

Anormalidades en RM, EEG y respuesta al tratamiento en epilepsia mioclónica juvenil

Jorge Alfredo León Aldana, Humberto Mateos Gómez, Iris E. Martínez Juárez

RESUMEN

La epilepsia mioclónica juvenil es el subtipo más frecuente de epilepsias generalizadas idiopáticas, y representa entre el 4 y 11 % de todas las epilepsias se caracteriza por predisposición genética, ausencia de evidencia de déficit neurológico o intelectual; edad de inicio cercana a la adolescencia, los pacientes presentan crisis mioclónicas en el 100% de los casos, que suceden exclusivamente o de manera predominante después del despertarse, otro tipo de crisis como las ausencias y tónico clónicas generalizadas pueden estar presentes. Al igual que en otras epilepsias generalizadas se espera que los estudios convencionales de imágenes cerebrales sean normales; sin embargo, distintos estudios han reportado la presencia de anomalías, la mayoría de ellas inespecíficas y no relacionadas con la génesis de las crisis, en nuestra serie se hubo hallazgos anormales en 47.2% de las imágenes de resonancia magnética (RM); los registros electroencefalográficos clásicamente muestran descargas generalizadas de polipunta onda lenta y punta onda lenta sobre un ritmo de base normal, en el presente estudio describimos una alta proporción de hallazgos atípicos e igual que las anomalías en los estudios de RM fueron correlacionados con la persistencia de crisis; otros factores como la presencia de antecedentes familiares de epilepsia y el haber recibido medicación con fármacos inadecuados para este síndrome también fueron correlacionados.

Palabras clave: epilepsia, mioclónica juvenil, anomalías, tratamiento.

RM, EEG, abnormalities and answer to treatment in mioclonic juvenile epilepsy

ABSTRACT

The most frequent epilepsy gene, subtype is the juvenile mioclonic epilepsy it represents between 4 to 11% of all epilepsy, is characterized by genetic predisposition, lack of neurologic or intellectual evidence; start up age close to teenage, patients present mioclonics crisis in 100% of all cases which show up exclusively or predominant and after waking up, other type of crisis like and mioclonic tonic clonic generalized can be present. Similar to the other epilepsy generalized it is expected normal results at conventional studies; nevertheless different studies had reported abnormality results present most of them unspecific and not related with crisis genesis, in our series were found abnormal results in 47.2% of the images magnetic resonance (RM); the electroencephalographic registries commonly show.

Key word: epilepsy, juvenile mioclonic, abnormalities, treatment.

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) está clasificada dentro de las epilepsias generalizadas idiopáticas de acuerdo a la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), y se caracteriza por presentar predisposición genética, ausencia de evidencia de déficit neurológico o

Recibido: 4 agosto 2009. Aceptado: 31 agosto 2009.

Departamento de Epileptología Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Iris E. Martínez Juárez. Departamento de Epileptología Clínica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama 14269. México, D.F.

intelectual, y edad de inicio cercana a la adolescencia, los pacientes presentan crisis mioclónicas en el 100% de los casos, que suceden exclusivamente o de manera predominante después de despertarse, también hay crisis tónico clónicas generalizadas en el 80% de los casos y ausencias en 25% respuesta foto paroxística está presente en cerca del 40% de los pacientes. Las crisis pueden ser precipitadas por privación de sueño, cansancio, estrés e ingesta de alcohol, en algunas pacientes también puede haber incremento de crisis durante el periodo perimenstrual.

La epilepsia generalizada idiopática corresponde del 20 al 40% de todas las epilepsias, dentro de estas la EMJ es el tipo más frecuente, se ha reportado una prevalencia de 6 por 100,000 habitantes lo cual corresponde entre un 5 y 10% de los paciente adolescentes y adultos con epilepsia, a pesar de su frecuencia muchas permanecen sin diagnosticar o con más frecuencia son diagnosticadas como epilepsias focales o sintomáticas, lo cual conlleva a la elección de un fármaco inadecuado que en lugar de controlar las crisis puede empeorar estas, sobre todo mioclonías y ausencias; entre los factores que contribuyen al error en el diagnóstico se encuentra la presencia de hallazgos electroencefalográficos focales, y hallazgos anormales incidentales en los estudios de imagen. Por otro lado, la presentación clínica puede ser atípica; como un inicio tardío, hasta en la tercera década de la vida edad en la que se espera encontrar el inicio de epilepsias focales y etiología sintomática.

Las mioclonías pueden pasar inadvertidas por mucho tiempo o no ser tomadas como anormales por el paciente y sus familiares, permaneciendo sin diagnóstico hasta que la primera crisis TC se presenta. Por otra parte, las mioclonías podrían ser tomadas como crisis motoras focales, y si éstas se siguen de una crisis tónico clónica generalizada tomar como una crisis de inicio parcial simple que ha generalizado; las ausencias podrían ser a su vez tomadas como crisis de tipo, parcial complejo.

A pesar de existir algunos hallazgos de aparente focalidad, las crisis presentes en la EMJ se consideran de inicio generalizado, algunos estudios han demostrado; sin embargo, hallazgos asimétricos y focales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron incluidos 113 pacientes con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil, según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE); atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, quienes contaban con expediente clínico completo; y al menos un registro electroencefalográfico; los datos fueron recopilados en una base de SPSS, incluyendo historia familiar de epilepsia, antecedente de crisis febriles, edad de inicio de las crisis, persistencia de las mismas, tipo

de medicamentos anteriores y actuales, datos sobre electroencefalogramas y estudios de resonancia magnética. La persistencia de crisis fue definida como la presencia de al menos una crisis en los últimos seis meses. El tipo de crisis que persisten fue documentado. Los hallazgos electroencefalográficos fueron clasificados en tres grupos:

Anormales típicos: EEG con descargas generalizadas sincrónicas de polipunta onda lenta de 4 a 6 Hz o punta onda lenta de 3 a 4 Hz.

Anormal atípico: EEG con descargas focales de puntas, ondas agudas o asimetrías, o datos de disfunción focal o generalizada; si se encontraba en un mismo trazo hallazgos típicos y atípicos el EEG se clasificaba como atípico.

Normales: EEG sin actividad epiléptica: los EEG fueron realizados con la técnica internacional de colocación de electrodos 10-20, en un equipo Grass de 36 canales, los registros tuvieron una duración de 20 a 30 min, en donde se incluye foto estimulación durante diez segundos a frecuencias de 3 Hz e incrementos de 3 Hz hasta 21. Si una respuesta ictal es desencadenada la foto estimulación era suspendida e hiperventilación por tres minutos.

Los estudios de resonancia magnética fueron realizados con un equipo de 1.5 o 3 teslas en secuencias de T1, T2 y *frair* con cortes axiales, coronales y sagitales.

La comparación entre pacientes con EEG normales, anormales típicos, anormales atípicos y hallazgos anormales en RM fueron realizados, así como presencia de antecedentes familiares de epilepsia y el uso anterior de carbamazepina y fenitoína con la persistencia de crisis. Para el análisis estadístico se utilizó Chi cuadrado.

RESULTADOS

Fueron incluidos 113 pacientes, de los cuales 60 (53.1%) fueron mujeres y 53 (46.9%) hombres; el subsíndrome clásico de epilepsia mioclónica juvenil fue encontrado en 106 pacientes (93.8%), 4 pacientes (3.5%) con ausencias que evolucionaron a EMJ, 2 (1.8%) con EMJ con crisis astáticas y un paciente (0.9%) con ausencias pignolépticas. 59 pacientes (52.2%) tenían antecedentes familiares de epilepsia, 6 (5.3%) de hipoxia neonatal, 12 (10.6%) de traumatismo craneal y 2 (1.8%) de crisis febriles. El inicio de las crisis fue de 14.23 años, $\pm$ 3.10, la menor edad de inicio fue de 3 años y la mayor 24.

Ciencuenta y seis pacientes (49.6%) habían persistido con crisis (por lo menos una en los últimos 6 meses), y 57 (50.4%) estaban libres de crisis. El tipo de crisis que había persistido fue: mioclonías en 28 (24.8%), crisis tónico clónicas generalizadas en 19 (16.8%), y ausencias en 2 (1.8%); 5 pacientes (4.4%) persistían con crisis mioclónicas y TC generalizadas; y en 3 (2.7%) persistían las crisis mioclónicas, ausencias y tónico clónicas generalizadas.

Como promedio cada paciente le había sido realizado

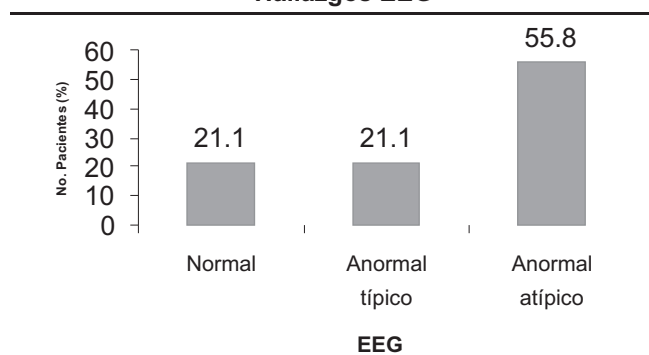
2.6 EEG, ± 1.7 ; el promedio entre el inicio de las crisis y el registro del EEG fue de 5.7 años ± 4.7 . En 25 pacientes (22.1%) los EEG fueron normales y en 88 (77.9%) fueron anormales, de estos 25 (22.1%) tuvieron hallazgos típicos y 63 (55.8%) atípicos, fue reportada actividad fotoparoxística en 7 (6.2%). Los EEG seriados, que fueron realizados en 83 pacientes, 21 (25.3%) fueron normales y 62 (74.7%) anormales, de estos 17 (15%) fueron típicos y 45 (39.8%) atípicos 30 pacientes (26.5%) no tuvo EEG seriado.

Los estudios de resonancia magnética cerebral fueron realizados en 53 pacientes, de los cuales 28 (52.8%) fueron normales y 25 (47.2%) anormales, las anomalías encontradas se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de 53 estudios de RM.

RM	Frecuencia	%
Esclerosis mesial temporal derecha	1	1.8
Esclerosis mesial temporal izquierda	2	3.6
Pérdida cortical generalizada	8	15
Gliosis focal	1	1.8
Displasia cortical	1	1.8
Neurocisticercosis	2	3.6
Atrofia hipocampal derecha	4	7.5
Esclerosis mesial temporal bilateral	2	3.6
Otros	4	7.5
Normal	28	52
Total	53	100

Hallazgos EEG



Cuarenta y cinco pacientes (39.8%) tuvieron antecedentes de medicación con carbamazepina. 36 (31%) con fenitoína, 4 (3.5%) fenobarbital; 3 (2.7%) primidona; 2 (1.8%) oxcarbazepina y un paciente (0.9%) gabapentina.

Seis pacientes se encontraban sin medicación, de los cuales 5 (83%) se encontraban libres de crisis y uno había

continuado con mioclonías.

Setenta y nueve pacientes (69.9%) se encontró en monoterapia, 27 (23.9%) en biterapia y un paciente (0.9%) con tres fármacos. De los pacientes que tenía dos o tres fármacos sólo 8 (28%) se encontraban libres de crisis.

Cien pacientes (88.5%) se encontraban tomando valproato solo o en asociación.

La presencia de anomalías en RM no se correlacionó en forma significativa con la persistencia de crisis; de 28 pacientes que tuvieron RM normal, 10 se encontraron libres de crisis y de los 25 con RM anormales 11 estaban libres de crisis ($X^2 0.379$; $p=0.538$).

Los pacientes con RM anormal no tuvieron mayor proporción de EEG anormales, (de 28 pacientes con RM normal, 20 tuvo EEG anormales y 25 con RM anormales 21 tuvo EEG anormales; $X^2 1.19$; $p=0.27$); tampoco hubo relación entre anomalías en RM y la presencia de EEG típicos o atípicos (de 21 con RM anormal 16 EEG fueron atípicos y 6 típicos; y de 20 con RM normal 14 EEG fueron atípicos y 6 típicos; $X^2 0.20$; $P=0.65$);

La presencia de EEG normal o anormal no se relacionó con la persistencia de crisis (de 25 pacientes con EEG normales 13 estaban libres de crisis, 52%; y de 88 con EEG anormales 43 se encontraban libres de crisis, 48.9%; $X^2 0.077$; $P=0.782$); pero en el grupo de pacientes con EEG anormales, hubo una correlación significativa entre EEG anormales típicos y persistencia de crisis, (de 25 pacientes con EEG típicos 17 persistían con crisis y 8 no; y de 63 con EEG atípicos 28 persistían con crisis y 35 estaban libres de crisis).

DISCUSIÓN

En la epilepsia mioclónica juvenil no hay un claro predominio de género; sin embargo, algunas series han reportado predominio femenino, en nuestra serie encontramos leve predominio de sexo femenino (53.1%). Son necesarios más estudios de prevalencia de los subsíndromes de epilepsia mioclónica juvenil; nuestros datos coinciden con la serie reportada por Alonso, *et al.* El subsíndrome más frecuente encontrado fue la forma clásica en 93.8%; seguida de ausencias que evolucionan a EMJ (3.5%), luego EMJ con crisis astáticas (1.8%) y ausencias picnolépticas (0.9%); esta distribución podría estar modificada por tratarse de un centro de referencia, pudiendo encontrarse mayor proporción de pacientes refractarios, aunque en general la EMJ es de curso benigno y un alto porcentaje de pacientes responden adecuadamente al tratamiento farmacológico apropiado.

El patrón de herencia en la EMJ no es del todo conocido, en este estudio el 52.2% tenían historia familiar, lo que coincide con lo publicado en otras series; no obstante, no

se ahondó en el tipo de epilepsias presente en familiares.

La EMJ sucede en personas sin una historia de patología neurológica y los antecedentes personales encontrados: hipoxia neonatal en 5.3%, TCE en 10.6% podría reflejar el porcentaje de estos antecedentes en la población. La edad de inicio de las crisis estuvo cercana a la adolescencia con 14.2 ± 3.1 años como promedio, el paciente que inició a los 3 años presentan el subsíndrome de crisis de ausencia que evolucionan a EMJ, y el que inició a los 24 la forma clásica.

Las epilepsias generalizadas idiopáticas tienen el menor porcentaje de refractariedad, alrededor de 80% están libres de crisis con tratamiento farmacológico adecuado en este estudio hemos encontrado un alto porcentaje de pacientes que persistían con crisis, esto fue 49.6%, lo cual podría reflejar la selección de casos difíciles al tratarse de un centro de referencia que concentra pacientes con crisis más refractarias, adicionalmente algunos pacientes fueron vistos por primera vez y aún se encontraban con tratamiento farmacológico inadecuado o este había sido modificado recién, debemos comentar que la definición de persistencia de crisis no es la misma para todos los estudios y en nuestro caso la definimos como la presencia de al menos una crisis en los últimos seis meses previo a la evaluación; por otro lado, el porcentaje mayor de pacientes que persistían con crisis se encontró entre los que estaban tomando dos o tres fármacos, sólo 28.5% estaban libres de crisis, comparado con 83.3% de los pacientes que no tomaban ningún medicamento, y en forma intermedia 44.3% libres de crisis en los que estaban en monoterapia, estos porcentaje podrían reflejar la variabilidad de los distintos casos en los que aún sin fármacos algunos pacientes están relativamente bien controlados, así también algunos pacientes persisten con crisis aún tomando dos o tres fármacos. Cabe mencionar que el tipo de crisis que persiste en la mayoría de los pacientes son las mioclónicas y un 75.1%, ya no presentaban crisis tónico-clónico generalizadas.

El antecedente de haber recibido medicación con carbamazepina en 45 (39.8%) y fenitoína en 36 (31%), no se asoció a persistencia de las crisis, aún habiendo recibido un fármaco inadecuado para el tipo de crisis su evolución no difería de quienes recibieron un fármaco adecuado desde el inicio, lo cual ya ha sido descrito en otros estudios.

El medicamento más utilizado fue valproato, 100 pacientes (88.5%) se encontraban tomándolo sólo o en combinación. Los hallazgos electroencefalográficos en epilepsias idiopáticas generalizadas y en específico en epilepsia mioclónica-juvenil (EMJ) han sido descritos ampliamente en otras series.

Se encontró una gran proporción de pacientes con primer EEG anormal (77.9%) y dentro de estos predominando los que definimos como atípicos (55.8%). Sin embargo, al

intentar correlacionar los EEG anormales tanto típicos como atípicos con la presencia de anomalías en la RM esto no fue significativo ($p=0.782$) por lo que la actividad en el EEG pueden estar modificada, como se ha mencionado en estudios previos, por el uso de fármacos antiepilépticos o quizás por antecedentes como hipoxia, traumatismo craneoencefálico o crisis febriles, (AV. Delgado-Escueta, comunicación personal).

Llama la atención el largo tiempo entre la primera crisis y la realización del primer EEG (5.7 años; desde 4 meses hasta 21 años) esto quizás porque hasta un 68% de los pacientes con EMJ debutan con crisis mioclónicas las cuales no se consideran como fenómeno epiléptico hasta que se presenta la primera crisis tónico clónica generalizada o clónico-tónico-clónica generalizada.

Existen estudios previos que describen hallazgos anormales en estudios de RM¹⁸ hasta en un 24% de los pacientes con epilepsias idiopáticas generalizadas y específicamente en EMJ. De los 53 pacientes con RM 25 pacientes (47%) presentaban anomalías en el estudio de RM.

Como se había descrito previamente en una serie de casos de 10 pacientes, las anomalías de RM no influenciaron el pronóstico clínico de los pacientes, lo cual corroboramos en los resultados encontrados, ya que al tener una RM anormal no se correlacionó con una pobre o menor respuesta a tratamiento antiepiléptico que aquellos pacientes que cuentan con un estudio de RM normal. Por lo tanto, la persistencia de crisis no se relacionó en forma significativa con la presencia de anomalías en la resonancia magnética cerebral ($p=0.538$).

Sin embargo, aquellos pacientes que presentan un EEG típico presentan estadísticamente una peor respuesta a tratamiento ya que persisten con crisis a pesar del uso de uno o hasta dos fármacos antiepilépticos en relación a pacientes que presentan un EEG atípico que presentan mejor control de las crisis ($p=0.044$). Si bien es frecuente que los pacientes con EMJ tengan una buena respuesta a tratamiento antiepiléptico y un curso benigno se tienen que realizar estudios en donde se defina que otros factores son pronósticos para que estos pacientes sean refractarios a tratamiento. Genton, et al han descrito que la presencia de más de un tipo de crisis y los antecedentes de enfermedad psiquiátrica se han correlacionado con una mayor persistencia de crisis; sin embargo, nunca se había hecho una correlación de hallazgos de EEG y respuesta a tratamiento.

CONCLUSIONES

Consideramos importante incrementar el tamaño de la muestra de pacientes, así como realizar estudios pronós-

.....

ticos para corroborar estos resultados e intentar dar una explicación biológica a este fenómeno que estamos describiendo.

Las anormalidades de RM y hallazgos atípicos de EEG en los pacientes con EMJ son comunes. El diagnóstico debe basarse principalmente en el cuadro clínico y los estudios proveer una herramienta de soporte, para poder establecer el diagnóstico de una EMJ y saber que la presencia de alteraciones focales tanto en RM como en EEG son muy frecuentes en este tipo de epilepsia, que no modifican la respuesta a tratamiento y que no deben ser malinterpretados o diagnosticados como epilepsias parciales, lo cual puede llevar a la elección de un fármaco inapropiado que pueden agravar o empeorar las crisis, y tener diagnóstico incorrecto de refractariedad.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Alonso ME, Medina MT, Martínez-Juarez IE, Duron R, Bailey JN, López-Ruiz M, et al. Familial Juvenile Myoclonic Epilepsy. En: *Advances of Neurology* 2005.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- Thomas P, Genton P, Gelisse Ph, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. En: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*; John Libbey Eurotext; Fourth Edition. 2005.
- Allen Hauser W. Epidemiology of epilepsy in children. En: J. M. Pellock, W. E. Dobson, B.F.D. Bourgeois, eds. *Pediatric epilepsy diagnosis and therapy*. Second Edition: New York: Demos 2001;87-8.
- Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1990;122:2102-7.
- Nicolson A, Chadwick DW, Smith DF. A comparison of adult onset and «classical» idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:72-4.
- Hrachovy Richard A, Frost James D Jr. The EEG in selected generalized seizures. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 312-32.
- Yenjun Suthida A, Harvey Simon, Marini Carla, Newton Mark R, King Mark A, Berkovic Samuel F. EEG in adult-onset idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(2):252-6.
- Betting Luiz Eduardo, Barreto Mory Susana, Lopes-Cendes Iscia, Li Li M, Guerreiro Marilisa M, AM Carlos, et al. EEG features in idiopathic generalized epilepsy. Clues to diagnosis. *Epilepsia* 2006;47(3):523-8.
- Naotaka Usui, Prakash Kotagal, Riki Matsumoto, Christoph Kellinghaus, Hans Otto Lüders. Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(10):1668-76.
- Lancman Marcelo E, Asconapé Jorge J, Penry J Kiffin. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(2):302-6.
- Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984;25:8-21.
- Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li L.M, Guerreiro MM, Guerreiro, et al. MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2006;67:848-52.
- Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999; 122:2101-7.
- Bernasconi A, Bernasconi N, Natusume J, Antgel SB, Andermann F, Arnosd DL. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003; 126:2447-54.
- Jun Natsume, Neda Bernasconi, Frederick Andermann, Andrea Bernasconi. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 1296-300.
- Bernasconi Neda, Andermann Frederick, Arnold Douglas L, Bernasconi Andrea. Entorhinal cortex MRI assessment in temporal, extratemporal and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(8): 1070-4.
- Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM. MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2006;67:848-852.
- Gelisse P, Genton P, Raybaud C, Thomas P, Dravet C. Structural brain lesions do not influence the prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2000;102:188-91.
- P. Gelisse, P. Genton, P. Thomas, M Rey, JC. Samuelian, C. Dravet. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:240-3.
- Sermah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanogluo A, Bazin B. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-62.
- Fittipaldi F, Curra A, Fusco L, Ruggieri S, Manfredi M. EEG discharges on awakening: A marker of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2001;56:123-6.
- Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:75-9.
- Thomas Pierre, Valton Luc, Genton Pierre. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006;129:1281-2.