

Detección de displasias corticales asistida mediante métodos semiautomáticos de espesor cortical

Cortical dysplasia detection using semi-automatic cortical thickness methods

Jorge Delgado-De Bedout¹, Gabriel Castrillón-Guzman², Simón Rascovsky-Ramírez³, Jorge Vélez-Arango⁴, Víctor Calvo-Betancur⁵

Resumen

Objetivo: Evaluar la detección de displasias corticales utilizando un método semiautomático de cuantificación morfométrica basado en superficie mediante la localización de zonas con espesor cortical anormal.

Materiales y métodos: Se seleccionó un grupo de pacientes remitidos por diagnóstico de epilepsia refractaria para la detección de lesiones cerebrales. El espesor cortical se midió utilizando algoritmos automáticos de morfometría basado en superficie de imágenes de resonancia magnética en cada uno de los pacientes, los cuales fueron comparados con un grupo control de sujetos sanos pareados por edad.

Resultados: Se realizó la cuantificación de espesor cortical en 4 de los 5 pacientes seleccionados. Se encontraron áreas de engrosamiento cortical en las zonas de displasia cortical conocidas que se relacionaron con las zonas detectadas previamente por el radiólogo en la secuencia FLAIR de cada paciente. Se hallaron diferencias en los mapas de espesor cortical de cada paciente respecto al grupo control.

Conclusión: La cuantificación morfométrica de espesor cortical es una técnica que promete ser de utilidad como asistencia computarizada al diagnóstico de las displasias corticales.

Palabras clave: displasia cortical, resonancia magnética, cuantificación morfométrica, espesor cortical.

Fecha de recepción: 28 de marzo de 2015
Fecha de aceptación: 11 de mayo de 2015

¹ Director científico del Instituto de Alta Tecnología Médica. jorge.delgadojandres@gmail.com

² Bioingeniero e integrante del Grupo de Investigación Instituto de Alta Tecnología Médica. 1gabocas1@gmail.com

³ Coordinador del Grupo de Investigación Instituto de Alta Tecnología Médica. simonmd@gmail.com

⁴ Médico radiólogo e integrante del Grupo de Investigación Instituto de Alta Tecnología Médica. jorgemariovelezarango@gmail.com

⁵ Asesor estadístico e integrante del Grupo de Investigación Instituto de Alta Tecnología Médica. vdanbc@gmail.com

Correspondencia: Dr. Jorge Andrés Delgado De Bedout, Grupo de Investigación Instituto de Alta Tecnología Médica. Cra. 50 n° 63-95, barrio Prado, Medellín (Colombia). Teléfono: 575-4450, ext. 122. Fax: 211-1717. jorge.delgadojandres@gmail.com

Abstract

Objective: To evaluate the detection of cortical dysplasias using a semi-automatic surface-based morphometric quantification by locating areas with abnormal cortical thickness.

Materials and methods: A group selected of patients referred for refractory epilepsy diagnosis to detect brain injury. The cortical thickness was measured using automatic algorithms based morphometry surface of magnetic resonance imaging in each of the patients, which were compared with a control group of age-matched healthy subjects.

Results: The quantification was performed cortical thickness in 4 of the 5 patients selected. We found areas of cortical thickening in areas of cortical dysplasia known and related to areas previously identified by the radiologist FLAIR sequence in each patient. We found differences in cortical thickness maps of each patient in the control group.

Conclusion: morphometric quantification of cortical thickness is a technique that promises to be useful as diagnostic support to scan cortical dysplasias.

Keywords: cortical dysplasia, MRI, morphometric quantification, cortical thickness.

INTRODUCCIÓN

Las displasias corticales pertenecen a un grupo heterogéneo de malformaciones del desarrollo cortical, inicialmente descritas por Taylor en 1971; son trastornos en la organización neuronal y hacen parte de las entidades que con mayor frecuencia se asocian a epilepsia refractaria, y es por esta misma razón que se han convertido en la principal indicación de cirugía en epilepsia (1, 2). Las displasias corticales han sido clasificadas de acuerdo con las características citopatológicas; la terminología y clasificación más reconocida es la de André Palmieri (3), desarrollada por un grupo de trabajo internacional (epileptólogos, neuropatólogos y neurorradiólogos) en un simposio de epilepsia en 2004 y una última modificación realizada por Blumcke en 2011; sin embargo, esta clasificación no ha permitido una predicción confiable de las displasias corticales focales.

La Liga Internacional contra de la Epilepsia (ILAE) ha publicado un nuevo consenso en el sistema de clasificación de las displasias corticales en el que se incluye la displasia cortical focal tipo I, caracterizada por su patrón de laminación radial aberrante (Tipo

Ia) o tangencial de la neocorteza (Tipo Ib), que afecta uno o múltiples lóbulos, y la displasia cortical focal tipo II, caracterizada por delaminación cortical y neuronas dismórficas sin células abalonadas (Tipo IIa) o con estas (Tipo IIb). Es importante tener en cuenta que estas malformaciones son aisladas y no se asocian a ninguna otra lesión cerebral estructural (displasia cortical focal aislada). En contraste, una nueva displasia focal cortical es introducida, en conjunto con esclerosis mesial hipocampal (Tipo IIIa) o con tumores asociados a epilepsia (Tipo IIIb). Las displasias Tipo IIIc son encontradas en compañía de malformaciones vasculares y, en cambio, las displasias Tipo IIId pueden ser diagnosticadas en asociación con otras lesiones adquiridas en edad temprana, como por ejemplo, lesiones traumáticas, isquémicas o como secuelas de encefalitis (4, 5).

Los principales hallazgos relacionados a displasias corticales en resonancia magnética (RM) son un patrón anormal de giros y surcos cerebrales, engrosamiento de la corteza cerebral, distorsión en los límites entre la sustancia gris y la sustancia blanca e hiperintensidades en las secuencias T2 y FLAIR, debido a la anomalía histológica

de sus células (3, 6). Medidas del espesor de la corteza cerebral pueden detectar cambios asociados al envejecimiento o a algunas enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia (7, 8, 9). En epilepsia, estudios intergrupo del espesor de la corteza cerebral han mostrado decremento de esta variable en regiones específicas del lóbulo temporal mesial en pacientes con epilepsia respecto al grupo control (10).

Aunque se ha estudiado ampliamente los hallazgos en RM relacionados a las displasias corticales, estudios histológicos postoperatorios han demostrado que entre el 50 y el 80 % de las displasias no son detectadas por el radiólogo (11).

En este trabajo se evaluó la factibilidad de la detección automática de displasias corticales conocidas a partir de un método de morfometría basada en superficie de imágenes de resonancia magnética. Aunque ya se han realizado aproximaciones utilizando esta metodología (12,13,14), se pretende homologar y validar la técnica en nuestra institución, para luego validarla con un número mayor de pacientes e incorporarla como una herramienta adicional en el diagnóstico de esta patología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Previa revisión, aprobación y autorización por parte del Comité de Ética de la Fundación IATM se seleccionó un grupo de 5 pacientes con estudios almacenados en el sistema de archivo de imágenes (PACS: Picture Archiving and Communication System), remitidos a la institución con diagnóstico de epilepsia refractaria para la detección de lesiones cerebrales. Adicionalmente fue estudiado otro grupo de sujetos sanos (n=5) pareados por edad. Esta investigación se clasificó de acuerdo con la

declaración internacional de Helsinki, el informe Belmont y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia como una investigación sin riesgos biológicos, fisiológicos, psicológicos y sociales. Además se tuvo en cuenta la Resolución 1995 de 1999, por la cual se establecen normas para el manejo de la Historia Clínica.

Para la adquisición de la secuencia volumétrica T1 se utilizaron dos resonadores, Philips Intera y Archiva Nova Dual, ambos de 1.5T, con un tiempo de repetición (TR) de 9 minutos, un tiempo de Eco TE de 4.1 minutos, un flip angle de 8° y con un tamaño de voxel de 1x1x1 mm.

Todos los pacientes evaluados presentaron hallazgos sugestivos de displasia cortical en las imágenes obtenidas, incluyendo secuencias volumétricas T1. La topografía de la lesión principal fue determinada de manera subjetiva por el radiólogo a partir de la secuencia FLAIR, marcando las coordenadas del epicentro visible de la lesión. Posteriormente se realizó la cuantificación morfométrica semiautomática del espesor cortical y se determinaron las áreas de alteración en el espesor. Se realizaron análisis de correlación entre las coordenadas determinadas por el *software* (FreeSurfer) y las áreas evaluadas por el especialista.

Para la medición del espesor cortical en cada uno de los pacientes se utilizaron algoritmos automáticos de morfometría basada en superficie de RM, y los resultados fueron comparados con el grupo control de sujetos sanos. El procesamiento se realizó usando la suite de análisis de imagen FreeSurfer, cuya documentación puede encontrarse *online* (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) y cuyos detalles técnicos han sido publicados

previamente (15). De estos 5 sujetos se excluyó 1 por problemas presentados durante su registro con el grupo control. Las diferencias entre los mapas de espesor cortical de cada paciente y el grupo control se calcularon aplicando un modelo lineal generalizado (GLM) implementado por la suite de Freesurfer.

RESULTADOS

En este estudio participaron 10 sujetos, con un índice de masculinidad 8:2. Se evaluó dos grupos: pacientes (n=5) e individuos sanos (n=5). El promedio de edad de los individuos participantes fue de 7.9 ± 2.7 años; no se hallaron diferencias significativas en los promedios de edad entre el grupo de pacientes y el grupo control ($p > 0.05$). En relación con el grupo de pacientes, 4 casos presentaron la displasia en el hemisferio derecho y 1 caso en el hemisferio izquierdo.

La cuantificación de espesor cortical se realizó satisfactoriamente en 4 de los 5 pacientes seleccionados. En promedio, el aumento del espesor cortical fue de 6 mm en todos los pacientes respecto al grupo control. Se encontraron áreas de engrosamiento cortical en las zonas de displasia cortical conocidas que se relacionaron con las zonas detectadas previamente por el radiólogo en la secuencia FLAIR de cada paciente. Estas diferencias en el espesor cortical pueden observarse en cada uno de los 4 casos (ver figuras 1, 2, 3, 4). Es importante resaltar que la ubicación de la displasia visualizada en las imágenes FLAIR de los casos evaluados no corresponde en tamaño con la localización automática de la zona displásica, debido a que esta solo ubica la diferencia estadísticamente significativa de la región afectada.

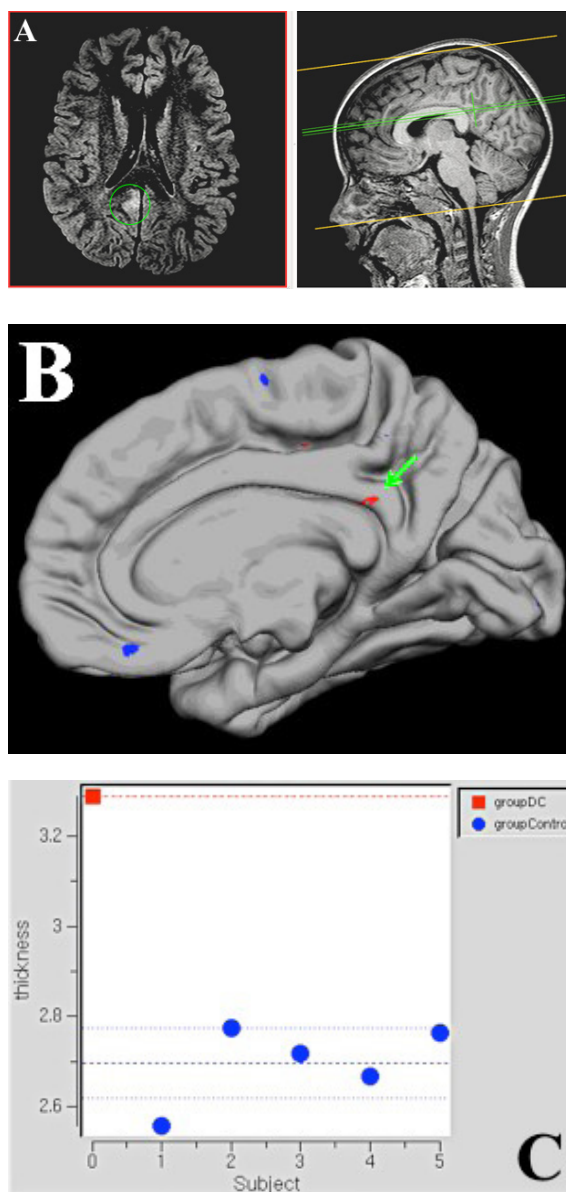


Figura 1. Paciente de 9 años con displasia cortical en el giro del cíngulo derecho. A. Ubicación de la displasia en las imágenes FLAIR axial y T1 sagital. B. Localización automática de la zona displásica a partir de la diferencia significativa entre el grupo control y el sujeto. C. Gráfica de espesor cortical Vs. sujeto; el cuadro rojo corresponde al espesor cortical del paciente, el cual tiene un espesor cortical mayor que el grupo control en la zona displásica.

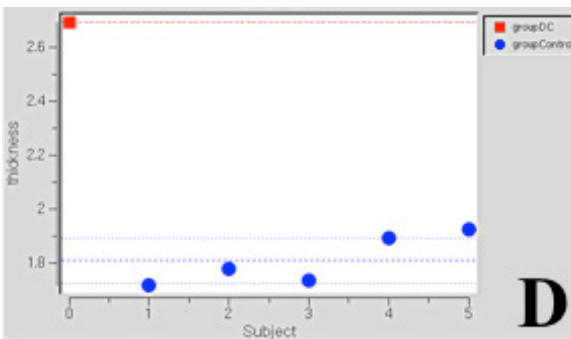
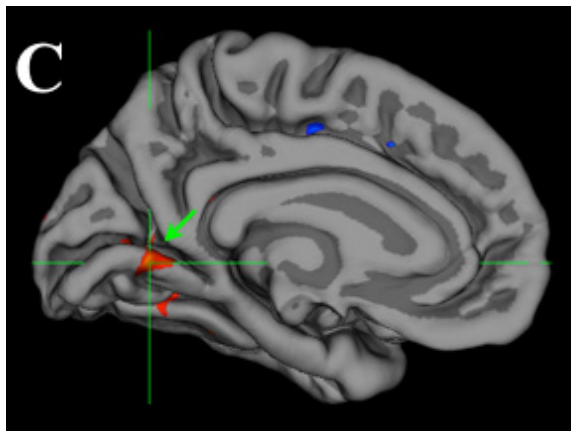
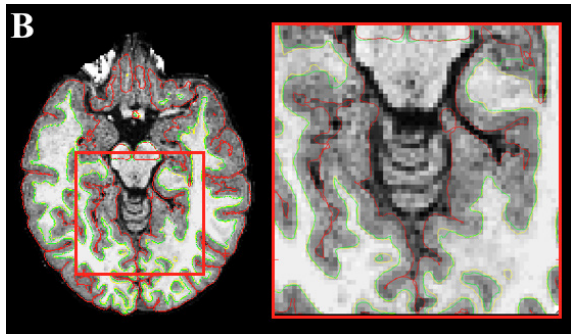
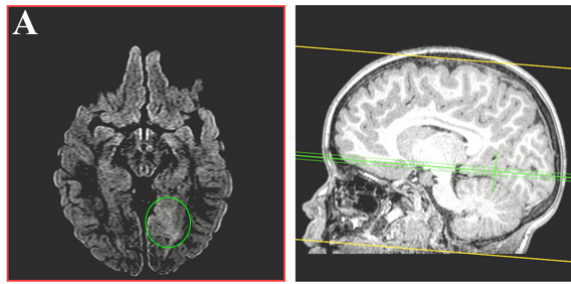


Figura 2. Paciente de 6 años con displasia cortical occipitotemporal izquierda. A. Ubicación de la displasia en las imágenes FLAIR axial y T1 sagital. B. Segmentación automática de la

sustancia blanca y gris a partir de la cual se calcula el espesor cortical en un corte a nivel de la displasia. C. Localización automática de la zona displásica a partir de la diferencia significativa entre el grupo control y el sujeto. D. Gráfica de espesor cortical Vs. sujeto; el cuadro rojo corresponde al espesor cortical del paciente, el cual tiene un espesor cortical mayor que el grupo control en la zona displásica.

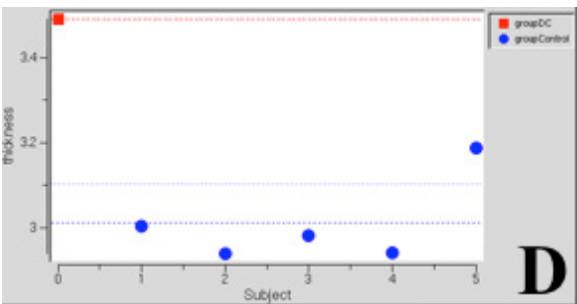
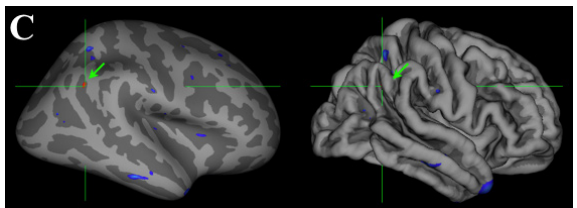
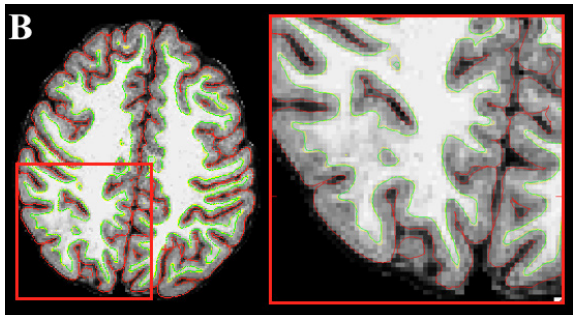
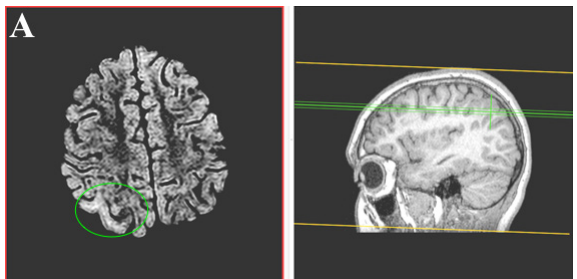


Figura 3. Paciente de 10 años con displasia cortical en el lóbulo parietal derecho. A. Ubi-

cación de la displasia en las imágenes FLAIR axial y T1 sagital. B. Segmentación automática de la sustancia blanca y gris a partir de la cual se calcula el espesor cortical en un corte a nivel de la displasia. C. Localización automática de la zona displásica a partir de la diferencia significativa entre el grupo control y el sujeto. D. Gráfica de espesor cortical Vs. sujeto; el cuadro rojo corresponde al espesor cortical del paciente, el cual tiene un espesor cortical mayor que el grupo control en la zona displásica.

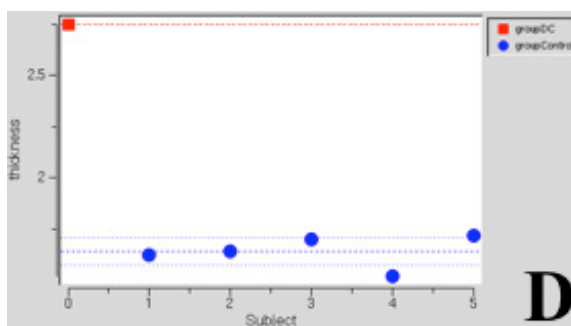
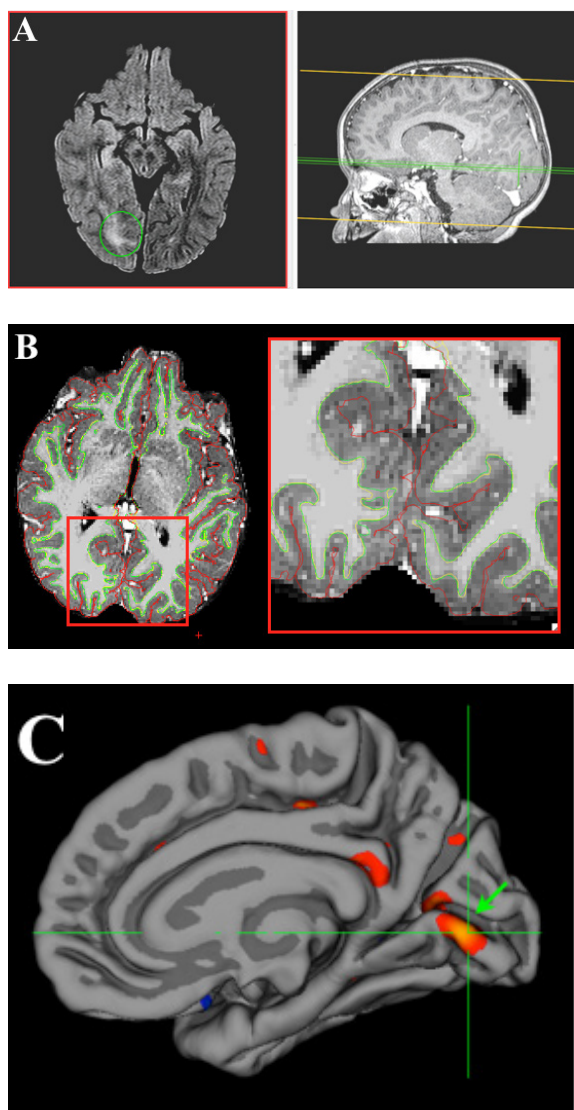


Figura 4. Paciente de 4 años con displasia cortical occipitotemporal derecho. A. Ubicación de la displasia en las imágenes FLAIR axial y T1 sagital. B. Segmentación automática de la sustancia blanca y gris a partir de la cual se calcula el espesor cortical en un corte a nivel de la displasia. C. Localización automática de la zona displásica a partir de la diferencia significativa entre el grupo control y el sujeto. D. Gráfica de espesor cortical Vs. sujeto; el cuadro rojo corresponde al espesor cortical del paciente, el cual tiene un espesor cortical mayor que el grupo control en la zona displásica.

DISCUSIÓN

La detección automática de displasias corticales a partir del método de morfometría basada en superficie de imágenes de resonancia magnética mostró coherencia con lo reportado en estudios anteriores (3-10), en los que se reportó engrosamiento de la corteza cerebral. El método utilizado detectó las displasias diagnosticadas previamente por el radiólogo en la secuencia FLAIR en la secuencia T1 en todos los sujetos.

Los avances en neuroimágenes han permitido dar una alternativa que anteriormente los hallazgos por RM convencional no ofrecían, debido a que muchos de ellos fallaban en la detección de este tipo de lesiones. Se ha descrito que alrededor del 25% de los pacientes con epilepsia refractaria presenta una RM normal,

y aunque los hallazgos imaginológicos han sido relacionados con displasias corticales focales tipo I o II, existen algunas diferencias entre los resultados radiológicos y el tipo histopatológico (16).

Varios autores han tratado de describir las características de la resonancia magnética para la displasia cortical focal; las más representativas son: el engrosamiento cortical, la difuminación de la materia blanca, la unión de materia gris con la arquitectura anormal de la capa subcortical, señal alterada de la materia blanca con la penetración a través de la corteza o sin esta, señal alterada de la materia gris, patrón anormal sulcal o circunvoluciones y segmentaría y/o lobar hipoplasia/atrofia (2,4,11,17-25).

Técnicas de análisis automatizado, como la morfometría basada en voxel (VBM) (26), han sido utilizadas en resonancia magnética cerebral, las cuales han ofrecido algunas ventajas en la detección de sutiles anomalías anatómicas en pacientes con patología neurológica (27-30).

Hoy en día el método semiautomático de cuantificación morfométrica basado en imágenes de superficie es aplicable en la detección de las malformaciones corticales, especialmente en pacientes con epilepsia. Autores como Thesen (12) han demostrado que la morfometría basada en superficie en resonancia magnética puede detectar anomalías estructurales epileptogénicas en la corteza con una alta sensibilidad y especificidad; la cual se convierte en una importante herramienta en el diagnóstico y planificación de la cirugía de la epilepsia. Aunque la RM de alta resolución ha permitido detectar malformaciones corticales, investigaciones evidencian que hasta un 70-80 % de

la displasia cortical focal es difícil de detectar mediante inspección visual (12).

Un beneficio potencial de los métodos semiautomáticos y automáticos de cuantificación de análisis basado en superficie es la localización a futuro de las lesiones sutiles que no son detectables en el análisis visual, que permitirán detectar mayor número de lesiones por displasias corticales que antes; de igual manera, es importante incluir medidas adicionales de morfología cortical, tales como girificación local, profundidad sulcal, distancia y curvatura jacobiana (12,14).

Limitaciones del estudio: Los resultados obtenidos demuestran una viabilidad del método para la asistencia en la detección de displasias corticales por parte del especialista. Se sugiere aumentar el tamaño de la muestra y realizar un estudio que evalúe el desempeño de este método diagnóstico a través de indicadores básicos de desempeño como la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos y razones de verosimilitud.

CONCLUSIONES

La cuantificación morfométrica de espesor cortical es una técnica que promete ser de utilidad como asistencia computarizada al diagnóstico de las displasias corticales. Este estudio es una primera aproximación a desarrollar una metodología que permita la detección automática de displasias corticales asistida por computador.

Esperamos que a futuro el método de detección automática de displasias corticales a partir del método de morfometría basada en imágenes de superficie pueda ser una herramienta útil en pacientes con epilepsia refractaria sin hallazgos patológicos en la resonancia magnética

convencional, en conjunto con los hallazgos del electroencefalograma y la presentación clínica del paciente.

Conflicto de intereses: ninguno.

Financiación: Fundación Instituto de Alta Tecnología Médica, Medellín (Colombia).

REFERENCIAS

1. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corseillis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34(4): 369-87.
2. Abdel Razek A, Kandell A, Elsorogy L, Elmongy A, Basset AA. Disorders of Cortical Formation: MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(1): 4-11. DOI: 10.3174/ajnr.A1223
3. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004; 62: S2-8.
4. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE. *Diagnostic Methods Commission Epilepsia* 2011;52(1):158-74. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
5. Kim YH, Kang HC, Kim DS, Kim SH, Shim KW, Kim HD et al. Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric and adolescent epilepsy surgery. *Epilepsia* 2011;52(4):722-7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02950.x
6. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB. Radiologic classification of malformations of cortical development. *Curr Opin Neurol* 2001 Apr;14(2):145-9.
7. Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Sep;60(9):878-88.
8. Peterson BS, Warner V, Bansal R, Zhu H, Hao X, Liu J et al. Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(15):6273-8.
9. Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Espeseth T, Reinvang I, Raz N et al. Increased sensitivity to effects of normal aging and Alzheimer's disease on cortical thickness by adjustment for local variability in gray/white contrast: a multi-sample MRI study. *Neuroimage* 2009;47(4):1545-57. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.084
10. McDonald CR, Hagler DJ Jr, Ahmadi ME, Tecoma E, Iragui V, Gharapetian L et al. Regional neocortical thinning in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(5):794-803. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01539.x
11. Besson P, Andermann F, Dubeau F, Bernasconi A. Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus. *Brain* 2008; 131(12): 3246-55. DOI: 10.1093/brain/awn224
12. Thesen T, Quinn BT, Carlson C, Devinsky O, DuBois J, McDonald CR et al. Detection of Epileptogenic Cortical Malformations with Surface-Based MRI Morphometry. *PLoS One* 2011;6(2):e16430. DOI: 10.1371/journal.pone.0016430
13. Oliveira PP Jr., Valente KD, Shergill SS, Leite C da C, Amaro E Jr. Cortical Thickness Reduction of Normal Appearing Cortex in Patients with Polymicrogyria. *J Neuroimaging* 2010;20(1):46-52. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2009.00372.x
14. Besson P, Bernasconi N, Colliot O, Evans A, Bernasconi A. Surface-based texture and morphological analysis detects subtle cortical dysplasia. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2008;11(Pt 1):645-52.
15. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179-194.
16. Galvez M, Rojas G, Cordovez J, Ladrón D, Campos M, López IM. Displasias corticales como causa de epilepsia y sus representa-

- ciones en las imágenes. *Rev Chil Radiol* 2009; 15 (Supl 1): s25-s38.
17. Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia - review. *Pol J Radiol* 2012;77(2):35-43.
 18. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002;125(8):1719-32.
 19. Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, Carmona H, Huppertz HJ, Pantazis G et al. Focal cortical dysplasia: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004;127:2406-18.
 20. Colombo N, Citterio A, Galli C, Tassi L, Lo Russo G, Scialfa G et al. Neuroimaging of focal cortical dysplasia: neuropathological correlations. *Epileptic Disord* 2003;5 (Supl 2):S67-72.
 21. Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T, von Oertzen J, Kral T, Wellmer J et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia* 2002;43:33-40.
 22. Raybaud C, Shroff M, Rutka JT, Chuang SH. Imaging surgical epilepsy in children. *Childs Nerv Syst* 2006;22:786-809.
 23. Colombo N, Tassi L, Galli C, Citterio A, Lo Russo G, Scialfa G et al. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(4):724-33.
 24. Colombo N, Salamon N, Raybaud C, Ozkara C, Barkovich AJ. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord* 2009 Sep;11(3):194-205.
 25. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D, Winkler P et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009;50:125-37.
 26. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 2000;11(6):805-21.
 27. Bernasconi N, Duchesne S, Janke A, Lerch J, Collins DL, Bernasconi A. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2004;23(2):717-23.
 28. Mehta S, Grabowski TJ, Trivedi Y, Damasio H. Evaluation of voxel-based morphometry for focal lesion detection in individuals. *Neuroimage* 2003;20(3):1438-54.
 29. Wilke M, Kassubek J, Ziyeh S, Schulze-Bonhage A, Huppertz HJ. Automated detection of gray matter malformations using optimized voxel-based morphometry: a systematic approach. *Neuroimage* 2003 Sep;20(1):330-43.
 30. Bonilha L, Montenegro MA, Rorden C, Castellano G, Guerreiro MM, Cendes F et al. Voxel-based morphometry reveals excess gray matter concentration in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2006;47(5):908-15.