

# Malformación cerebral en dos niños inmigrantes

J.M. Lloreda García, M. Artero Castro<sup>1</sup>, F. Rodríguez Sánchez

Servicio de Pediatría. <sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario «Santa María del Rosell». Cartagena (Murcia)

## Resumen

La esquisencefalia es un infrecuente trastorno de la migración neuronal, caracterizado por presentar una hendidura profunda cerebral, unilateral o bilateral, desde la piamadre hasta la superficie del ventrículo, recubierta de sustancia gris. Hay dos tipos: el tipo I, de labios cerrados, y el tipo II, más infrecuente, de labios abiertos. Suele cursar de forma asintomática en el neonato, y la clínica aparece en el segundo trimestre de la vida, con alteraciones en el perímetro craneal, espasmos infantiles, epilepsia parcial rebelde, monoparesia espástica, retraso mental con espasticidad, etc. Describimos los casos de dos pacientes inmigrantes diagnosticados de parálisis cerebral en sus países de origen, en los que se diagnosticaron los dos tipos de esquisencefalia al ser remitidos a nuestro centro. También pretendemos subrayar la rareza del tipo II.

## Palabras clave

Convulsiones, epilepsia, esquisencefalia, malformación cerebral, parálisis cerebral, pediatría

## Abstract

*Title:* Cerebral malformation in two immigrant children

Schizencephaly is a rare neuronal migration disorder characterized by unilateral or bilateral clefts that extend from the pial surface to the ependymal surface, with borders covered by gray matter. There are two types, type I (fused clefts) and type II (cleft walls separated). Asymptomatic during the neonatal period, the clinical features appear during the second trimester of life, with seizures, hemiparesis, and developmental deficits. We describe two cases of immigrant children who had been diagnosed as having cerebral palsy in their countries of origin, but were diagnosed with the two types of schizencephaly when referred to our hospital.

## Keywords

Seizures, epilepsy, schizencephaly, cerebral malformation, cerebral palsy, pediatrics

## Introducción

Descrito inicialmente por Yakolev y Wardsworth en 1946, este síndrome malformativo se caracteriza por presentar una hendidura profunda cerebral, unilateral o bilateral, casi siempre en el área silviana, desde la piamadre hasta la superficie del ventrículo, recubierta de sustancia gris. Hay dos formas: la de tipo I, de labios cerrados, y la de tipo II, más infrecuente, de labios abiertos. Se han descrito anomalías asociadas, como polimicrogiria y heterotopias subependimarias, entre otras. Se argumentan distintas vías patogénicas. Existe una forma familiar autosómica recesiva, y otras por mutación *de novo* del gen *EMX2*, asociada a otros síndromes cerebrales y a ictus isquémico hemorrágico durante el periodo embrionario. Su expresión clínica no es uniforme, y depende de la localización de la hendidura y de la extensión de la displasia. Suele cursar de forma asintomática en el neonato, y la clínica aparece en el segundo trimestre, con alteraciones en el perímetro craneal, síndrome de West, epilepsia parcial rebelde, monoparesia espástica, retraso mental con espasticidad, etc.

Nuestro primer paciente presenta esquisencefalia tipo I, asociada a retraso psicomotor. Nuestro segundo paciente presenta esquisencefalia tipo II, de localización frontal bilateral

con parálisis cerebral infantil secundaria, sin manifestación epiléptica. Destacamos la infrecuencia de este síndrome, así como las particularidades de los hallazgos clínicos y de neuroimagen de estos casos en niños procedentes de Latinoamérica, donde recientemente se han publicado series importantes sobre esta patología en la infancia<sup>1</sup>.

## Caso clínico 1

Lactante de 10 meses de edad, natural de Bolivia, remitido por su pediatra de zona por presentar retraso psicomotor y criptorquidia. Padres sanos, sin consanguinidad. Embarazo no controlado; parto por cesárea urgente por gestosis materna; pretérmino de 34 semanas de gestación, con un peso de 1.250 g. Sonrisa social a los 2 meses. Sostén cefálico a los 6-7 meses. Actualmente no presenta sedestación, no manipula objetos, y tiene un peso de 7,7 kg (<p3), una talla de 67 cm (p3) y un perímetro craneal de 42 cm (<p3). Persisten reflejos arcaicos. Hipotonía axial grave. Aspecto de microcefalia y bradipsiquia. Reflejos osteotendinosos con polirrespuesta. Criptorquidia bilateral. Mancha café con leche de 0,5 × 0,5 cm en la pierna izquierda. Hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, enzimas musculares y ecografía abdominal normales. Serologías

para rubéola y toxoplasma IgG positivas; VHC, VHB, lúes y citomegalovirus (CMV) negativas. La madre refiere haber padecido varicela en el primer trimestre del embarazo. Cariotipo 46 XY. La resonancia magnética (RM) cerebral revela dos hendiduras bilaterales y simétricas, que se extienden desde el margen ventricular hasta la superficie cortical frontal, tapizadas por sustancia gris, estando unidos sus bordes. Ausencia de *septum pellucidum*. Agenesia del cuerpo calloso. Áreas de paquigiria en ambos lóbulos frontales, sugerentes de esquisencefalia tipo I.

## Caso clínico 2

Niño de 3,5 años de edad, natural de Ecuador, diagnosticado de parálisis cerebral infantil en su país de origen. Tras 2 meses de estancia en España, se remite al especialista para su valoración. Padres jóvenes, no consanguíneos. Embarazo no controlado en Ecuador; parto eutócico vaginal, a término. Peso del recién nacido de 4 kg. Apgar no registrado. No se realizó un cribado metabólico. No presenta sedestación ni marcha. No se constatan crisis convulsivas. El peso actual es de 10,4 kg, la talla de 90 cm y el perímetro craneal de 46 cm (<p3). Desconexión del medio, hipopsiquismo manifiesto. Máculas de color pardusco en la región dorsolumbar. Hipotrofia muscular con espasticidad de miembros, entrecruzamiento de miembros inferiores en tijera y manos en hiperflexión. Frente amplia, con microcefalia, orejas de implantación baja, paladar ojival, sin sostén cefálico, hiperreflexia osteotendinosa, estrabismo divergente del ojo derecho. Sospecha de displasia de caderas bilateral. Hemograma y bioquímica normales, salvo ferropenia. Cribado tiroideo normal. Serología para VHB, VHC, VIH, toxoplasma, rubéola, lúes y CMV negativa. Cariotipo 46 XY. En el electroencefalograma se observa un enlentecimiento generalizado, sin elementos paroxísticos. La RM cerebral revela dos hendiduras amplias frontales, que se extienden desde los márgenes ventriculares hasta la superficie cortical, con ausencia de tabique ventricular. Áreas de paquigiria frontal bilaterales, sugerente de esquisencefalia tipo II.

## Discusión

La esquisencefalia es una rara alteración de la migración neuronal, caracterizada por una hendidura cerebral, recubierta por sustancia gris, que se extiende desde el ventrículo cerebral a la superficie del hemisferio. La mayoría de los neuroblastos migran entre la semana 8 y la 16, desde la matriz germinal a la superficie. La hendidura puede ser unilateral o bilateral, con bordes o labios cerrados (esquisencefalia tipo I) o labios abiertos (tipo II). La clínica y la presentación son variables, con convulsiones, hemiparesia y retraso mental<sup>1,2</sup>.

Existen distintas teorías etiopatogénicas<sup>3</sup>, aunque una de las más aceptadas es la destrucción temprana y focal de la matriz germinal cuando aún no se han formado los hemisferios. El fallo en la migración normal de los neuroblastos estaría acorde con la presencia de sustancia gris en las malformacio-

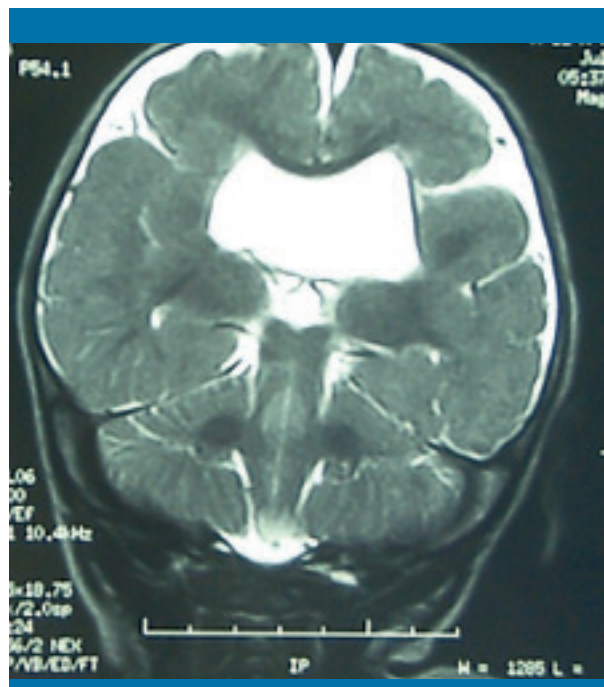


Figura 1. Caso 1: esquisencefalia tipo I

nes asociadas. Se ha relacionado con múltiples etiologías, incluidos los factores genéticos (gen *EMX2*)<sup>4</sup>, tóxicos, metabólicos, vasculares (lesión en el territorio de la arteria cerebral media)<sup>5</sup> o infecciosos (CMV). También se han descrito casos familiares y asociados a esclerosis tuberosa<sup>6</sup>. La asociación con las alteraciones del gen *EMX2*, si existe, se da en un reducido número de casos; por tanto, la etiopatogenia permanece sin aclarar<sup>7</sup>.

La frecuencia de la esquisencefalia es desconocida<sup>3</sup>, aunque se considera que está infradiagnosticada. La esquisencefalia tipo II no es tan frecuente, con menos de un centenar de casos publicados. Es más habitual en el sexo masculino, y aunque suele ser esporádica, existe una forma familiar.

La gravedad de los síntomas depende de la cantidad de corteza cerebral afectada<sup>8</sup>. La clínica suele incluir convulsiones, hemiparesia, retraso psicomotor, ceguera y retraso mental. Los pacientes con esquisencefalia tipo II, de labios abiertos, tienen una mortalidad más temprana que el resto, especialmente por fallo de crecimiento, problemas respiratorios e infecciones crónicas. Los del tipo I pueden presentar la clínica de forma más tardía y pueden llegar a la edad adulta.

La hendidura está cubierta, totalmente o en gran parte, por materia gris, y se extiende desde la superficie pial hasta la superficie endimaria del ventrículo lateral. Aunque son más frecuentes en las regiones silvianas, pueden aparecer en cualquier localización, de forma unilateral o bilateral, simétrica o asimétrica. Los pacientes con esquisencefalia tipo II pueden presentar hidrocefalia<sup>9</sup>.

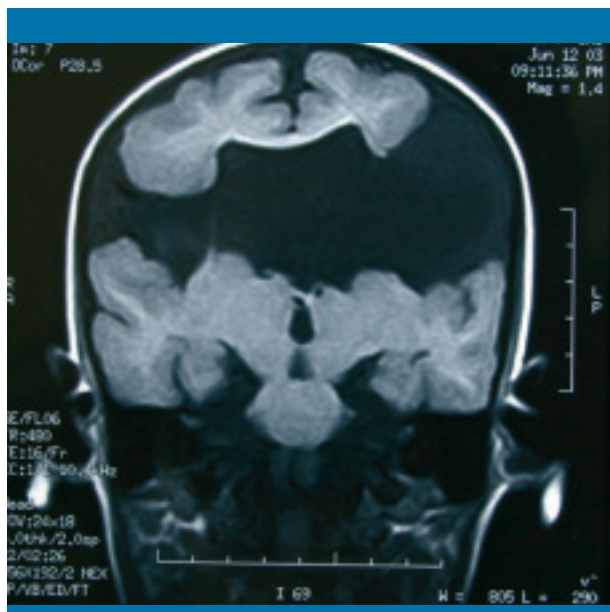


Figura 2. Caso 2: esquisencefalia tipo II

Puede asociar heterotopia de la sustancia gris, polimicrogiria, agenesia del cuerpo calloso y quistes aracnoideos<sup>10</sup>. El *septum pellucidum* está ausente en el 80% de los casos. También se ha descrito hipoplasia del nervio óptico.

La clínica es muy variable. Las hendiduras cerradas unilaterales pueden ser asintomáticas o asociar hemiparesia y convulsiones. Las hendiduras bilaterales se asocian a graves déficit mentales y motores, incluida la cuadriparesia espástica, así como a un peor desarrollo del lenguaje<sup>8</sup>. Hasta en un tercio de los pacientes se asocian frecuentemente convulsiones intratables, y son de tipo tónico-clónicas, parciales motoras y sensoriales. También se han descrito espasmos infantiles. No existe relación entre el tipo de esquisencefalia y los tipos de crisis.

La prueba complementaria de elección es la RM, ya que diferencia mejor la sustancia gris de la blanca<sup>10</sup>. Los hallazgos consisten en una hendidura que afecta a todo el grosor del hemisferio cerebral, tapizada de sustancia gris, que se extiende desde la corteza al ventrículo. La existencia de sustancia gris en la hendidura diferencia esta entidad de la porencefalia. Además, pueden apreciarse heterotopias, microgiria, etc.<sup>11</sup>. La tomografía computarizada puede ser poco útil en los casos de esquisencefalia tipo I. La ultrasonografía puede ser útil en recién nacidos con muy alta sospecha<sup>12,13</sup>, encontrándose una línea hiperecoica desde la zona parasilviana al ventrículo lateral. El tipo II puede distinguirse como una cavidad anecoica en la superficie cortical, y la unión con el ventrículo como un divertículo ventricular<sup>14</sup>.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la holoprosencefalia, la hidranencefalia, la porencefalia y los quistes subaracnoideos.



Figura 3. Caso 2: esquisencefalia tipo II

El tratamiento está enfocado a controlar los síntomas. Algunos pacientes con convulsiones intratables pueden beneficiarse de la cirugía del lóbulo temporal o la resección del tejido de la hendidura<sup>15</sup>. En los casos de hidrocefalia se requieren sistemas de drenaje.

Destacamos la infrecuencia de este cuadro, especialmente el tipo II, así como el aumento en la frecuencia de niños con problemas neurológicos derivados de la inmigración, sin datos claros del periodo perinatal y con diagnósticos no completados en su lugar de origen. ■

## Bibliografía

- Mejía L, Gómez JC, Carrizosa J, Cornejo JW. Caracterización fenotípica de 35 niños colombianos con el diagnóstico inmunológico de esquisencefalia. *Rev Neurol.* 2008; 47: 71-76.
- Granata T, Freri E, Caccia C, Setola V, Taroni F, Battaglia G. Schizencephaly: clinical spectrum, epilepsy and pathogenesis. *J Chil Neurol.* 2005; 20(4): 313-318.
- Curry CJ, Lamer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A.* 2005; 137(2): 181-189.
- Tietjen I, Bodell A, Apse K, Mendoza AM, Chang BS, Shaw GM, et al. Comprehensive EMX2 genotyping of a large schizencephaly case series. *Am J Med Genet A.* 2007; 143(12): 1.313-1.316.
- Fernández-Bouzas A, Harmony T, Santiago-Rodríguez E, Ricardo-Garcell J, Fernández T, Ávila-Acosta D. Schizencephaly with occlusion or absence of middle cerebral artery. *Neuroradiology.* 2006; 48(3): 171-175.
- Huntsman RJ, Sinclair DB, Richer LP. Tuberous sclerosis with open lippled schizencephaly. *Pediatr Neurol.* 2006; 34(3): 231-234.

7. Tietjen I, Erdogan F, Currier S, Apse K, Chang BS, Hill RS, et al. EMX2 independent familial schizencephaly: clinical and genetic analyses. *Am J Med Genet A*. 2005; 135(2): 166-170.
8. Pardhan M, Malla KK, Chowdhary SR, Baral MR. Case of schizencephaly: a case report. *Kathmandu Univ Med J*. 2004; 2(3): 234-237.
9. Lopes CF, Cendes F, Piovesana AM, et al. Epileptic features of patients with unilateral and bilateral schizencephaly. *J Child Neurol*. 2006; 21(9): 757-760.
10. Kopyta I, Jamroz E, Marszal E, Kluczevska E. Schizencephaly: clinical and radiological presentation of pediatric patients. *Wiad Lek*. 2006; 59(7-8): 471-476.
11. Leel-Ossy L, Szcucs I, Almasi K. A case of schizencephaly with polymicrogyria. *Ideggyogy Sz*. 2007; 60(1-2): 56-60.
12. Oh KY, Kennedy AM, Frias AE Jr, Byrne JI. Fetal schizencephaly: pre and postnatal imaging with a review of the clinical manifestations. *Radiographics*. 2005; 25(3): 647-657.
13. Inoue R, Isono M, Kamida T, Izumi T, Kobayashi H. A case of schizencephaly with subdural fluid collection in a neonate. *Childs Nerv Syst*. 2002; 18(6-7): 348-350.
14. Araujo Junior E, Leite AP, Pires CR, Guimaraes Filho HA, Zanforlin Filho SM, Machado Nardoza LM, et al. Postnatal evaluation of schizencephaly by transfontanellar three dimensional sonography. *J Clin Ultrasound*. 2007; 35(6): 351.
15. Casino GD, Buchhalter JR, Sirven JI, So EL, Dratzkowski JF, Zimmerman RS, et al. Peri-ictal SPECT and surgical treatment for intractable epilepsy related to schizencephaly. *Neurology*. 2004; 63(12): 2.426-2.428.