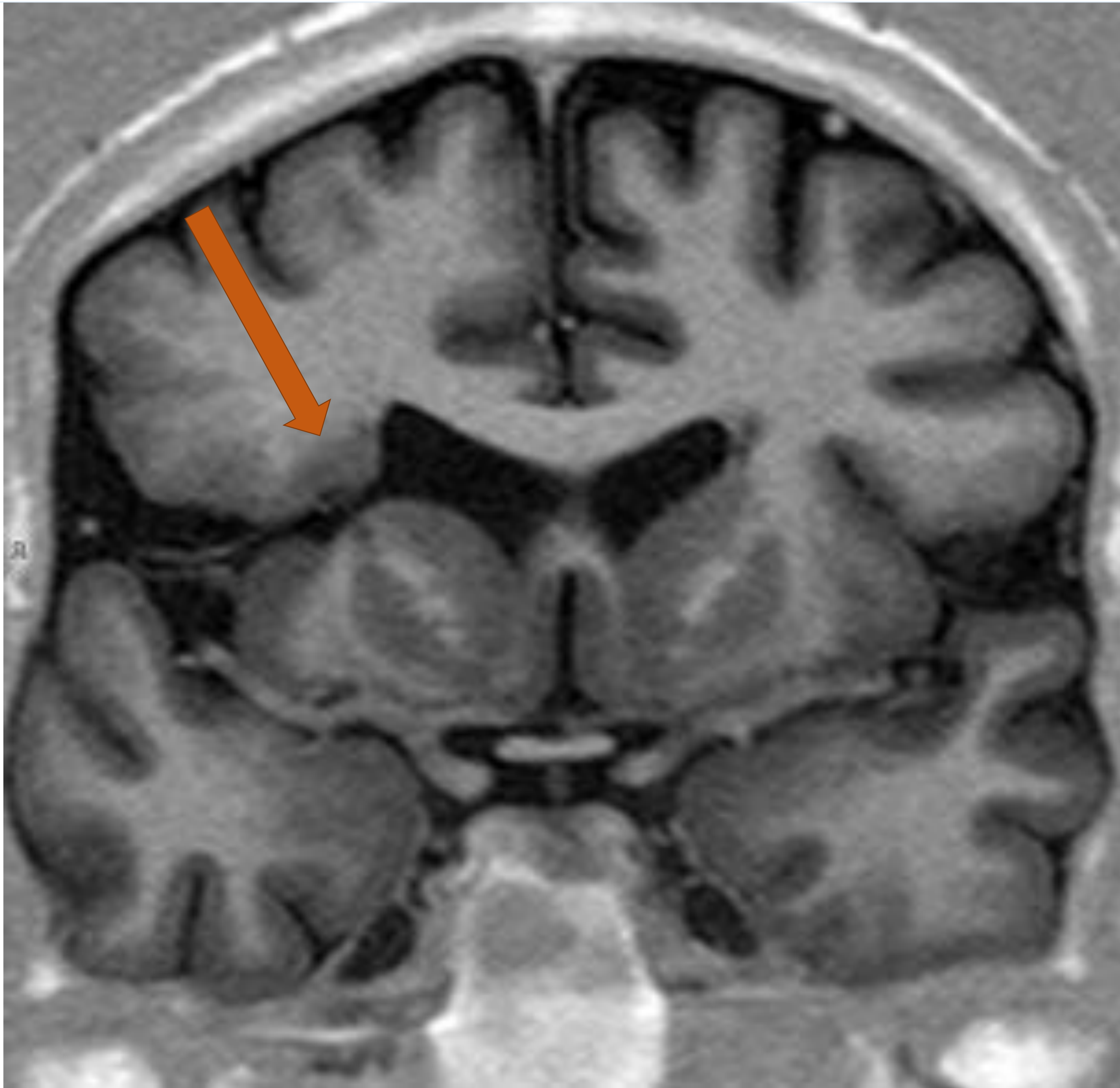
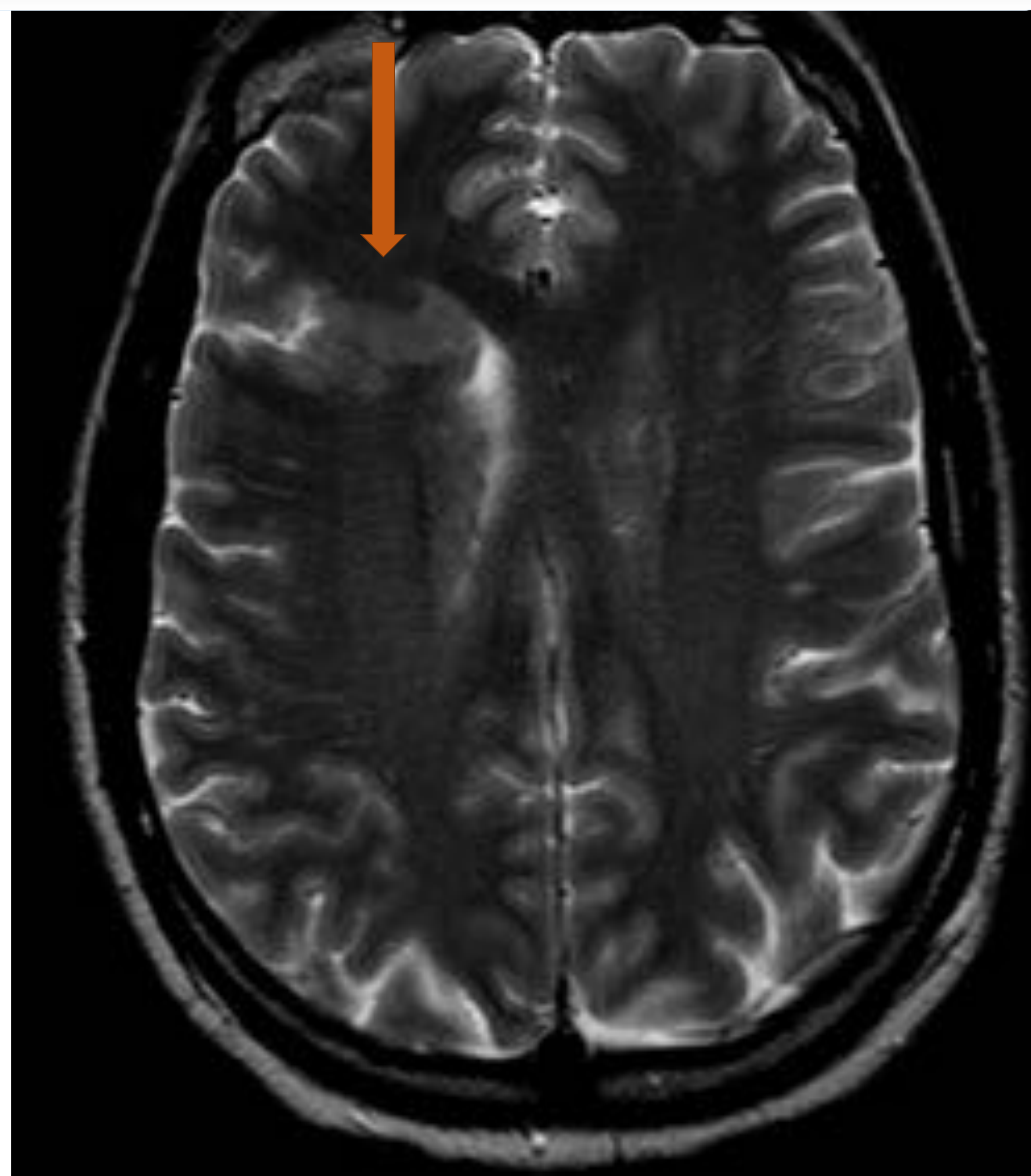
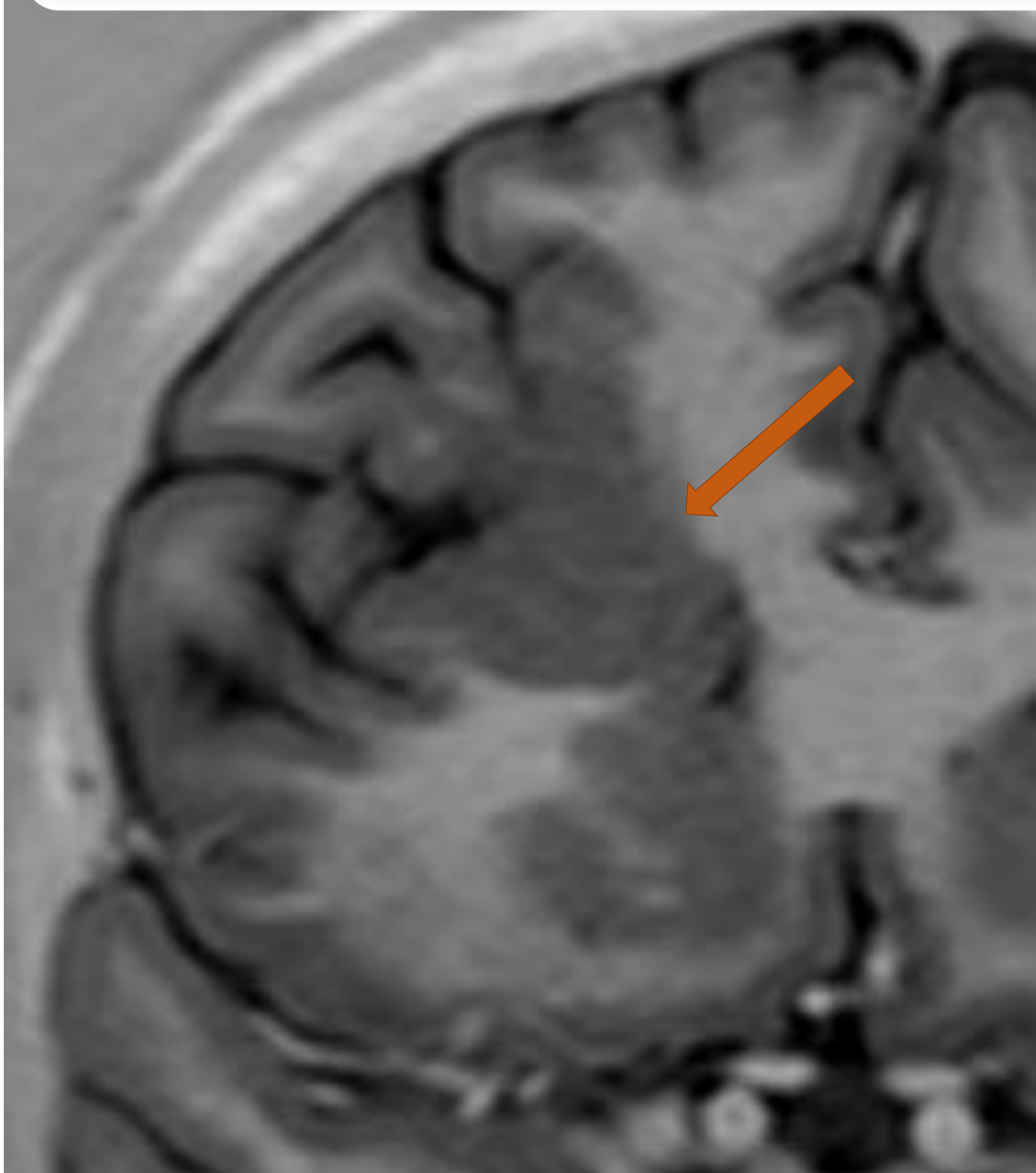


Fig. 14. POLIMICROGYRIA CON ESQUISENFALIA EN LABIO CERRADO



Una crisis convulsiva puede ser causada por lesiones estructurales (*Figura 15*) secundarias a **enfermedad cerebrovascular**, **trauma cerebral**, y **cambios postquirúrgicos y posrádicos** (gliosis, edema). Estas lesiones se caracterizan por su tendencia a la progresión/aparición de síntomas después de que se establezca el lesión.

El proceso se clasifica en tres fases:

- evento crítico
- período de silencio
- inicio de convulsiones recurrentes espontáneas.

Los pacientes pueden sufrir crisis convulsivas en la fase aguda de lesión cerebral, pero en la mayoría de los casos la sintomatología convulsiva aparece después de un intervalo de tiempo.

En este grupo se incluirían también las crisis secundarias a infecciones o tratamiento médico de las lesiones cerebrales (uso de quimioterapia con L-asparginasa o ciclosporina) donde las crisis tienen un curso concomitante a la terapia o cuadro infeccioso.

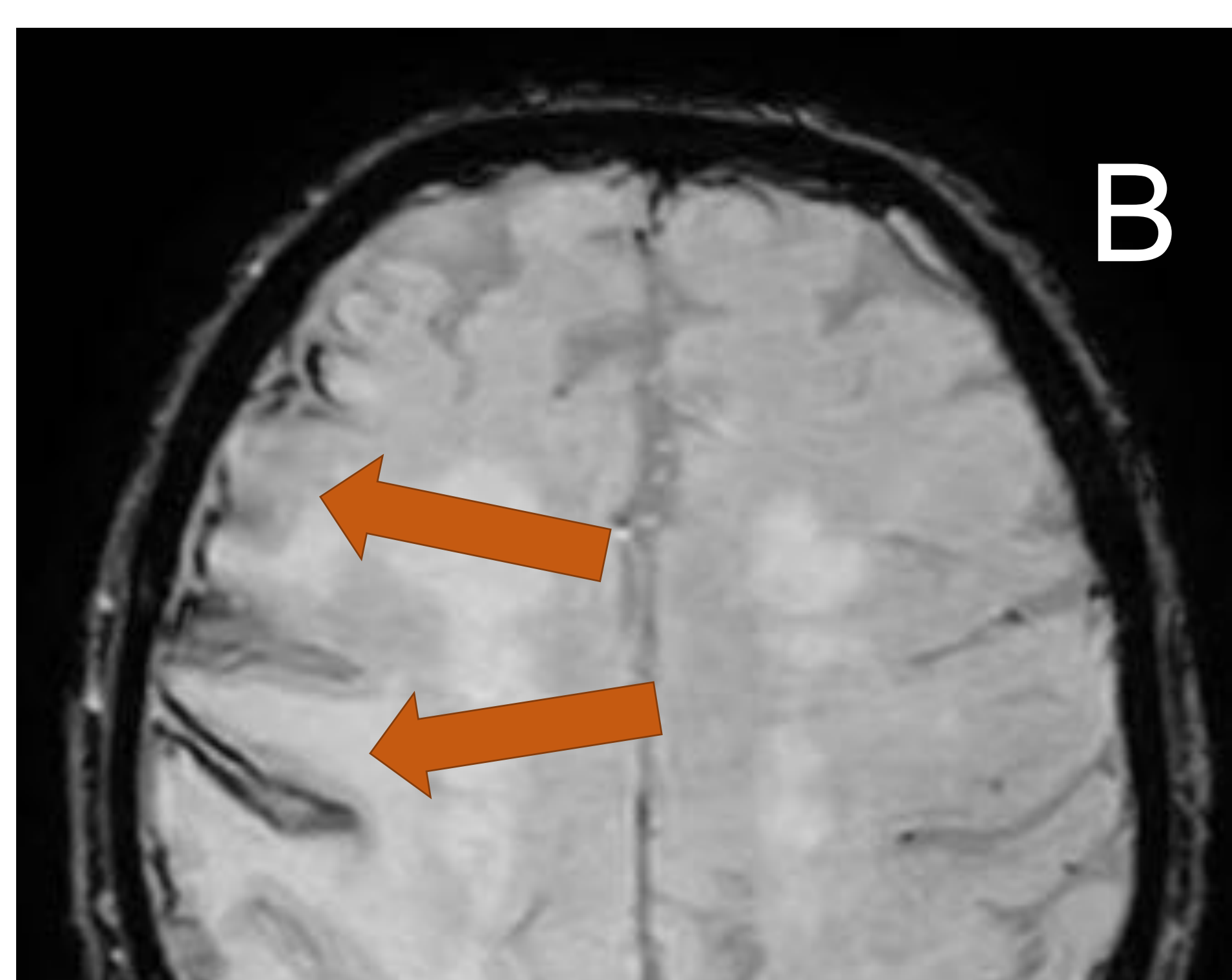
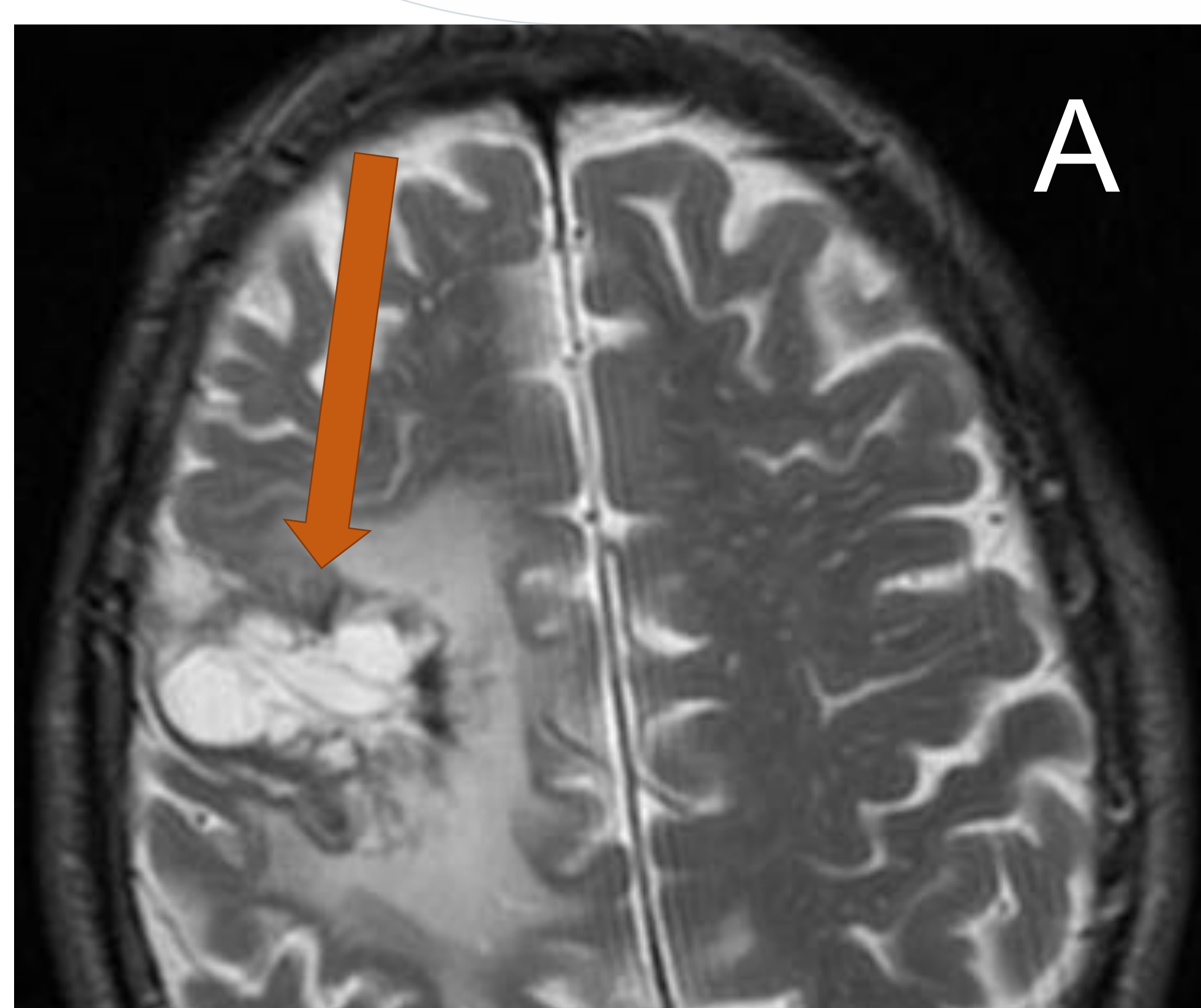
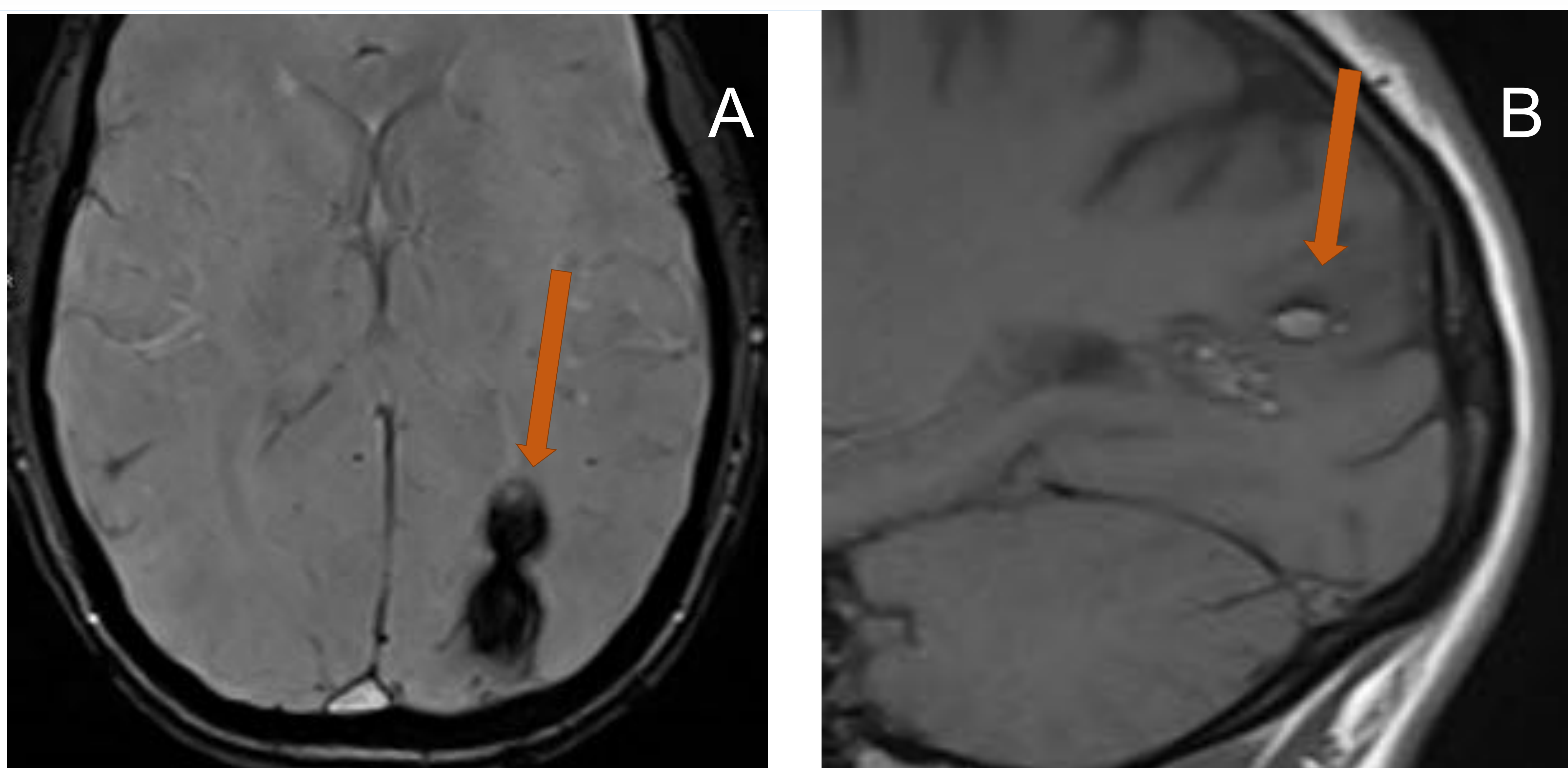


Fig. 15. (A) Paciente de 56 años con antecedente de infarto isquémico en la región prerolándica derecha hace 5 años. Epilepsia de debut. Encefalomalacia frontal derecha. (B) Siderosis postraumática. Paciente de 65 años con antecedente de traumatismo craneoencefálico hace 2 años. Depósitos de siderina en los surcos aracnoideos frontoparietales derechos.

Existe la patología intrínseca cerebral que se relaciona con las crisis epilépticas como **malformaciones vasculares** o **lesiones ocupantes de espacio**.

- Las **malformaciones vasculares** más epileptógenas son la malformación arteriovenosa y el cavernoma (*Figura 17*). Las crisis pueden manifestarse *de novo* o ser secundarias a un sangrado. Existen ciertos factores que aumentan el riesgo de una epilepsia secundaria. En caso de una malformación cavernomatosa el riesgo aumenta con la multiplicidad de las lesiones y su localización cortical. Los factores asociados a un mayor riesgo epileptógeno de las malformaciones arteriovenosas son la edad joven, la localización temporal, la afectación cortical y el tamaño del nido vascular mayor de 3 cm.

Fig. 17. Cavernoma con signos de sangrado reciente. Paciente de 34 años con cavernoma occipitoparietal izquierdo conocido. Crisis convulsiva. Se observa una lesión hipointensa en la secuencia potenciada en eco de gradiente (A) y componente hiperintensa adyacente en la secuencia potenciada en T1 (B) compatible con restos hemáticos agudos.



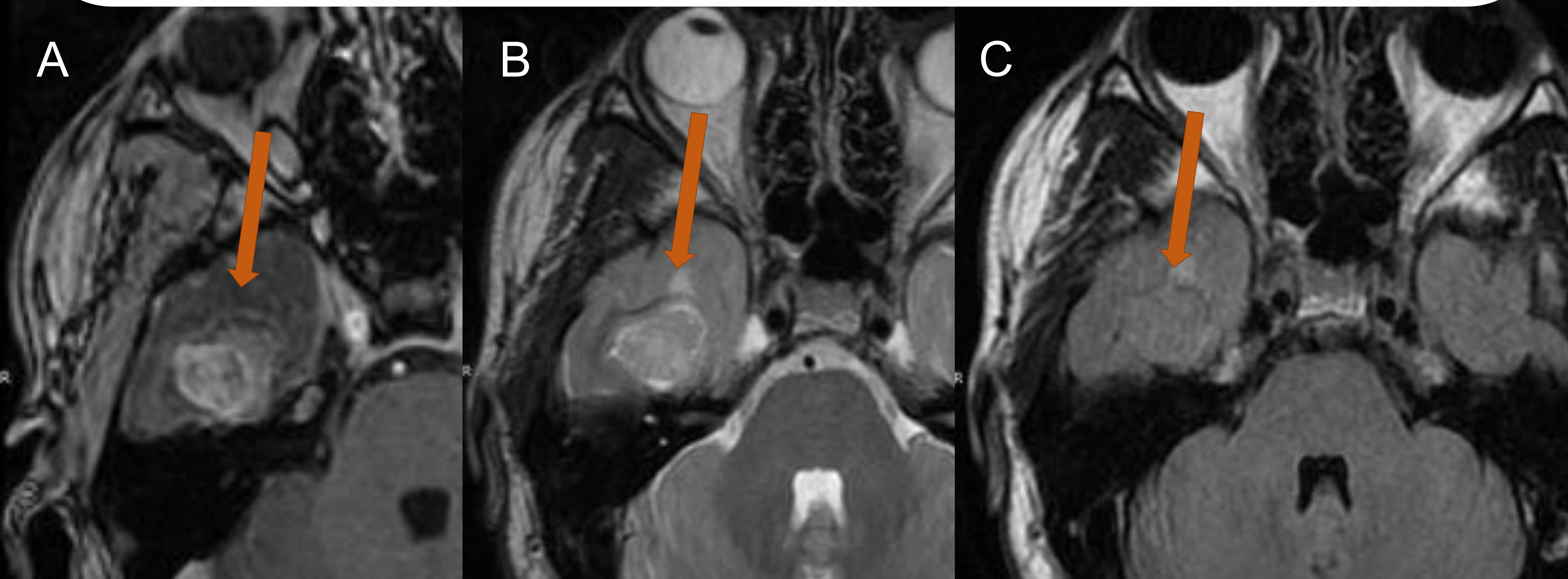
- Lesiones ocupantes de espacio.

Hasta un tercio de los tumores cerebrales debutan con una crisis y hasta casi un quinto de los pacientes con un tumor cerebral sufren una crisis epiléptica en el curso de su enfermedad. La incidencia de la crisis se relaciona con la localización cortical de la lesión y su estirpe histológica.

Las lesiones cerebrales primarias que presentan un mayor potencial epileptógeno son las de estirpe glioneuronal (ganglioglioma (*Figura 18*), DNET), seguidas de gliomas, oligodendrogliomas, meningiomas y glioblastoma multiforme. En caso de las lesiones de estirpe glial que generan convulsiones existe una relación inversamente recíproca entre el potencial epileptógeno de la lesión y su grado de malignidad – las lesiones de menor grado generan con mayor frecuencia convulsiones que lesiones más malignas.

Existen varias hipótesis que representan el mecanismo epileptógeno de estas lesiones como producción de sustancias citotóxicas que afectarían el metabolismo de la corteza sana adyacente, con consecuente degeneración transináptica a distancia. Las lesiones neoplásicas como ganglioglioma y DNET asocian con frecuencia focos de displasia cortical que ya de por sí es epileptógena.

Fig. 13. Ganglioglioma temporal derecho—
Paciente de 24 años con epilepsia de debut. Lesión intraaxial
temporal derecha, isointensa en secuencia FLAIR (C), isointensa
en secuencia potenciada en T2 (B), con realce mural nodular en la
secuencia T1 postcontraste (A).



Conclusiones

- La neuroimagen juega un papel fundamental en la evaluación de los pacientes con epilepsia, apoyando el diagnóstico tanto en los resultados de secuencias morfológicas como funcionales.
- Factores estadísticos y curso de las crisis convulsivas permite adaptar al protocolo diagnóstico para la detección de la patología causante más probable.

Bibliografía

1. Zhu H, Barker PB. MR spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain. *Methods Mol Biol.* 2011;711:203-226. doi:10.1007/978-1-61737-992-5_9
2. Vuori K et al. Low-grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton MR spectroscopy. *Radiology.* 2004 Mar;230(3):703-8. doi: 10.1148/radiol.2303021804.
3. Colombo N., Bargalló N., Redaelli D. (2018) Neuroimaging Evaluation in Neocortical Epilepsies. In: Barkhof F., Jager R., Thurnher M., Rovira Cañellas A. (eds) *Clinical Neuroradiology.* Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-61423-6_51-1
4. Campos, M. (2017). Tumores cerebrales asociados a epilepsia. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 28. 420-428. 10.1016/j.rmcl.2017.05.008.
5. Barkovich AJ, Dobyns WB, Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(5):a022392.
6. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. A developmental and genetic classifications for malformations of cortical development: update 2012. *Brain.* 2012;135:1348–69.
7. Hartman, L.A et al. (2015). Epilepsy imaging: Approaches and protocols. *Applied Radiology.* 44. 8-20.
8. Diffusion tensor tractography imaging in pediatric epilepsy – A systematic review. Szmuda et al. *ScienceDirect* 2015.
9. Parker CS, Clayden JD, Cardoso MJ, et al. Structural and effective connectivity in focal epilepsy. *Neuroimage Clin.* 2017;17:943–952. Published 2017 Dec 12. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.020
10. Alvarez-Linera, Juan. (2012). Resonancia magnética estructural en la epilepsia. *Radiología.* 54. 9–20. 10.1016/j.rx.2011.07.007.
11. Rosenow F et al. Surgical Task Force, Commission on Therapeutic Strategies of the ILAE. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management--report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2013 Dec;54(12):2025-35. doi: 10.1111/epi.12402. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24134485.
12. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:267–285. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5
13. Al-Shahi Salman, Rustam. (2012). The outlook for adults with epileptic seizure(s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations. *Epilepsia.* 53 Suppl 4. 34-42. 10.1111/j.1528-1167.2012.03611.x.
14. Thijs, Roland & Surges, Rainer & O'Brien, Terence & Sander, Ley. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet.* 393. 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.