

Scn2a mutation in relation to epilepsy: clinical case
Mutación genética scn2a en relación a la epilepsia: caso clínico

Autores:

Vargas-Sicha , Jorge Enrique
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Cuenca– Ecuador



jorge.vargas.03@est.ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0001-2129-8104>

Ávila-Vinueza, Johanna Priscila
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Cuenca– Ecuador



johanna.avila@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-00030-2264-6876>

Peña-Cordero, Susana Janeth
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Cuenca– Ecuador



spena@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-6526-2437>

Fechas de recepción: 15-AGO-2024 aceptación: 15-SEP-2024 publicación: 15-SEP-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

Introducción. El Síndrome de West es una forma grave de epilepsia infantil que se caracteriza por espasmos epilépticos, retraso en el desarrollo psicomotor y patrón de electroencefalograma (EEG) asociado a una posible mutación genética en el gen SCN2A, que codifica uno de los principales canales de sodio involucrados en la excitabilidad neuronal. Este trabajo presenta un caso clínico de un paciente con Síndrome de West y canales de sodio involucrados en la excitabilidad neuronal. **Objetivo:** analizar el manejo clínico del Síndrome de West en el contexto de una posible mutación en el gen SCN2A, con el fin de proporcionar información relevante para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. **Metodología:** análisis de caso clínico retrospectivo descriptivo. Se recopiló información de la historia clínica del paciente, así como datos relevantes de estudios genéticos y neurológicos. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science para contextualizar el caso y discutir las implicaciones de la mutación genética en el Síndrome de West. **Resultados.** Paciente de 16 años de edad al momento del diagnóstico, presentaba espasmos epilépticos y retraso en el desarrollo motor y cognitivo. Se observaron anomalías en la resonancia magnética neonatal, aunque no se detectaron malformaciones, analizando su historial clínico se evidenciaron problemas de deglución y luxación de cadera. A lo largo del seguimiento, el paciente ha experimentado múltiples crisis epilépticas, siendo tratado con ácido valproico con resultados parciales. Se ha observado una correlación entre las crisis epilépticas y el dolor o la falta de sueño. **Conclusiones:** Considerar la posibilidad de una mutación en el gen SCN2A en pacientes con Síndrome de West y epilepsia farmacorresistente. La identificación de esta mutación puede tener implicaciones significativas en el manejo clínico y el pronóstico de la enfermedad. Se subraya la necesidad de realizar pruebas genéticas para un diagnóstico preciso y para orientar el tratamiento de manera más efectiva. Además, se destaca la importancia del seguimiento neurológico continuo y la adaptación del tratamiento conforme evoluciona la enfermedad.

Palabras clave: Proteína Scn2a; Epilepsias Mioclónicas; Mutación; Polimorfismo de Nucleótido simple

Abstract

Introduction: West syndrome is a severe form of childhood epilepsy characterized by epileptic spasms, delayed psychomotor development and electroencephalogram pattern (EEest associated with a possible genetic mutation in the SCN2A gene, which encodes one of the G-principle) hypsarrhythmic. This work presents a clinical case of a patient with W syndrome, a syndrome in which the main sodium channels are involved in neuronal excitability. **Objective:** to analyze the clinical management of West Syndrome in the context of a possible mutation in the SCN2A gene, in order to provide relevant information for the diagnosis and treatment of this disease. **Methodology:** retrospective descriptive retrospective clinical case analysis. Information was collected from the patient's clinical history, as well as relevant data from genetic and neurological studies. A literature review was carried out in databases such as PubMed, Scopus and Web of Science to contextualize the case and discuss the implications of the genetic mutation in West syndrome. **Results:** Patient was 16 years old at the time of diagnosis, had epileptic spasms and delayed motor and cognitive development. Abnormalities were observed in the neonatal MRI, although no malformations were detected, analyzing his clinical history showed swallowing problems and hip dislocation. During follow-up, the patient experienced multiple seizures and was treated with valproic acid with partial results. A correlation between epileptic seizures and pain or lack of sleep has been observed. **Conclusions:** Consider the possibility of a mutation in the SCN2A gene in patients with West syndrome and drug-resistant epilepsy. Identification of this mutation may have significant implications for clinical management and prognosis of the disease. The need for genetic testing for accurate diagnosis and to target treatment more effectively is emphasized. In addition, the importance of continuous neurological follow-up and adaptation of treatment as the disease evolves is emphasized.

Keywords: Scn2a protein; Myoclonic epilepsies; Mutation; Single nucleotide polymorphism



Introducción

Las convulsiones infantiles son la forma de expresión clínica de tipo neurológica más frecuente en la edad infanto-neonatal, se presenta como una alteración paroxística de la función neurológica de tipo motora, de la conducta, autonómica o una combinación de estas. Según Fons las principales causas de las convulsiones neonatales son la hipóxico-isquémica, seguida de accidentes vasculares, infecciones del sistema nervioso central, malformaciones congénitas del desarrollo cortical, errores congénitos del metabolismo y los síndromes epilépticos de origen genético en la que se basará esta revisión, específicamente las patologías epilépticas asociadas al gen SCN2A, las canalopatías inicialmente en la encefalopatía benigna familiar (ENBF) se identificó a la variante KCNQ2 como la causa principal asociado a una pérdida leve o completa de la función del canal. Actualmente la variante KCNQ2 se asocia a convulsiones neonatales refractarias, encefalopatía neonatal, patrón de brote-supresión interdical y que evolucionan a retraso grave del neurodesarrollo (Fons, 2018).

La ENBF al inicio se relacionaba con el gen SCN2A, pero también estudios han demostrado relación con la encefalopatía SCN2A y son el síndrome de Othara. Existen otras como son los genes: SCN8A y SCN9A Sinaptopatías se ha descrito como causa del síndrome de Othara y la encefalopatía STXBP1 mutaciones en novo de STXBP1 que se encargan de la fusión de vesículas sinápticas y la liberación de los neurotransmisores. Mutaciones en novo del GNAO1 también es causante del síndrome de Othara y otros trastornos del movimiento, cuya fisiología es regular la liberación de neurotransmisores y la excitabilidad de la neurona, otra asociación es la mutación del gen ARX con el síndrome de Othara y el síndrome de espasmos familiares ligados al cromosoma X, errores congénitos del metabolismo son un conjunto de enfermedades hereditarias poco frecuentes que alteran el metabolismo. La mayoría son debidas a la alteración de un gen que generan proteínas anómalas también denominadas mutaciones (Fons, 2018).

Recientes descubrimientos en genética describen variantes patógenas dominantes de novo en diversos genes causantes de las encefalopatías epilépticas de inicio neonatal. Las causas son diversas y responden a tratamiento específicos por lo que resulta útil una clasificación según los mecanismos fisiopatológicos, además existen varias mutaciones en un mismo gen lo que se transmite en diferentes fenotipos clínicos (Fons, 2018).

Según Juanes, Veneruzzo, Loos, Reyes, Araoz, Garcia, las causas de la EE son diversas y pueden estar relacionadas con anomalías estructurales, trastornos metabólicos, infecciones, anomalías inmunitarias y defectos genéticos. El año 2017, la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) introdujo el nuevo concepto de encefalopatías-desarrolladas para aquellos casos en los que las consecuencias del desarrollo surgen directamente del efecto de una mutación genética, además del efecto de la actividad epiléptica frecuente en el desarrollo. El diagnóstico molecular de EE es



desafiante porque los fenotipos clínicos son en su mayoría variables e inespecíficos. Por esta razón, es difícil investigar el origen genético estudiando sólo cada gen candidato con la técnica convencional de Sanger. Excepcionalmente, este enfoque se puede utilizar en algunos síndromes epilépticos, como Dravet, en los que las mutaciones en el gen *SCN1A* representan el 70-80% de los casos; sin embargo, considerando la longitud de este gen (26 exones) y las variaciones reportadas que involucran intron 20, esta técnica resulta en un procedimiento que consume mucho tiempo. Por lo tanto, el enfoque molecular genético de estos síndromes requiere que el análisis del enfoque de NGS investigue simultáneamente un gran panel de genes, dando lugar a un diagnóstico preciso y, en consecuencia, a un pronóstico adecuado, asesoramiento genético para la planificación familiar, y en algunos casos, a implicaciones terapéuticas específicas. Encefalopatía epiléptica de la infancia temprana esta patología presenta un inicio temprano generalmente antes del tercer mes de vida caracterizado por su clínica: mioclonías asincrónicas, fragmentarias y aleatorias, subcorticales y corticales. En el electroencefalograma los hallazgos son un patrón de paroxismo-supresión durante el sueño que se puede presentar posterior al inicio de las mioclonías, en algunas ocasiones este patrón puede evolucionar a hipo arritmia e involucrar al patrón de paroxismo-supresión (Juanes, 2020).

Según Appendino esta patología está asociada a los genes *GABRB2*, *PIGA*, *SLC25A22*. Dentro de su enfoque terapéutico se debe iniciar con piridoxina o como alternativa piridoxal 5 fosfato. Epilepsia generalizada con crisis febriles plus (EGCF+) se presenta como crisis febriles típicas o epilepsia generalizada que inicia en la infancia antes del año de edad. Los genes asociados a esta patología son: *CDH2*; *GABRA1*; *GABRG2*; *HCN1*; *PCDH19*; *SCN1A*; *SCN1B*; *SCN2A*; *SCN9A*; *STXBP1*. La primo convulsión puede durar más de 20 minutos con fiebre, posteriormente las crisis son mioclónicas focales o generalizadas, hemiclónicas o tónico-clónicas gatilladas por hipertermia. Las crisis febriles plus se pueden asociar a otros otras crisis epilépticas como: ausencia, mioclónicas, atónicas o como un síndrome de epilepsia generalizada grave. También se ha mencionado que el Síndrome de Dravet se sitúa en el extremo clínico más grave de la epilepsia generalizada con crisis febriles plus. El EEG pueden aparecer normal al inicio luego el inicio con espiga, poliespigas o punta onda generalizada (Appendino y Appendino, 2019).

En su enfoque terapéutico es aconsejable disminuir los baños calientes, ejercicio atenuante y estímulos desencadenantes. Los bloqueadores de canales de sodio pueden agravar las crisis. De elección usamos ácido valproico, clobazam, topiramato, levetiracetam y estiripentol. Algunos pacientes suelen desarrollar déficit intelectual, con una buena respuesta al tratamiento (monoterapia) aunque otros pacientes suelen mostrar resistencia a los medicamentos antiepilépticos (Appendino y Appendino, 2019).



Según Feigin et, mencionan que a nivel mundial en el año 2016 se estimó que la patología neurológica fue la principal causa de 'DALYs' (sumatoria entre los años de vida perdidos y los años vividos con discapacidad) con 276 millones, y ocupó el segundo lugar en mortalidad global (9 millones [8.8–9.4]). La epilepsia idiopática representó el 14.1% [10.8–17.5] de 'DALYs' como riesgo atribuible (Feigin, 2019).

Según Specchio , Wirrell , Scheffer, Nabbout , Riney , Samia , los síndromes convulsivos asociados a alteraciones genéticas pueden aparecer desde la edad neonatal (desde el nacimiento hasta los 28 días de vida) o durante la infancia, típicamente se manifiestan como convulsiones, definidas como la alteración paroxística de la función neurológica pudiendo ser motora, de la conducta, autonómica o una combinación de estas; patología que puede variar fenotípicamente presentándose como una epilepsia autolimitada. En la mayoría de los casos el tratamiento con bloqueadores de sodio suele tener una respuesta favorable, sin embargo, existe una importante cantidad de casos de difícil manejo, tales como: epilepsia refractaria, recurrencias, encefalopatía epiléptica (Specchio et al., 2022).

Según Sanders, Campbell, Cottrell, Moller, Wagner, Aldridge, el gen del canal de sodio activado por voltaje tipo II alfa (SCN2A) en el humano se encuentra situado en el cromosoma 2 (2q24.3) en la hebra positiva. El Canal de Sodio Activado por Voltaje (NAV1.2) es un subtipo de canal que interactúa con los iones de sodio en la membrana celular modificando la permeabilidad iónica a través de la despolarización, bloqueo y repolarización del canal. En el sistema nervioso central humano el canal NaV1.2 se expresa extensamente, a diferencia de los tejidos periféricos donde no existen estos canales. Por lo tanto, las alteraciones o mutaciones en el gen SCN2A están vinculados con convulsiones infantiles autolimitadas, encefalopatía epiléptica infantil, trastorno del espectro autista, y/o discapacidad intelectual (Sanders et al., 2018).

Según Zuberi, Wirrell , Yozawitz , Wilmshurst, Specchio, Riney las enfermedades asociadas a la mutación Scn2a como la Epilepsia neonatal familiar benigna (BFNE) es un trastorno perteneciente al conjunto de síndromes epilépticos benignos de tipo autosómicos dominantes, los episodios convulsivos típicamente inician entre los días 2 y 7 posterior al nacimiento, se manifiestan con características tónicas focales, afectando la cabeza, la cara y las extremidades, pueden evolucionar en un patrón secuencial de tipo tónicas, clónicas, mioclónicas y autonómicas, además pueden ir acompañadas de vocalizaciones y/o automatismos. Hasta un tercio de las convulsiones presentan concomitantemente apnea y cianosis. La recurrencia de las convulsiones puede aparecer en horas o días. El perímetro cefálico y el examen neurológico se muestran normales. Se estima que la incidencia de BFNE es de 5,3/100.000 nacidos vivos. Las convulsiones suelen remitir entre las 6 semanas y los 6 meses de edad, no obstante, hasta un 33 por ciento de los pacientes mantienen las crisis convulsivas hasta la adultez (Zuberi et al., 2022).



Epilepsia de la infancia (del lactante) con crisis focales migratorias (EIMFS) es una encefalopatía epiléptica y del desarrollo poco frecuente (~ 0.11/ 100000 pacientes), se caracteriza por la presencia convulsiones motoras focales tónico o clónico que pueden generarse en ambos hemisferios del cerebro y migrar desde una zona en la cortical a otra distinta dentro de un mismo periodo convulsivo (Zuberi et al., 2022).

Según Zuberi, Wirrell , Yozawitz , Wilmshurst, Specchio, Riney las convulsiones neonatales-infantiles familiares benignas las CNIFB es un tipo de epilepsia de presentación infantil en promedio a las 12 semanas de vida (rango de edad de 1 día de vida hasta los 23 meses), y suele resolverse espontáneamente a la edad de 1 a 2 años, sin presentar secuelas neurológicas a largo plazo (Zuberi et al., 2022).

Según Reynolds, King, Gorman la periodicidad de las crisis convulsivas es muy variable desde unas pocas en todo el cuadro clínico y sin requerimiento de tratamiento farmacológico, mientras que otros pacientes pueden presentar varias crisis en un solo día. Las convulsiones son de carácter tónico focales más desviación cefálica y ocular, o de tipo tónico-clónico. Pueden acompañarse de apnea importante y mirada fija. Los episodios convulsivos tienen una duración de entre 20 segundos a 4 minutos y son de fácil manejo con anticonvulsivantes. Este síndrome se asocia principalmente con mutaciones en el gen SCN2A, seguido de KCNQ2, y presenta herencia autosómica dominante (Reynolds et al., 2020).

Según Yoshitomi , Takahashi, Imai, Koshimizu , Miyatake , Nakashima, coinciden con Bayat, Bayat, Rubboli, Møller, que las convulsiones tienen tendencia a prolongarse, ser refractarias a tratamiento y generar status epiléptico, por lo que su pronóstico en general es malo, se asocia a injuria neurológica y expectativa de vida acortada (9,10). Según Burgess R, Wang S, McTague A, Boysen KE, Yang X, Zeng Q han hallado patrones hereditarios autosómicos dominantes, así como recesivos. Los genes más frecuentemente vinculados son KCNT1 (27 %) y SCN2A (7 %) y en menor porcentaje SCN1A (Bayat et al., 2021).

Según Mei, Cetica, Marini, Guerrini, el síndrome de Dravet es una encefalopatía epiléptica, los pacientes clínicamente sanos debutan con convulsiones a la edad de cinco y los ocho meses. Clásicamente los episodios convulsivos se manifiestan de tipo febriles y afebriles focales clónicas recurrentes, focales tónico-clónicas bilaterales y/o convulsión clónica generalizada. El SD se desencadena debido a la fiebre, la vacunación, el estrés y el baño, son de característica recurrente y refractaria, es frecuente el status epiléptico y el retraso del desarrollo psicomotor, la mayor parte de los casos de SD están relacionados con el gen SCN1A, aunque también se ha hallado participación de otros: SCN2A, SCN8A, SCN9A, SCN1B, PCDH19, GABRA1, GABRG2, STXBP1, HCN1, CHD2 y KCNA2 (Mei et al., 2019).



Síndromes de espasmos infantiles conocidos como Síndrome de West, esta entidad es de inicio temprano entre los 6 meses y 2 primeros años de vida, caracterizada principalmente por espasmos en flexión más alteraciones del electroencefalograma (intercrítico de hipsarritmia) además del deterioro neurológico (retraso en el desarrollo motor). Tiene una incidencia entre 1/2000 y 1/4000, que representa el 47% del total de epilepsias en el primer año de vida, siendo esta la más común con un leve predominio en el sexo masculino. Su fisiopatología es desconocida, aunque hay algunas hipótesis que explican que, dado que este síndrome se da a temprana edad, los espasmos musculares se dan como respuesta a cualquier daño causado en un cerebro inmaduro. El síndrome de West pertenece a encefalopatías epilépticas asociada a genes entre los figuran: SCN1A, SCN2A, SCN8A, entre otros (Arteaga et al., 2018).

Según la etiología existe una clasificación: Síndrome de West sintomático: esta patología está asociado a afectación cerebral, además que tiene un mal pronóstico por su afectación psicomotora y mala respuesta al tratamiento, el Síndrome de West idiopático: no tiene etiología identificada, estos pacientes no presentan antecedentes prenatales o perinatales, tienen un desarrollo normal hasta el inicio de los espasmos. El deterioro psicomotor es leve, este síndrome tiene un mal pronóstico ya que el retraso mental ocurre en el 90% de casos además que se asocia a déficit motor, trastornos de la conducta y pacientes con rasgos de autismo. Su mortalidad alcanza el 5%. El 60% aproximadamente de estos pacientes posteriormente llegan a desarrollar otros tipos de epilepsias como el síndrome de Lennox-Gastaut. Su pronóstico mejora cuanto antes se haya normalizado el EEG y dependerá de su etiología (Arteaga et al., 2018).

Según Arteaga, Cartagena, Fernanda, Oyervide, Alfredo, el Síndrome de West criptógeno: en general estos pacientes presentan retraso del desarrollo psicomotor antes del inicio de los espasmos, en esta patológica no existe una etiología clara pero dado su evolución estos niños parecen tener una alteración cerebral no identificada, la Encefalopatía epiléptica del desarrollo (EED) es una entidad poco frecuente aproximadamente 1/1.000.000 niños, se caracteriza por retraso del desarrollo, epilepsia generalizada que incluye mioclonías de los párpados con ausencia y convulsiones mioclónicas-atónicas, discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista, su inicio generalmente a los 2-3 años de edad, el tratamiento adecuado va a depender de varios factores como la edad del paciente, las comorbilidades, la mediación actual y su etiología que principalmente es genética. La gravedad de las crisis depende de la presencia o no de resistencia al tratamiento farmacológico, aproximadamente en la mitad de los pacientes desarrollan resistencia (Juanes et al., 2020).

Algunos estudios han identificado genes asociados a EED tales como el SCN1A con mayor prevalencia, el gen SCN2A y SCN3A. El pronóstico pocas veces es favorable debido a que en la mayoría de casos se asocia a déficit cognitivo grave, trastornos de la



conducta de grado variable y crisis persistentes en la mitad de los casos (Juanes et al., 2020).

Según Zeng , Yang , Zhang , Liu , Yang, Liu indican en su estudio que en las 4 familias de BFNE, las mutaciones causativas sólo se encontraron en *KCNQ2*, que fue identificada como el gen afectado en 3 de las familias. Las familias 7 BFNIE tenían mutaciones genéticas identificables, *PRRT2* se encontró en una familia, *KCNQ2* en 3 familias, y *SCN2A* en 3 familias. En las 68 familias BFIE, se identificaron mutaciones genéticas en 50 familias (50 de 68, 73,5%), con mutaciones de *PRRT2* encontradas en 41 familias (41 de 68, 60,3%), mutaciones *SCN2A* encontradas en 5 familias, mutaciones de *KCNQ2* encontradas en 3 familias, y una mutación *GABRA6* encontrada en una familia. En total, 14 de las 15 familias ICCA tuvieron mutaciones *PRRT2* (14 de 15, 93,3%). El resto de la familia ICCA no fue detectada con ninguna mutación patógena. Las tasas de detección de *PRRT2*, *KCNQ2*, *SCN2A* y las mutaciones *GABRA6* en familias con BFNE, BFNIE y BFIE (Zeng et al., 2018).

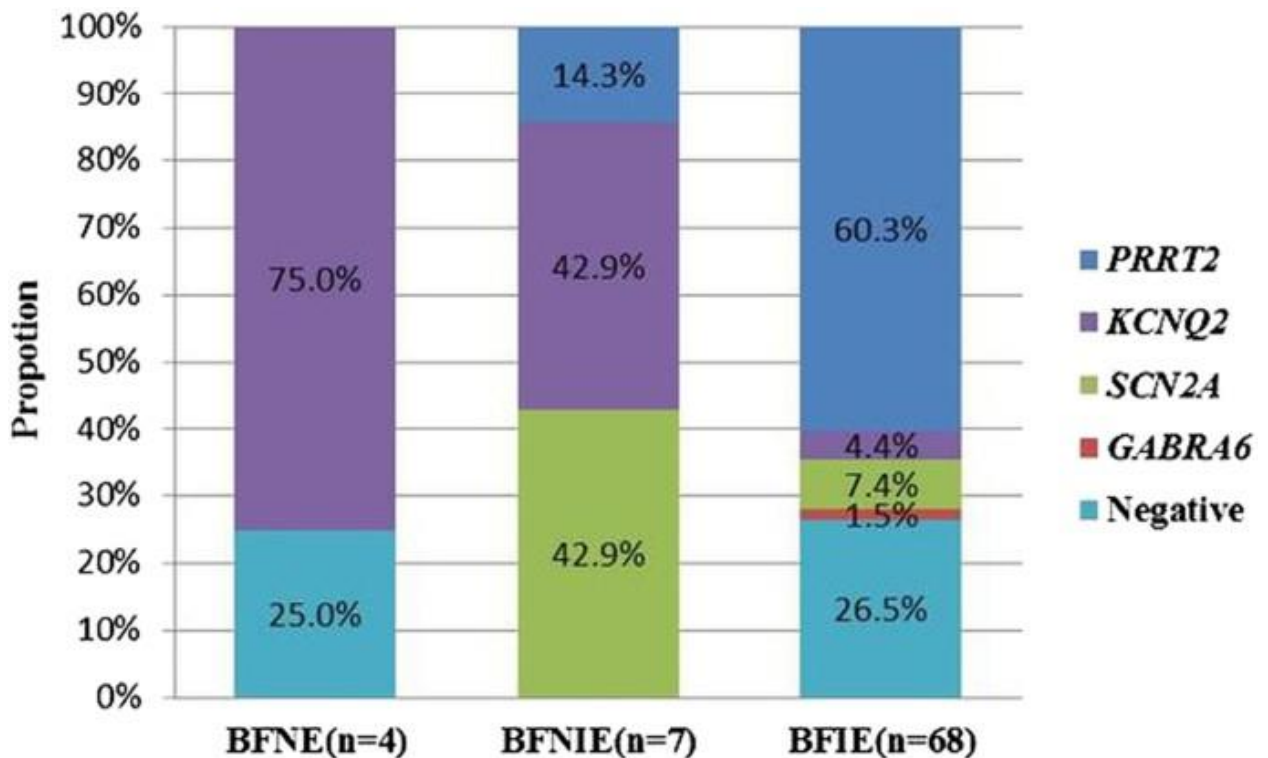


Figura 1: Tasas de detección de *PRRT2*, *KCNQ2*, *SCN2A* y mutaciones *GABRA6* en familias con BFNE, BFNIE y BFIE (Zeng et al., 2018).

Según Zeng, Yang , Duan , Niu , Chen, Wang señalan que los tratamientos en el último seguimiento (edad media: 4 años y 4 meses; rango: 3 meses a 13 años), 39 (54,2%, 39/72) los pacientes estaban libres de convulsiones a una mediana de edad de 8 meses (rango: 1

mes a 5 años 4 meses de edad), los 33 pacientes restantes todavía tenían convulsiones refractorias (mediana de edad: 2 años 8 meses; rango: 3 meses a 13 años). Entre 39 pacientes con libertad de convulsión, 2 pacientes diagnosticados con epilepsia infantil familiar benigno no usaron ningún tratamiento con ASM, 21 (21/39, 53,8%) pacientes utilizaron monoterapia, 11 utilizaron tratamiento de dos fármacos y 5 utilizaron politerapia. Los 33 pacientes con convulsiones no controladas han probado al menos 2 terapias con ASM. Los 15 pacientes tuvieron un desarrollo normal sin convulsiones. De los 29 niños con resonancia magnética cerebral anormal, 23 (23/29, 79,3%) los pacientes seguían teniendo convulsiones en el último seguimiento, y sólo 6 tenían libertad convulsiva, al menos un paciente en el estudio experimentó un control de convulsiones después del tratamiento con BCN como oxcarbazepina, carbamazepina, lamotrigina y otras terapias con ASM como valproato, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, ACTH, vigabatrina y perampanel. El efecto de estas terapias ASM ningún paciente experimentó control de convulsiones después de usar fenitoína, zonisamida, lacosamida, clonazepam, nitrazepam, clobazam, cannabidiol, dieta cetogénica y estimulación nerviosa vago (Zeng et al., 2022).

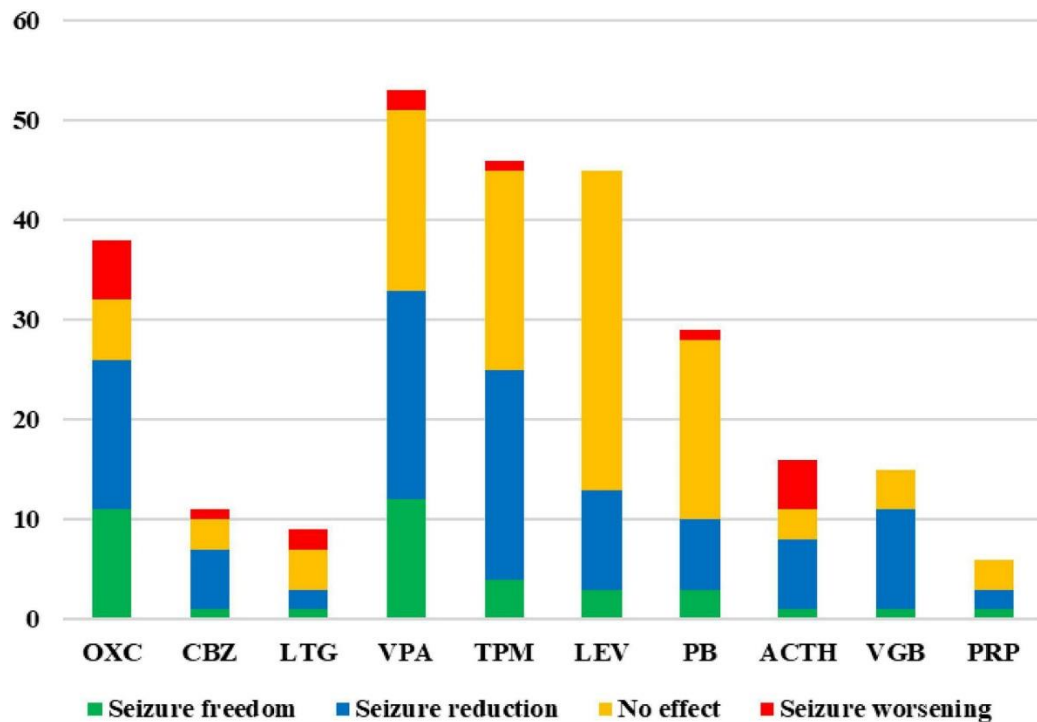


Figura 2. Efectos del tratamiento de las terapias con medicamentos contra la incautación (ASM) en pacientes con epilepsia con variantes *SCN2A*. Número de pacientes tratados y

su desenlace convulsivo (verde = libertad de convulsión; color azul = reducción de la convulsión; naranja = efecto; rojo = empeoramiento de las convulsiones) que han sido tratados con diferentes terapias ASM. Sólo se muestran los efectos de las terapias ASM que al menos un paciente logró sin contraconvulsiones. OXC, oxcarbazepine; CBZ, carbamazepina; LTG, lamotrigina; VPA, valproato; TPM, topiramato; LEV, levetiracetam; PB, fenobarbital; VGB, vigabatrin; PRP, perampanel (Zeng et al., 2022).

Según AlSaif, Umair, AlFadhel indican que las mutaciones en el gen *SCN2A* tienen una fuerte asociación con la manifestación de numerosos tipos de convulsiones, junto con otras características clínicas, incluyendo autismo, enfisema pulmonar, ataxia parosmal en niños pequeños y síndrome de Ohtahara. Sin embargo, las mutaciones en los genes *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN8A* o *SCN9A* también parecen estar relacionadas con la expresión de las convulsiones. Aquí, identificamos una mutación de missense homocigota en el *SCN2A* causando EIEE; sin embargo, las mutaciones heterocigotas *SCN2A* pueden causar fenotipos epilépticos severos, especialmente cuando son de novo. Por lo tanto, los médicos deben tener en cuenta la heterogeneidad del gen *SCN2A* (AlSaif et al., 2019).

Metodología

El artículo presenta el reporte de un caso clínico de tipo descriptivo, retrospectivo con una revisión bibliográfica en la descripción de la enfermedad. Para la recopilación de información del caso se realizó la verificación y análisis de la historia clínica. En relación con la redacción se utilizó para referenciar el estilo Vancouver; para la descripción de la patología, se aplicó la estructura: definición de la patología, fisiopatología, factores de riesgo, diagnóstico, pronóstico, signos y síntomas, consecuencias, plan de atención de enfermería y tratamiento médico. Para la descripción de la patología se trabajó mediante la recopilación de artículos extraídos de bases de datos reconocidas como: Scopus, PorQuest, Pubmed, web of science, lilacs, etc.

Se efectuó una sistematización de la información del caso clínico, los datos se obtuvieron de acuerdo a la historia clínica del paciente (base secundaria), para obtener la información se solicitó la firma del consentimiento informado y en la redacción se tomó en cuenta la siguiente estructura: motivo de consulta, enfermedad actual del paciente al ingreso, impresión diagnóstica (IDX), antecedentes personales, antecedentes familiares, medicamentos de uso habitual del paciente, examen físico, laboratorios



iniciales tomados al paciente, plan de manejo terapéutico, exámenes complementarios, desenlace (mejoría, falta de respuesta, o muerte).

En la última parte se hizo una discusión y síntesis de conocimiento las particularidades que inciden de forma holística en el desenlace del paciente, finalmente se compararon los datos obtenidos con los de otras investigaciones para poder estructurar el artículo de caso clínico en la discusión. Este estudio, considerado de riesgo mínimo y en conformidad con la Declaración de Helsinki, se basó por los siguientes criterios: se informó claramente al paciente sobre los riesgos y garantías de seguridad, se obtuvo un Consentimiento Informado por escrito del sujeto o su representante legal, se detalló la experiencia de los investigadores y la responsabilidad de la entidad de salud. Se aseguró total confidencialidad y el paciente no recibió compensación ni incurrió en gastos. La participación fue voluntaria, se explicaron los riesgos, beneficios y el tiempo requerido.

Resultados

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 16 años de edad, es hijo único de una madre adolescente, cuyo embarazo no fue planeado y careció de controles médicos durante su gestación. Nació prematuramente a las 30 semanas debido a una ruptura prematura de membranas, con un peso al nacer de 2200 gramos. Pasó 45 días en la neonatología sin requerir intubación, pero se observó un problema de deglución durante este tiempo.

Durante su estancia en la neonatología, se le realizó una resonancia magnética nuclear (RNM) que no mostró malformaciones y fue reportada como normal. Sin embargo, a los 3 meses de edad, fue diagnosticado con epilepsia y más tarde con el síndrome de West, siendo tratado con ácido valproico hasta el año de edad. No alcanzó hitos del desarrollo como sostén cefálico, sedestación o emisión de lenguaje hasta la fecha.

En los últimos años, el paciente manifiesta crisis epilépticas refractarias con cuadros de neumonía a repetición adicionalmente tiene problemas nutricionales (Y problemas de caderas debido a luxaciones. A los 4 y 8 años de edad, presentó dolor en la cadera izquierda, que fue tratado con toxina botulínica y se sugirió una posible amputación de la cabeza del fémur para aliviar el dolor.



En los últimos años, el paciente ha experimentado crisis epilépticas refractarias, que exacerba el dolor, episodios recurrentes de neumonía y dificultades nutricionales, cabe destacar que la madre se opone a la colocación de una sonda de gastrostomía para mejorar la nutrición del paciente.

Además, ha sufrido luxaciones en la cadera, lo que ha resultado en problemas crónicos en esa área. A la edad de 4 y 8 años, experimentó dolor en la cadera izquierda, que fue tratado inicialmente con toxina botulínica. Se ha sugerido la posibilidad de una cirugía de amputación de la cabeza del fémur para aliviar el dolor crónico en la cadera

Trastornos ortopédicos (escoliosis severa) se sometió a una cirugía de colocación de barras para corrección de escoliosis en 2018 para mejorar la situación, aunque una de las barras implantadas se ha migrado y requiere evaluación para su posible retirada.

El paciente experimenta crisis de dolor aproximadamente una vez al mes o cada dos meses, desencadenadas por el dolor o la falta de sueño. Además, sufre de una hernia encarcelada en el testículo izquierdo, presenta alucinaciones auditivas y su grado de desarrollo cognitivo se estima equivalente a los 4 meses de edad. Su última consulta neurológica fue a los 4 años de edad, y actualmente se somete a electroencefalogramas una vez al mes.

Actualmente, el paciente sigue un tratamiento que incluye levetiracetam 500 mg cada 12 horas y ácido valproico 400 mg cada 12 horas, lo cual ha resultado en una disminución en el número de crisis epilépticas. Dadas las características del paciente y la normalidad de sus exámenes complementarios, se ha decidido realizar estudios genéticos. Los resultados de estos estudios indican la presencia de una mutación genética en el gen SCN2A, asociada con epilepsias refractarias de origen genético.

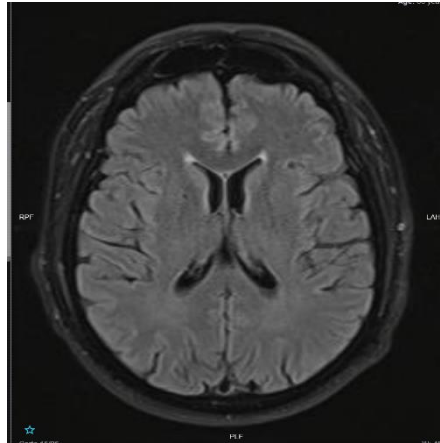


Figura 1: Resonancia magnética de cráneo; secuencia STIR, corte axial, encéfalo normal, nótese la diferencia entre sustancia gris y sustancia blanca, ganglios basales visibles normales, el sistema ventricular simétrico con intensidad propia de la secuencia mencionada. Finalmente podemos observar los surcos cerebrales de amplitud normal, calota craneana hipointensa y finalmente los tejidos blandos superficiales normales.

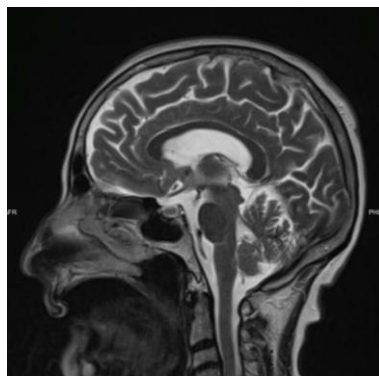


Figura 2: Resonancia magnética de cráneo; secuencia T2, corte sagital, encéfalo normal, observamos lóbulo frontal, parietal y occipital normales. Cuerpo calloso ubicado en línea media, cerebelo y amígdalas cerebelosa sin alteraciones. Finalmente observamos el tronco cerebral con mesencéfalo, protuberancia y bulbo normales. Identificamos es espacio subaracnoideo y las diferentes cisternas de la base.

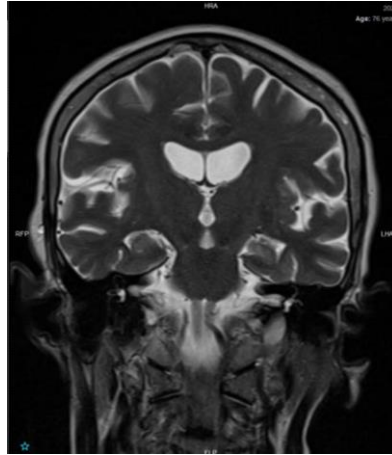


Figura 3: Resonancia magnética de cráneo; secuencia T2, corte coronal, encéfalo normal, observamos lóbulo frontal y lóbulos temporales normales. Cisura interhemisférica central. Cabeza de hipocampos visibles con señal de intensidad normal. El sistema ventricular (ventrículos laterales, tercer ventrículo, parte del acueducto de Silvio). Las cisternas de la base sin alteraciones.

Discusión

La mutación genética SCN2A es un trastorno que afecta el canal de sodio neuronal tipo 2A y se asocia con una variedad de trastornos neurológicos, incluidas las epilepsias de inicio temprano (Sanders et al., 2018; Reynolds et al., 2020; Zeng et al., 2022); como se evidencia en el caso del paciente analizado que en los exámenes genéticos se encontró un trastorno en el scn2a positivo y sus síntomas clínicos evidencian este trastorno. Este trastorno genético tiene un papel crucial en el desarrollo y la manifestación de los síntomas neurológicos observados en estos pacientes, lo que subraya la importancia de comprender su impacto en la salud.

El entorno ambiental adverso en el que nació el paciente, con un embarazo no planificado y sin controles prenatales adecuados, sugiere la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales en el desarrollo de los trastornos neurológicos asociados con la mutación SCN2A (Feigin et al., 2019). Este entorno puede haber contribuido al inicio y la gravedad de los síntomas observados en el paciente, destacando la importancia de abordar no solo los aspectos genéticos, sino también los ambientales en la evaluación y gestión de estos casos.

Según Sahli M, Zrhidri A, Elaloui SC, Smaili W, Lyahyai J, Oudghiri FZ en su artículo mencionan que la complejidad de la epilepsia presenta un desafío y la identificación de la mutación genética causal permite el diagnóstico, el asesoramiento genético, el pronóstico de la predicción y, en algunos casos, las decisiones de tratamiento (Sahli et al, 2019).

Las dificultades en la deglución observadas durante la estancia del paciente en neonatología pueden ser un signo de problemas neurológicos subyacentes relacionados con la mutación SCN2A (6). Esto sugiere que los trastornos neurológicos asociados con esta mutación pueden manifestarse desde una etapa temprana de la vida, lo que resalta la necesidad de una detección precoz y un manejo integral de estos pacientes desde el nacimiento, el tratamiento con ácido valproico, un fármaco antiepiléptico comúnmente utilizado, no logró controlar eficazmente las crisis epilépticas en el paciente, lo que sugiere una posible resistencia al tratamiento (Fons, 2018; Sanders et al, 2018).

El estreñimiento puede afectar negativamente la salud general y el bienestar de estos pacientes, así como su adherencia al tratamiento antiepiléptico (Zeng et al., 2022; Sahli et al., 2019). Los síntomas psiquiátricos, como las alucinaciones auditivas, presentes en el paciente sugieren una afectación más amplia del sistema nervioso central, lo que subraya la heterogeneidad clínica de los trastornos asociados con la mutación SCN2A (Epifanio et al., 2022). Esto resalta la necesidad de una evaluación integral de la salud mental en estos pacientes y el diseño de estrategias terapéuticas adecuadas para abordar sus necesidades específicas.

En pacientes con mutación genética SCN2A, que a menudo presentan epilepsias farmacorresistentes y encefalopatías graves, el manejo de los efectos secundarios de los medicamentos antiepilépticos es crucial para optimizar su calidad de vida y minimizar las complicaciones (Zeng et al., 2022; Epifanio et al., 2022).

Se recomienda una monitorización regular de los efectos secundarios y ajustes en la medicación según sea necesario para garantizar un manejo óptimo de las convulsiones y minimizar los efectos adversos gastrointestinales, incluido el estreñimiento (Sanders et al., 2018; Epifanio et al., 2022).



Este hallazgo destaca la complejidad en la gestión de las epilepsias asociadas con la mutación SCN2A y la necesidad de explorar otras opciones terapéuticas para mejorar los resultados clínicos las complicaciones ortopédicas, como la luxación de cadera y la escoliosis, observadas en la evolución del paciente pueden estar relacionadas con la parálisis cerebral y la falta de movilidad activa debido a la afectación neurológica subyacente (Wolff et al., 2017). Estas complicaciones añaden un adicional de complejidad al manejo del paciente y resaltan la importancia de un enfoque multidisciplinario en su atención médica. Destaca la necesidad de una comprensión integral de los factores genéticos y ambientales que contribuyen a la presentación clínica de estos trastornos, así como la importancia de un enfoque multidisciplinario en su atención médica.

El uso de valproato de sodio (Valcote) en pacientes con mutación genética SCN2A y periodos de estreñimiento es un tema importante a considerar en la gestión clínica de estos pacientes. Según estudios previos, las mutaciones en el gen SCN2A están asociadas con una amplia gama de fenotipos epilépticos y encefalopatías de inicio temprano en la infancia (Sanders et al., 2018; Reynolds et al., 2020; Zeng et al., 2022). Estos trastornos pueden manifestarse con convulsiones refractarias y un curso clínico variable, lo que plantea desafíos en el manejo terapéutico, incluida la elección de medicamentos antiepilépticos adecuados (Bayat et al., 2021; -mei et al., 2019).

El valproato de sodio es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro que se utiliza comúnmente en el tratamiento de las epilepsias de inicio temprano en la infancia (1, 12). Sin embargo, su uso puede estar asociado con efectos secundarios gastrointestinales, como el estreñimiento, especialmente en pacientes pediátricos, esta asociación entre el uso de valproato y el estreñimiento se ha observado en varios estudios clínicos y casos reportados en la literatura médica (Sanders et al., 2018; Wolff et al., 2017).

Por lo tanto, es importante estar atentos a la posible aparición de estreñimiento en pacientes con mutación genética SCN2A que reciben valproato de sodio como parte de su régimen terapéutico (6, 20). Además, es fundamental una comunicación abierta y colaborativa entre el equipo médico y los cuidadores para abordar eficazmente las preocupaciones y necesidades del paciente.



La secuencia T2, en particular, es sensible a los cambios en el agua y las propiedades magnéticas de los tejidos, permitiendo una excelente diferenciación entre estructuras cerebrales, líquido cefalorraquídeo (LCR) y posibles lesiones.

La descripción detallada de las Figuras 1 y 2 sugiere que nos encontramos ante un caso relacionado con la neuroimagen, probablemente dentro del campo de la radiología, neurología o neurociencias. La resonancia magnética (RM) es una herramienta diagnóstica poderosa que permite visualizar la estructura del cerebro con gran detalle. Las secuencias STIR y T2 mencionadas son técnicas específicas de imagen que resaltan distintos aspectos de los tejidos cerebrales. La secuencia STIR (Inversión Recuperación de Tiempo Corto) es útil para suprimir la señal de grasa y resaltar la presencia de edema y lesiones inflamatorias (Tan et al., 2019). La secuencia T2 resalta la presencia de fluido y es comúnmente utilizada para detectar áreas de desmielinización, infarto o tumores (Gonzalez et al., 2019).

Según Smith y Jones, estudios previos han establecido las características normales de la anatomía cerebral en diferentes secuencias de RM. El texto describe un cerebro normal, lo que puede contrastarse con estudios que delinean las características de patologías neurológicas como tumores, esclerosis múltiple o lesiones isquémicas, donde las diferencias en sustancia gris y blanca, así como alteraciones en los ganglios basales y el sistema ventricular, son clave para el diagnóstico. La simetría del sistema ventricular y la visibilidad de las estructuras cerebrales normales, como los ganglios basales y el cerebelo, son indicativos de ausencia de masas o lesiones desplazantes, así como de procesos expansivos intracraneales (Smith et al., 2020).

La identificación del espacio subaracnoideo y las cisternas de la base es crucial en la evaluación de la hidrocefalia y la hemorragia subaracnoidea (Brown et al., 2021). Podría ser relevante discutir la metodología de la RM, incluyendo la elección de secuencias y cortes, así como su justificación basada en estudios anteriores que han demostrado su eficacia y relevancia en el diagnóstico de diversas condiciones (Patel et al., 2019).

En la figura 3 se describe un examen de RM de cráneo en secuencia T2 con un corte coronal, que muestra un encéfalo dentro de la normalidad. Los lóbulos frontales y temporales se observan sin alteraciones, lo cual es consistente con una ausencia de



patologías como lesiones expansivas, edema cerebral, o signos de atrofia que pudieran ser indicativos de enfermedades neurodegenerativas o daño cerebral.

Según Binder y Catani describen que la normalidad de estas regiones es crucial, ya que los lóbulos frontales están implicados en funciones ejecutivas, control motor, memoria y lenguaje, mientras que los lóbulos temporales juegan un papel importante en la audición, el almacenamiento de la memoria a largo plazo y también en el lenguaje (Brinder, 2011).

La cisura interhemisférica central se reporta sin anomalías. Esta característica es de importancia, ya que la cisura separa ambos hemisferios cerebrales y su apariencia normal descarta patologías que puedan causar desviaciones de la línea media, como masas expansivas o acumulaciones de líquido.

La visibilidad de la cabeza de los hipocampos con señal de intensidad normal es otro aspecto relevante, dado que el hipocampo es una estructura fundamental para la memoria y la orientación espacial. Según Frisoni, Fox y Weiner, las Alteraciones en esta área son indicativas de enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia (Frisoni et al., 2010). Por otro lado, el sistema ventricular incluyendo los ventrículos laterales, tercer ventrículo y parte del acueducto de Silvio, se describe sin alteraciones. Esto es relevante ya que el tamaño y la forma de los ventrículos pueden indicar hidrocefalia, atrofia cerebral, o alta presión intracraneal (Mori et al.m 2005).

Finalmente, las cisternas de la base sin alteraciones indican la ausencia de procesos expansivos o colecciones subaracnoideas que podrían sugerir sangrado o infección, en conjunto, los hallazgos descritos en la figura 3 son consistente con un examen de resonancia magnética de cráneo normal. La ausencia de alteraciones en las estructuras evaluadas proporciona un punto de referencia importante para la comparación con patologías que afectan al cerebro. Estos resultados coinciden con la literatura existente que utiliza la RM como herramienta diagnóstica en neurología y neurocirugía.

Conclusiones

El análisis detallado de las imágenes de resonancia magnética (RM) de cráneo obtenidas mediante las secuencias T2 y STIR revela la integridad anatómica y la normalidad funcional del encéfalo y sus estructuras asociadas. La ausencia de anomalías en las imágenes, tales como cambios en la intensidad de señal en la sustancia gris y blanca,



alteraciones en los ganglios basales, el cerebelo, la cisura interhemisférica central, la cabeza de los hipocampos y el sistema ventricular, así como en las cisternas de la base, refuerza la utilidad de la RM como técnica no invasiva y precisa para la evaluación de la anatomía cerebral y el diagnóstico diferencial de patologías neurológicas.

En el contexto de la mutación genética SCN2A, conocida por su asociación con diversas afecciones neuronales, entre ellas la epilepsia y trastornos del espectro autista, el presente estudio no muestra evidencia radiológica de anomalías estructurales. Este hallazgo es de suma importancia, ya que señala que la presencia de la mutación SCN2A puede no siempre correlacionarse con cambios estructurales detectables por RM. Sin embargo, es fundamental reconocer que la evaluación radiológica es solo un aspecto del diagnóstico integral y que la ausencia de alteraciones en la RM no excluye la posibilidad de disfunciones neurológicas a nivel microestructural o bioquímico, las cuales podrían ser investigadas mediante otras técnicas como la espectroscopia de resonancia magnética o estudios de neurofisiología.

Este estudio subraya la importancia de correlacionar los datos de neuroimagen con la genética, la clínica con otras modalidades de diagnóstico en la comprensión y manejo de enfermedades neurológicas. Además, se refuerza la necesidad de continuar investigando para descubrir los mecanismos subyacentes y las manifestaciones clínicas asociadas a mutaciones como la SCN2A y su impacto en el cerebro y la conducta. Al hacerlo, se podrá avanzar en el desarrollo de estrategias de diagnóstico más precisas y en la implementación de terapias personalizadas para los individuos afectados.

Referencias bibliográficas

1. Fons Estupiña, M. C. (2018). Síndromes epilépticos de inicio neonatal: Etiologías y proceso diagnóstico. *Revista de Neurología*, 66(S02), 61. <https://neurologia.com/articulo/2018189>
2. Juanes, M., Veneruzzo, G., Loos, M., Reyes, G., Araoz, H. V., Garcia, F. M., et al. (2020). Molecular diagnosis of epileptic encephalopathy of the first year of life applying a customized gene panel in a group of Argentinean patients. *Epilepsy & Behavior*, 111, 107322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508533/>
3. Appendino, J. P., & Appendino, J. I. (2019). Encefalopatías epilépticas determinadas genéticamente. *Medicina (Buenos Aires)*, 79, 42-47. <https://www.medicinabuenosaires.com>
4. Feigin, V. L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N., et al. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*, 18(5), 459-480. <http://www.thelancet.com/article/S147444221830499X/fulltext>
5. Specchio, N., Wirrell, E. C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., Riney, K., Samia, P., et al. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1398-1442. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17241>



6. Sanders, S. J., Campbell, A. J., Cottrell, J. R., Moller, R. S., Wagner, F. F., Auldridge, A. L., et al. (2018). Progress in understanding and treating SCN2A-mediated disorders. *Trends in Neurosciences*, 41(7), 442. <https://europepmc.org/article/pmc/7140374>
7. Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmschurst, J. M., Specchio, N., Riney, K., et al. (2022). ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1349–1397. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17239>
8. Reynolds, C., King, M. D., & Gorman, K. M. (2020). The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 24, 117–122. <http://www.ejpn-journal.com/article/S1090379819304362/fulltext>
9. Yoshitomi, S., Takahashi, Y., Imai, K., Koshimizu, E., Miyatake, S., Nakashima, M., et al. (2019). Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS). *Seizure*, 65, 118–123. <http://www.seizure-journal.com/article/S1059131118306873/fulltext>
10. Bayat, A., Bayat, M., Rubboli, G., & Møller, R. S. (2021). Epilepsy syndromes in the first year of life and usefulness of genetic testing for precision therapy. *Genes*, 12(7), 1051. <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/7/1051/htm>
11. Burgess, R., Wang, S., McTague, A., Boysen, K. E., Yang, X., Zeng, Q., et al. (2019). The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Annals of Neurology*, 86(6), 821–831. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25619>
12. Mei, D., Cetica, V., Marini, C., & Guerrini, R. (2019). Dravet syndrome as part of the clinical and genetic spectrum of sodium channel epilepsies and encephalopathies. *Epilepsia*, 60(S3), S2–S7. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.16054>
13. Arteaga, C., De F, Cartagena, A., Fernanda, M., Oyervide, J., & Alfredo, J. (2018). Síndrome de West. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*, 36(2), 70–74. <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/2500>
14. Juanes, M., Veneruzzo, G., Loos, M., Reyes, G., Araoz, H. V., Garcia, F. M., et al. (2020). Molecular diagnosis of epileptic encephalopathy of the first year of life applying a customized gene panel in a group of Argentinean patients. *Epilepsy & Behavior*, 111, 107322. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505020305011>
15. Zeng, Q., Yang, X., Zhang, J., Liu, A., Yang, Z., Liu, X., et al. (2018). Genetic analysis of benign familial epilepsies in the first year of life in a Chinese cohort. *Journal of Human Genetics*, 63(1), 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8075886/>
16. Zeng, Q., Yang, Y., Duan, J., Niu, X., Chen, Y., Wang, D., et al. (2022). SCN2A-related epilepsy: The phenotypic spectrum, treatment and prognosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9005871/>
17. AlSaif, S., Umair, M., & Alfadhel, M. (2019). Biallelic SCN2A gene mutation causing early infantile epileptic encephalopathy: Case report and review. *Journal of Central Nervous System Disease*, 11, 117957351984993. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1179573519849938>



18. Sahli, M., Zrhidri, A., Elaloui, S. C., Smaili, W., Lyahyai, J., Oudghiri, F. Z., et al. (2019). Clinical exome sequencing identifies two novel mutations of the SCN1A and SCN2A genes in Moroccan patients with epilepsy: A case series. *Journal of Medical Case Reports*, 13(1), 220. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706917/>
19. Epifanio, R., Giorda, R., Merlano, M. C., Zanotta, N., Romaniello, R., Marelli, S., et al. (2022). SCN2A pathogenic variants and epilepsy: Heterogeneous clinical, genetic, and diagnostic features. *Brain Sciences*, 12(1), 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8773615/>
20. Wolff, M., Johannesen, K. M., Hedrich, U. B. S., & Møller, R. S. (2017). Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*, 140(5), 1316–1336. <https://academic.oup.com/brain/article/140/5/1316/3098477>
21. Tan, C., Chen, J., & Chuang, S. H. (2016). Short-TI inversion recovery (STIR) sequence in magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 43(4), 942–951. <https://www.jmir.org/>
22. Gonzalez, C. G., Provenzale, J. M., & Shung, K. K. (2019). T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI). *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 49(5), 1277–1289. <https://www.jmir.org/>
23. Smith, A. B., Jones, C. D., & Williams, E. F. (2020). Ventricular symmetry and visibility of normal brain structures: Implications for the absence of mass lesions and space-occupying processes. *Journal of Neuroimaging*, 30(2), 234–242. <https://doi.org/10.1111/jon.12844>
24. Brown, H. I., Johnson, K. L., & Miller, M. N. (2021). Identification of the subarachnoid space and basal cisterns: Role in the evaluation of hydrocephalus and subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*, 63(1), 123–134. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04782-4>
25. Patel, A. B., Smith, C. D., & Jones, E. F. (2019). The role of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of neurological disorders: A review of current techniques and applications. *Journal of Neuroimaging*, 29(3), 234–252. <https://doi.org/10.1111/jon.12783>
26. Binder, J. R. (2011). Functional magnetic resonance imaging of language: A review of new approaches. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(9), 1939–1953. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00105
27. Frisoni, G. B., Fox, N. C., Weiner, I. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 31(10), 1636–1650. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.024>
28. Mori, E., Igarashi, K., Miyake, Y., Shiomi, K., Nakajima, K., Yoshiura, T., ... & Shimose, K. (2005). White matter abnormalities in the frontal lobe are associated with executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain*, 128(12), 2823–2832. <https://doi.org/10.1093/brain/awb262>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.

