

Cambios estructurales cerebrales en la epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente

Paola Sánchez-Zapata, José F. Zapata-Berruecos, Ronald G. Peláez-Sánchez

Introducción. El objetivo de la investigación es determinar los cambios en las estructuras cerebrales, tanto corticales como subcorticales, de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) farmacorresistente, para aportar al conocimiento de las características del síndrome farmacorresistente y brindar posibles respuestas e hipótesis para nuevos estudios y tratamientos más adecuados.

Sujetos y métodos. Estudio observacional de casos y controles. Se define un tamaño de muestra a conveniencia de cuatro casos y 16 controles sanos para garantizar la viabilidad del proyecto (relación 4:1). Los datos recolectados para los pacientes con EMJ farmacorresistentes provienen de un equipo de resonancia magnética de 1,5 T. Para determinar las áreas corticales y subcorticales, tanto en la EMJ farmacorresistente como en los controles sanos, se usó el software *FreeSurfer*.

Resultados. Se incluyó a un total de 20 participantes en el estudio, de los cuales cuatro (20%) corresponden a EMJ farmacorresistentes y 16 (80%) a controles sanos. La localización de los clústeres con diferencias estadísticamente significativas en el grosor cortical se encuentra en el giro precentral, el giro temporal superior, el giro temporal transversal, el giro temporal medial y el giro supramarginal, con predominancia en el hemisferio izquierdo.

Conclusiones. Se evidencian cambios estructurales cerebrales en pacientes con EMJ farmacorresistente, cambios que pueden pasar desapercibidos por las técnicas convencionales en el procesamiento de las imágenes de resonancia magnética.

Palabras clave. Epilepsia. Epilepsia generalizada. Epilepsia mioclónica juvenil. Epilepsia refractaria. Estudios epidemiológicos. Imagen por resonancia magnética.

Introducción

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) se ha definido como de adecuada respuesta a los antiepilepticos; sin embargo, algunos estudios han descrito una prevalencia de farmacorresistencia similar a la observada en otros tipos de epilepsia [1]. Según su definición, 'la respuesta a los medicamentos es buena', lo que podría llevar a un asesoramiento optimista [2] o a un manejo subóptimo [3], desconociendo que aproximadamente un tercio de los pacientes no responde por completo a pesar del uso de múltiples antiepilepticos [4] y que la farmacorresistencia puede encontrarse entre el 15 y el 30% [5,6]; incluso algunos centros de referencia alcanzan cifras del 50% [7]. Para la EMJ farmacorresistente aún se tienen múltiples interrogantes respecto a su heterogeneidad genética, presentación clínica, hallazgos en imágenes diagnósticas y tratamiento, con pocos estudios al respecto.

La resonancia magnética es una herramienta de diagnóstico, especialmente en el ámbito de la epilepsia, en la que evidencia la importancia de aplicar técnicas de análisis que permitan investigar diferencias que pasan desapercibidas por las técnicas

convencionales [8]. El objetivo de la presente investigación es determinar los cambios en las estructuras corticales y subcorticales de pacientes con EMJ farmacorresistente.

Sujetos y métodos

Es un estudio observacional de casos y controles. El tamaño de muestra fue a conveniencia de cuatro casos y 16 controles sanos (relación 4:1). Los criterios de selección se pueden observar en la tabla I. Los controles se obtuvieron de Open fMRI (<http://www.openfmri.org>), número de acceso: ds000174. Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.txt> [10]. Los datos para los pacientes provienen de un equipo de resonancia magnética de 1,5 T (Siemens, Erlangen Germany); modelo Amira; eco gradiente ponderada en T₁ (MP-RAGE) con el protocolo dimensiones de la imagen (X, Y y Z): 256 × 256 × 192; longitud de serie: 1; dimensión del vóxel (X, Y y Z): 0,977 × 0,977 × 1 mm; tiempo de repetición = 2,0 ms; y tiempo de eco = 3,2 ms.

Escuela de Graduados.
Universidad CES (P. Sánchez-Zapata, J.F. Zapata-Berruecos, R.G. Peláez-Sánchez). Instituto Neurológico de Colombia (J.F. Zapata-Berruecos). Postdoctoral Research IDP. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia (R.G. Peláez-Sánchez).

Correspondencia:

Dra. Paola Sánchez Zapata.
Doctorado en Ciencias de la Salud. Escuela de Graduados. Universidad CES. Medellín, Colombia. Calle 10a #22 – 04 Medellín, Colombia.

E-mail:

paola.sanchez.zapata@gmail.com

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-2829-9898> (P.S.Z.)

Acceptado tras revisión externa:
13.05.22.

Financiación:

Proyecto de mínima cuantía modalidad Investigación Universidad CES. Código del proyecto: INV.022021.001. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses:

No declarado.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Zapata P, Zapata-Berruecos JF, Peláez-Sánchez RG. Cambios estructurales cerebrales en la epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente. *Rev Neurol* 2022; 75: 23-30. Doi: 10.33588/rn.7502.2022066.

© 2022 Revista de Neurología

Tabla I. Criterios de selección.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Sexo masculino y femenino mayores de 18 años de edad	Embarazo
Diagnóstico clínico de epilepsia mioclónica juvenil confirmado por un neurólogo especialista en epilepsia	Antecedente personal de trauma encefalocraneano moderado o grave documentado en la historia clínica
Documentación de farmacoresistencia definida como: 'Fracaso en los ensayos adecuados de dos esquemas anticonvulsivantes tolerados y apropiadamente elegidos y utilizados (ya sea como monoterapia o en combinación) para lograr una libertad de crisis sostenida' (Epilepsia farmacoresistente) [9]	Antecedente personal de enfermedad neurológica central o periférica
Dar su consentimiento para realizar imagen de resonancia magnética cerebral	Antecedente personal de enfermedad sistémica que afecta al sistema nervioso central en cualquier momento de la vida Antecedente de cirugía de sistema nervioso central en cualquier momento de la vida

Para determinar las áreas corticales y subcorticales se usó el *software* FreeSurfer. Se construyeron modelos de límite entre la sustancia blanca y la sustancia gris cortical, así como la superficie pial [11]. Se realizaron medidas anatómicas que incluían el grosor cortical, el área de superficie, la curvatura y la superficie normal en cada punto de la corteza. Para comparar las áreas corticales y subcorticales de ambos hemisferios se realizó un análisis mediante regiones de interés. Se evaluó la distribución con el test estadístico Shapiro-Wilks y la *t* de Student de muestras independientes. Se concatenaron los datos y se ejecutó el modelo lineal general, creando mapas de contraste a nivel de grupo. Los mapas se crearon a través de un análisis univariado masivo, por lo que, para controlar los falsos positivos, se realizó una corrección por clúster, teniendo en cuenta un análisis sin hipótesis de dirección entre los grupos. Los datos se suavizaron con un núcleo gaussiano medio máximo de ancho completo de 10 mm. Se definió un umbral *p* de cada vóxel de 0,05 y se realizó la corrección para ambos hemisferios, con un umbral de vértice de 3, recomendado por la bibliografía para evitar falsos positivos [12]. Se determinaron tanto los volúmenes de las estructuras subcorticales como el grosor de las estructuras corticales. Las primeras cuentan con unidad de medida en mm³, mientras que las segundas, en mm². Para el procesamiento de la información se

usó Jamovi, versión 1.2.23, y FreeSurfer, versión 7.1.1. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Neurológico de Colombia y el Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos de la Universidad CES.

Resultados

Se incluyó a un total de 20 sujetos, de los cuales cuatro (20%) correspondían a EMJ farmacoresistentes y 16 (80%) a controles sanos. Del total de 20 participantes, el 55% (11 pacientes) correspondía al sexo masculino. La media de edad se encontró en 24,6 años (desviación estándar: 10,8) y el 50% (dos) de los pacientes tenía escolaridad secundaria completa. La media de inicio de epilepsia fue de 14,5 años (desviación estándar: 3) y la media de duración de la epilepsia, de 24,3 años (desviación estándar: 19,1).

Los resultados evidencian diferencias estadísticamente significativas en el caudado izquierdo ($p = 0,002$), el globo pálido izquierdo ($p = 0,056$), el hipocampo izquierdo ($p = 0,002$), la amígdala izquierda ($p = 0,001$), el caudado derecho ($p = 0,002$), el área *accumbens* izquierda ($p = 0,001$) y el área *accumbens* derecha ($p = 0,002$). En las diferencias encontradas, para las estructuras subcorticales se evidencia una media en mm³ menor en el grupo de pacientes con EMJ farmacoresistente en comparación con los controles sanos; la diferencia mayor fue la observada en el caudado derecho, con $-1040,89$ mm³, y la menor, la observada en el globo pálido izquierdo, con $-213,99$ mm³ (Tabla II).

Las diferencias encontradas son en su mayoría de un mayor grosor cortical en los pacientes con EMJ farmacoresistente comparados con los controles sanos; sin embargo, se identifica un menor grosor cortical en la región frontal medial caudal izquierda, la frontal rostral medial izquierda, la frontal superior izquierda, la frontal rostral medial derecha, la frontal superior derecha y la parietal superior derecha. Al corregir por múltiples comparaciones para evitar posibles falsos positivos, se demuestra un mayor grosor cortical en los pacientes con EMJ farmacoresistente comparados con los controles sanos, con un único hallazgo que demuestra una disminución del grosor cortical localizado en el giro precentral izquierdo (Tabla III). Se realizó la visualización gráfica mediante cerebro inflado de los hallazgos significativos. Se evidenció cómo algunas regiones continúan presentando diferencias tanto en el hemisferio izquierdo como en el derecho (Figs. 1 y 2), aunque predominantemente en el hemisferio izquierdo.

Tabla II. Estructuras subcorticales con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente y controles sanos.

	EMJ Farmacorresistente ^a		Controles ^a		Diferencias medias	DE diferencia	p	IC 95%	
Caudado izquierdo	2.979	629	3.974	444	-995,22	268,4	0,002	-3,95	-0,125
Globo pálido izquierdo	1.885	146	2.099	195	-213,99	104,9	0,056	-2,49	0,307
Hipocampo izquierdo	3.599	417	4.317	334	-718,24	195,1	0,002	-3,93	-0,119
Amígdala izquierda	1.497	301	1.995	212	-497,36	128,1	0,001	-4,11	-0,165
Caudado derecho	3.196	657	4.237	484	-1.040,89	288,8	0,002	-3,86	-0,101
Área accumbens derecha	558	270	834	84	-275,68	75	0,002	-3,92	-0,118
Área accumbens izquierda	485	262	782	101	-296,67	79,2	0,001	-3,99	-0,134

DE: desviación estándar; EMJ: epilepsia mioclónica juvenil; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. ^aMedia-desviación estándar en mm³;

Discusión

Las anomalías cerebrales estructurales no se encuentran mediante resonancia magnética convencional en la EMJ, por lo que los hallazgos de la presente investigación demuestran que el desarrollo de la neuroimagen y su procesamiento pueden evidenciar cambios microestructurales que pasan desapercibidos normalmente [13]. Exponemos cambios estructurales corticales y subcorticales, lateralizados especialmente al hemisferio izquierdo, que involucran regiones corticales localizadas tanto en el lóbulo frontal como en el temporal y áreas subcorticales, especialmente en los núcleos de la base. Esto respalda hipótesis previas en las que se considera que las interacciones entre las estructuras corticales y subcorticales son importantes para la generación de una epilepsia generalizada [13], y cómo el procesamiento de imágenes ha demostrado que los cambios en la morfología cortical local apuntan a áreas donde se presentan anomalías en el plegamiento cortical [14].

En la actualidad, en la mayoría de los estudios estructurales de pacientes con EMJ se ha analizado mediante morfometría basada en vóxeles (MBV) y se han centrado en los cambios en el lóbulo frontal y el tálamo [13]. Sin embargo, este tipo de estudios ha evidenciado hallazgos contradictorios, pues algunos de ellos muestran un aumento de la concentración de materia gris en la corteza mesiofrontal y otros no logran confirmar ningún hallazgo. Por eso se ha considerado que un aumento de la concentra-

ción de materia gris en estas áreas, aún sigue siendo controvertido [15]. Por otro lado, se considera que los hallazgos basados en MBV son limitados y no pueden atribuirse a un solo proceso biológicamente significativo [14]. Teniendo en cuenta las limitaciones del análisis de MBV, realizamos un análisis del grosor cortical. Este método ofrece la ventaja de proporcionar un índice cuantitativo directo de la morfología cortical [16], al medir el grosor de la sustancia gris cortical, a diferencia de la MBV, que mide las concentraciones o diferencias de volumen de la sustancia gris [15]. El análisis del área de la superficie cortical y el grosor es superior al análisis volumétrico de la sustancia gris cuando se evalúan las características de la corteza cerebral [17], ya que cada uno de los rasgos de la corteza contribuye de forma independiente al volumen de la sustancia gris y, por tanto, podría reflejar los distintos mecanismos neurobiológicos [18].

La patogenia de la mayoría de las epilepsias idiopáticas generalizadas se conoce poco, pero varios estudios sugieren que los circuitos talamocorticales desempeñan un papel crítico y sus alteraciones podrían estar asociadas con la generación de descargas de punta onda [19]. La presente investigación evidencia múltiples cambios estructurales en pacientes con EMJ farmacorresistente, un fenotipo poco estudiado del síndrome y que podría tener cambios estructurales más prominentes. Aunque el mecanismo patológico subyacente de este tipo de epilepsia sigue siendo desconocido, las contribuciones genéticas en la EMJ se han establecido; algu-

Tabla III. Regiones estructurales estadísticamente significativas tras la corrección por clúster sin hipótesis en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente y controles sanos.

Hemisferio ^a	Tamaño vóxel (mm ²)	MNIX	MNIY	MNIZ	p	IC 90%		Signo de la diferencia ^b	Anotación
Izquierdo	71,06	-39,1	-14,4	37,3	0,0002	0	0,0004	Positivo	Giro precentral
Izquierdo	24,92	-61,9	-25,1	3,8	0,0034	0,0024	0,0044	Positivo	Giro temporal superior
Izquierdo	23,88	-50,3	2,2	-14,2	0,0044	0,0032	0,00559	Positivo	Giro temporal superior
Izquierdo	22,79	-20,2	-66,8	13,8	0,00679	0,00539	0,00838	Positivo	Cuña
Izquierdo	22,74	-45,6	-21	6,2	0,00679	0,00539	0,00838	Positivo	Giro temporal transverso
Izquierdo	21,8	-34,9	-10,9	57,1	0,00838	0,00679	0,00997	Negativo	Giro precentral
Izquierdo	21,23	-45,0	-49,4	9,2	0,01017	0,00838	0,01196	Positivo	Banco del surco temporal superior
Izquierdo	19,7	-47,9	-28,8	-9,3	0,01772	0,01534	0,0201	Positivo	Giro temporal medial
Izquierdo	18,28	-39,9	-26,8	22,5	0,02721	0,02425	0,03017	Positivo	Giro supramarginal
Izquierdo	17,89	-60,4	-50,2	17,9	0,03135	0,0282	0,0345	Positivo	Giro temporal superior
Derecho	34,3	64,4	-12,9	0,1	0,0002	0	0,0004	Positivo	Giro temporal superior
Derecho	32,08	33,1	-22	59,3	0,0002	0	0,0004	Positivo	Giro precentral

IC 90%: Intervalo de confianza al 90%. ^a Grosor; ^b Contraste: control - epilepsia.

nas mutaciones encontradas se han asociado con inhibición de la apoptosis y con interferencia en múltiples pasos del desarrollo cortical [20], lo que sugiere que las alteraciones en la arquitectura cortical, definidas como malformaciones del desarrollo cortical, podrían ser una posible base neurobiológica [14]. Aunque no podríamos atribuir una interpretación exacta a los cambios estructurales corticales observados en nuestro estudio, los resultados indican un grosor cortical anormal y, por lo tanto, se podría sugerir la posibilidad de una anomalía del desarrollo cortical.

Encontramos diferencias significativas en el grosor cortical de la corteza precentral, el giro temporal superior, la cuña, el giro temporal transverso, el polo temporal y el giro supramarginal. Esta diferencia del grosor en los lóbulos frontal y temporal en pacientes con EMJ se ha encontrado en estudios previos [15,21]. Sin embargo, todavía no está claro si estos hallazgos son una patología primaria o son consecuencia de las crisis recurrentes.

Varios estudios cuantitativos de neuroimagen han revelado múltiples alteraciones cerebrales estructurales. Algunos de los hallazgos descritos han

revelado pérdida del volumen talámico bilateral y un aumento de la concentración de materia gris frontal mesial y frontobasal [14], alteraciones similares a las encontradas en nuestros pacientes, en quienes encontramos un mayor grosor cortical en el giro precentral, el giro temporal superior, el giro temporal transverso, el giro temporal medial, el giro supramarginal y la cuña. Estudios en los que se suma su correlato eléctrico también han descrito actividad epileptiforme originada en las cortezas orbitofrontal y frontopolar medial [18], lo que sugiere que la EMJ podría ser un trastorno predominantemente frontal de redes talamocorticales, en lugar de un síndrome de epilepsia generalizada [14].

La alteración en el giro precentral evidencia la afectación de áreas motoras en la EMJ farmacorresistente, puesto que en esta localización se encuentra tanto la corteza motora primaria como la corteza motora secundaria, la primera de ellas encargada de la generación de los impulsos neuronales que controlan la ejecución del movimiento y la segunda encargada de la planificación y coordinación de movimientos complejos [22], lo que podría estar relacionado con el predominio motor en la semio-

logía de las crisis y respaldar el mayor grosor cortical en los pacientes con EMJ farmacorresistente, comparados con controles sanos, en el giro precentral del hemisferio izquierdo y derecho, y una región de menor grosor cortical en el giro precentral del hemisferio izquierdo.

Estudios de espectroscopia de resonancia magnética de protones han demostrado que los pacientes con EMJ presentan reducción en las concentraciones prefrontales de los niveles de N-acetil aspartato, en comparación con los controles sanos [23, 24]. Este hallazgo parece ser específico de la EMJ en comparación con otras formas de epilepsias idiopáticas generalizadas [25] y podría respaldar nuestro resultado de un menor grosor cortical de las regiones frontal medial izquierda, frontal superior izquierda y frontal superior derecha de los pacientes con EMJ farmacorresistente comparados con controles sanos.

La función del lóbulo frontal se manifiesta principalmente como memoria de trabajo [26], funciones ejecutivas [27] y memoria prospectiva; la alteración en el lóbulo frontal en la EMJ podría implicar la declinación de la actividad cognitiva [13]. También se encuentran frecuentemente trastornos de la personalidad y de ansiedad. Los pacientes con trastornos de la personalidad mostraron mayor nivel de deterioro ejecutivo, lo que confirma que este comportamiento está relacionado con la disfunción ejecutiva. Estos trastornos se caracterizan por inestabilidad emocional, inmadurez, falta de disciplina y cambios rápidos en el estado de ánimo, y se asocian con anomalías corticales prefrontales en los estudios de resonancia [28].

Las anomalías fuera de los circuitos frontales con participación de regiones temporoparietales [29] respaldan los resultados de afectación, en forma de aumento del grosor cortical, de la circunvolución temporal superior, los giros temporales transversos, el polo anterior del lóbulo temporal, el giro supramarginal y la cuña. Sin embargo, algunos autores han descrito un volumen de sustancia gris reducido en el lóbulo temporal izquierdo [13], e igualmente se ha comunicado un volumen de sustancia gris reducido en el lóbulo prefrontal [21], el tálamo bilateral [30], el área motora suplementaria, el giro del cíngulo posterior [31], la ínsula y los hemisferios cerebelosos bilaterales, los ganglios basales y partes de la corteza cerebral, incluida el área frontal, el lóbulo parietooccipital, el lóbulo temporal izquierdo, el hipocampo y el cerebelo [13]; por otro lado, se han encontrado regiones aumentadas de tamaño, como el parahipocampo, el hipocampo, la corteza orbital frontal, la ínsula, el tálamo, el giro

Figura 1. Clústeres con significancia estadística representados en el hemisferio izquierdo inflado corregido por múltiples comparaciones. Patrones de alteraciones del grosor cortical de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente (EMJ) farmacorresistente en comparación con controles sanos. La barra de color representa la significación estadística: $-\log_{10}(P)$: pacientes con EMJ > controles ($0,05 > p > 0,0001$, rojo/amarillo), controles > pacientes con EMJ ($0,05 > p > 0,0001$, azul/azul claro); lo que se expresa de forma absoluta es que las estructuras con menor grosor en los pacientes con EMJ farmacorresistente comparados con los controles sanos se pueden observar en colores en azules, mientras que las estructuras que tienen un mayor grosor cortical en pacientes con EMJ farmacorresistente comparados con controles sanos se pueden observar en colores amarillos-rojos.

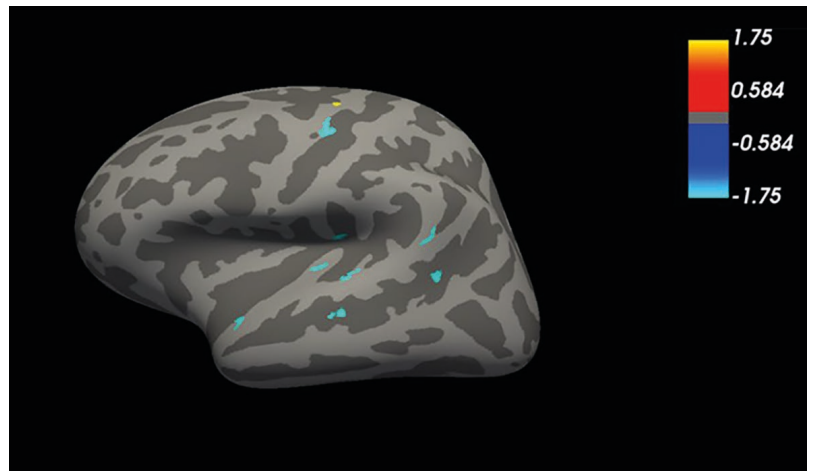
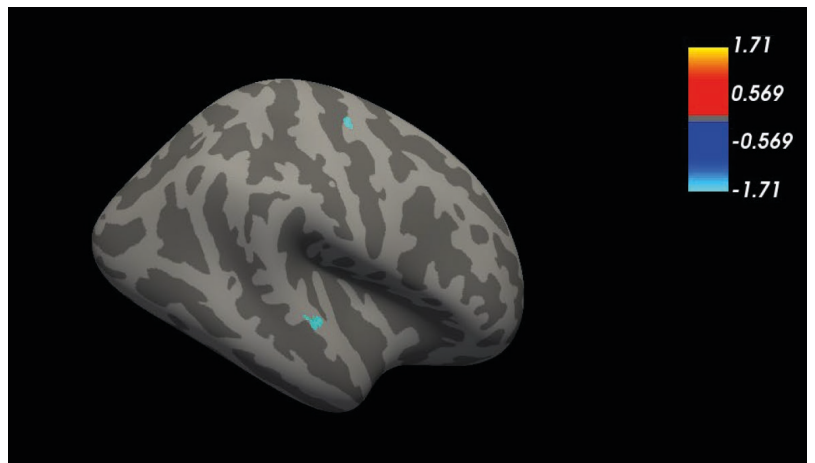


Figura 2. Clústeres con significancia estadística representados en el hemisferio derecho inflado corregido por múltiples comparaciones. Patrones de alteraciones del grosor cortical de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente (EMJ) en comparación con controles sanos. La barra de color representa la significación estadística: $-\log_{10}(P)$: pacientes con EMJ > controles ($0,05 > p > 0,0001$, rojo/amarillo), controles > pacientes con EMJ ($0,05 > p > 0,0001$, azul/azul claro); lo que se expresa de forma absoluta es que las estructuras con menor grosor en los pacientes con EMJ farmacorresistente comparados con los controles sanos se pueden observar en colores en azules, mientras que las estructuras que tienen un mayor grosor cortical en pacientes con EMJ farmacorresistente comparados con controles sanos se pueden observar en colores amarillos-rojos.



precentral y el giro poscentral [32], lo que podría estar más relacionado con nuestros hallazgos de aumento del grosor cortical.

Hasta el 47% de los pacientes con EMJ puede presentar crisis mioclónicas precipitadas por tareas motoras complejas [33]. Estos hallazgos describen cómo se presenta una conectividad funcional incrementada entre el sistema motor y las redes cognitivas frontoparientales, hallazgos que podrían estar relacionados con lo encontrado en el giro precentral tanto del hemisferio izquierdo como derecho. Además, se presenta una desactivación deficiente de la red de modo predeterminado y esto podría proporcionar una explicación a las mioclonías secundarias a esfuerzos cognitivos [34]. Por otro lado, el giro supramarginal, junto con el giro angular, son los que permiten la lectoescritura, e igualmente tienen conexiones con la corteza prefrontal, que es un área relevante para la memoria de trabajo. Nuestros resultados muestran diferencias en el grosor cortical del giro supramarginal, con un mayor grosor cortical de los pacientes con EMJ farmacorresistente comparados con los controles sanos, lo cual podría estar asociado igualmente con otros rasgos reflejos, en los cuales se producen reflejos orofaciales en los músculos periorales, la lengua, la garganta y la mandíbula, que se precipitan por actividades relacionadas con el lenguaje, como leer o hablar, y ocurren entre el 25 y el 30% de los pacientes [35].

Se han documentado alteraciones de las estructuras subcorticales, usando espectroscopia de resonancia magnética de protones, con niveles de N-acetil aspartato del tálamo menores en pacientes con EMJ, lo que indica la disfunción del tálamo como parte de su epileptogenia [36]. No encontramos diferencias significativas en el tálamo izquierdo ni en el tálamo derecho. Esto podría plantear nuevas hipótesis de trabajo en pacientes con fenotipo farmacorresistente o atribuirse al pequeño tamaño de nuestra muestra, ya que se requiere una magnitud de diferencias más amplia para encontrar hallazgos significativos. Teniendo en cuenta las correlaciones observadas entre el grosor cortical orbitofrontal y el volumen talámico, han destacado las interacciones frontotalámicas anormales en este síndrome [18].

Los resultados en las estructuras subcorticales están localizados en el caudado izquierdo y derecho, el hipocampo izquierdo, el globo pálido izquierdo, la amígdala izquierda y el área *accumbens* izquierda y derecha. Estos hallazgos están alineados con evidencia descrita de alteración de la red de ganglios basales en la epilepsia generalizada idiopática [13]. Los ganglios basales relacionados

con el sistema motor han mostrado disminución, específicamente en el putamen izquierdo y el caudado bilateral. Se considera, por tanto, que los ganglios basales desempeñan un papel en la regulación de las crisis, e incluso se ha relacionado al caudado como involucrado en las descargas interictales de punta-onda [13].

Las alteraciones estructurales en áreas subcorticales, de la misma manera que las áreas corticales, podrían relacionarse con alteraciones genéticas. El gen *GABRA1*, relacionado con la EMJ, que codifica para la subunidad 1 del receptor ácido gamma aminobutírico del tipo A, es la subunidad más abundante en el cerebro adulto, y su localización se encuentra en la corteza cerebral, el tálamo, los ganglios basales y el hipocampo [37]. Adicionalmente, el gen *EFHC1*, relacionado con la EMJ, también tiene su expresión en el hipocampo y el cuerpo estriado [38]. Estos hallazgos son consistentes con la localización de los resultados. Por lo tanto, la hipótesis de microdisgenesia y aumento del grosor de la materia gris cortical en la EMJ podría resultar de defectos en la migración neuronal por la ruptura de proteínas que regulan estructuras como los microtúbulos [38]. Se requieren estudios de otro tipo para comprobar estas hipótesis, ya que las alteraciones en el grosor cortical en el presente estudio pueden atribuirse tanto a una patología primaria como a un daño cortical secundario a crisis recurrentes a causa de la farmacorresistencia.

Se reconocen las importantes limitaciones del estudio, puesto que la muestra de pacientes fue relativamente pequeña y los hallazgos pueden ser específicos de la cohorte investigada. Además, no se puede determinar si los cambios detectados en la morfología cortical en diferentes regiones del cerebro son independientes entre sí o se deben a un proceso común. Es posible que la investigación de la patogenia subyacente de EMJ farmacorresistente mejore al combinar las mediciones basadas en imágenes y pruebas genéticas. Los avances constantes en la tecnología de imágenes por resonancia magnética conducen a mejoras en la capacidad de obtener información detallada de alta calidad sobre el cerebro. Con los enfoques computacionales y nuevas técnicas cuantitativas de adquisición y posprocesamiento, se puede estudiar la neuroanatomía e identificar marcadores de la integridad microestructural de la corteza.

La resonancia magnética ha permitido identificar lesiones, que antes pasaban desapercibidas, cambiando el campo de las correlaciones electroclínicas predominantes a un enfoque multidisciplinario. En particular, esto se ha vuelto fundamental en

el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente [39], donde las mediciones *in vivo* de la función y la estructura del cerebro, y los métodos computacionales de posprocesamiento hacen posible evaluar los patrones de conexión neuronal alterados [40]. Sin embargo, factores como recursos económicos, la falta de protocolos estandarizados de adquisición de imágenes y el desconocimiento de los métodos de posprocesamiento podrían impedir la validación oportuna de los marcadores de imagen y su posible generalización [39].

Conclusiones

Evidenciamos cambios estructurales cerebrales en pacientes con EMJ farmacorresistente, un subtipo dentro del síndrome que ha sido poco estudiado hasta ahora, mostrando cambios que pueden pasar desapercibidos y que, por tanto, se benefician del posprocesamiento de las imágenes para lograr identificar esos cambios morfológicos de forma más precisa. El avance en este enfoque permitirá conocer fisiopatológicamente un síndrome en el que las alteraciones del grosor cortical pueden ser una patología primaria o un daño cortical secundario a crisis recurrentes a causa de la farmacorresistencia.

Bibliografía

- Sánchez Zapata P, Zapata Berruecos JF, Peláez Sánchez RG, Molina Castaño CF. Control de crisis con ácido valproico, lamotrigina o levetiracetam en el manejo de la epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente. Revisión sistemática y metaanálisis. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1853002821000665?dgcid=rss_sd_all. Fecha última consulta: 31.03.2022.
- Stevellink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol* 2019; 26: 856-64.
- Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Schmitz B, Janz D, Delgado-Escueta AV, Thomas P, Hirsch E, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: from founder's observations to current trends. *Epilepsy Behav* 2013; 28 (Suppl 1): S87-90.
- Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012; 53: 1379-86.
- Fernando-Dongas MC, Radtke RA, VanLandingham KE, Husain AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 385-8.
- Dasheiff RM, Ritaccio AL. Characterization of intractable juvenile myoclonic epilepsy: new perspectives on primarily generalized seizures. *Seizure* 1993; 2: 11-9.
- Cação G, Parra J, Mannan S, Sisodiya SM, Sander JW. Juvenile myoclonic epilepsy refractory to treatment in a tertiary referral center. *Epilepsy Behav* 2018; 82: 81-6.
- Avalos JC. Resonancia magnética: un camino hacia lo utópico. *Neurol Argent* 2021; 13: 67-8.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
- Open fMRI. URL: <http://www.openfmri.org/>. Fecha última consulta: 01.04.2022.
- FreeSurfer Analysis Pipeline Overview - Free Surfer Wiki. URL: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview>. Fecha última consulta: 31.03.2022.
- Greve DN, Fischl B. False positive rates in surface-based anatomical analysis. *Neuroimage* 2018 01; 171: 6-14.
- Zhong C, Liu R, Luo C, Jiang S, Dong L, Peng R, et al. Altered structural and functional connectivity of juvenile myoclonic epilepsy: an fMRI study. *Neural Plast* 2018; 2018: 7392187.
- Ronan L, Alhusaini S, Scanlon C, Doherty CP, Delanty N, Fitzsimons M. Widespread cortical morphologic changes in juvenile myoclonic epilepsy: evidence from structural MRI. *Epilepsia* 2012; 53: 651-8.
- Tae WS, Kim SH, Joo EY, Han SJ, Kim IY, Kim SI, et al. Cortical thickness abnormality in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol*. 2008; 255: 561-6.
- Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11050-5.
- Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyer LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex* 2009; 19: 2728-35.
- Alhusaini S, Ronan L, Scanlon C, Whelan CD, Doherty CP, Delanty N, et al. Regional increase of cerebral cortex thickness in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: e138-141.
- Avalos JC, Rosso B, Besocke AG, García MC. Cambios estructurales cerebrales en epilepsia generalizada idiopática identificados por análisis de imágenes de resonancia magnética automatizados. URL: <https://www.medicinabuenaosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-no-2-indice/cambios-estructurales-cerebrales-en-epilepsia/>. Fecha última consulta: 31.03.2022.
- Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. 4 ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- Tae WS, Hong SB, Joo EY, Han SJ, Cho J-W, Seo DW, et al. Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients: volumetry and voxel-based morphometry. *Korean J Radiol* 2006; 7: 162-72.
- Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, Mooney RD, Platt ML, et al. Neuroscience - Dale Purves - Oxford University Press. URL: <http://global.oup.com/ushe/product/neuroscience-9781605353807>. Fecha última consulta: 31.03.2022.
- Savic I, Osterman Y, Helms G. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *Neuroimage* 2004; 21: 163-72.
- Simister RJ, McLean MA, Barker GJ, Duncan JS. Proton MRS reveals frontal lobe metabolite abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 897-902.
- Koepp MJ, Woermann F, Savic I, Wandschneider B. Juvenile myoclonic epilepsy--neuroimaging findings. *Epilepsy Behav* 2013; 28 (Suppl 1): S40-4.
- Baddeley A. Working memory. *Science* 1992; 255: 556-9.
- Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Curr Biol* 2008; 18: R110-4.
- De Araujo Filho GM, de Araujo TB, Sato JR, Silva I da, Lin K, Júnior HC, et al. Personality traits in juvenile myoclonic epilepsy: evidence of cortical abnormalities from a surface morphometry study. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 385-92.
- Pillai SH, Raghavan S, Mathew M, Gopalan GM, Kesavadas C, Sarma S, et al. Juvenile myoclonic epilepsy with frontal executive dysfunction is associated with reduced gray matter volume by voxel-based morphometry. *Ann Indian Acad Neurol* 2017; 20: 270-3.

30. Kim JH, Lee JK, Koh S-B, Lee S-A, Lee J-M, Kim SI, et al. Regional grey matter abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 2007; 37: 1132-7.
31. O'Muirheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ, Kumari V, Symms MR, Thompson P, et al. Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2011; 76: 34-40.
32. Swartz BE, Spitz J, Vu AL, Mandelkern M, Su ML. Heterogeneity of anatomic regions by MR volumetry in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2016; 134: 300-8.
33. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, Matsumoto K, Yoshida S, Numachi Y, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain J Neurol* 2000; 123: 318-30.
34. Vollmar C, O'Muirheartaigh J, Barker GJ, Symms MR, Thompson P, Kumari V, et al. Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain J Neurol* 2011; 134: 1710-9.
35. Salek-Haddadi A, Mayer T, Hamandi K, Symms M, Josephs O, Fluegel D, et al. Imaging seizure activity: a combined EEG/EMG-fMRI study in reading epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 256-64.
36. Mory SB, Li LM, Guerreiro CAM, Cendes F. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia* 2003; 44: 1402-5.
37. Kralic JE, Korpi ER, O'Buckley TK, Homanics GE, Morrow AL. Molecular and pharmacological characterization of GABA(A) receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1037-45.
38. Léon C, de Nijs L, Chanas G, Delgado-Escueta AV, Grisar T, Lakaye B. Distribution of EFHC1 or myoclonin 1 in mouse neural structures. *Epilepsy Res* 2010; 88: 196-207.
39. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia* 2019; 60: 1054-68.
40. Gleichgerrcht E, Kocher M, Bonilha L. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 1660-8.

Structural changes to the brain in drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy

Introduction. The aim of this research is to determine the changes in brain structures, both cortical and subcortical, in patients with drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy (JME), in order to contribute to the understanding of the characteristics of the drug-resistant syndrome and to offer possible answers and hypotheses for further studies and more adequate treatments.

Subjects and methods. Observational case-control study. A convenience sample size of four cases and 16 healthy controls was defined to ensure the feasibility of the project (ratio of 4:1). The data collected for patients with drug-resistant JME came from 1.5T MRI equipment. FreeSurfer software was used to determine cortical and subcortical areas in both drug-resistant JME patients and healthy controls.

Results. A total of 20 participants were included in the study, of whom four (20%) were drug-resistant JME patients and 16% (80%) were healthy controls. The clusters with statistically significant differences in cortical thickness are located in the precentral gyrus, superior temporal gyrus, transverse temporal gyrus, medial temporal gyrus and supramarginal gyrus, predominantly in the left hemisphere.

Conclusions. Structural brain changes are observed in patients with drug-resistant JME that may go undetected by the conventional processing techniques used in magnetic resonance imaging.

Key words. Epidemiological studies. Epilepsy. Generalised epilepsy. Juvenile myoclonic epilepsy. Magnetic resonance imaging. Refractory epilepsy.