

Lisencefalia tipo I con microdelección 17p13.3: síndrome de Miller-Dieker

O. López Suárez¹, C. Curros Novo¹, A. Ansede López², F. Claro González³, E. Rodrigo Sáez¹, M. Castro-Gago¹

¹Departamento de Pediatría. Servicios de Lactantes y de Neuropediatría. ²Sección de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela (La Coruña). ³Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Resumen

El síndrome de Miller-Dieker es una entidad que se caracteriza por una lisencefalia tipo I, microcefalia, frente prominente, estrechamiento craneal bitemporal, nariz estrecha con narinas antevertidas, labio superior prominente y micrognatia, ocasionada por mutaciones en el cromosoma 17p13, y que se manifiesta con retraso psicomotor severo, epilepsia de difícil control y trastornos de la alimentación.

Presentamos el caso de una niña de 7,5 meses, con retraso psicomotor, epilepsia de difícil control, perímetro craneal en el límite bajo de la normalidad, frente prominente y micrognatia, en la que se comprobó una lisencefalia tipo I mediante resonancia magnética y la delección del gen *LIS1* mediante hibridación *in situ* (FISH).

El síndrome de Miller-Dieker debe sospecharse ante un paciente con lisencefalia tipo I, los rasgos fenotípicos descritos y convulsiones de difícil control. El estudio genético mediante FISH resulta útil tanto para el diagnóstico definitivo como para el consejo genético.

Palabras clave

Epilepsia, lisencefalia, *LIS1*, microcefalia, síndrome de Miller-Dieker

Introducción

El síndrome de Miller-Dieker es una entidad que se caracteriza por presentar una lisencefalia tipo I combinada con una serie de rasgos característicos, como microcefalia, frente estrecha y prominente, estrechamiento craneal bitemporal, nariz pequeña con narinas antevertidas, labio superior prominente con bermellón estrecho y micrognatia, así como malformaciones cardiacas y, en algunos casos, onfalocelo¹⁻⁴. La clínica consiste en un retraso psicomotor severo, epilepsia de difícil control y trastornos en la alimentación. La causa de este síndrome radica en mutaciones en el gen *LIS1*, localizado en el brazo corto del cromosoma 17^{1,2}.

Abstract

Title: Type I lissencephaly with microdeletion on 17p13.3: Miller-Dieker syndrome

Introduction: Miller-Dieker syndrome is characterized by type I lissencephaly, microcephaly, prominent forehead, bitemporal hollowing, short nose with upturned nares, protuberant upper lip with a thin vermilion border, and small jaw. It is caused by different mutations on chromosome 17p13, and the clinical manifestations consist of severe psychomotor retardation, epilepsy with a poor response to treatment and eating disorders.

Case report: We describe the case of a 7.5-month-old girl with psychomotor retardation, severe epilepsy with a poor response to treatment, head circumference at the lower limit of normal range, prominent forehead and small jaw. Magnetic resonance imaging confirmed the diagnosis of type I lissencephaly and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) revealed deletion of the *LIS1* gene.

Comments: Miller-Dieker Syndrome should be suspected in any patient with type I lissencephaly, the phenotype described above and severe seizures. The genetic study by means of FISH is useful for both the diagnosis and genetic counselling.

Key words

Epilepsy, lissencephaly, *LIS1*, microcephaly, Miller-Dieker syndrome

Presentamos el caso de una paciente con manifestaciones clínicas características de este síndrome, que fue confirmado mediante estudio genético de la alteración del gen *LIS1*.

Caso clínico

Niña de 7,5 meses de edad que presenta como antecedentes familiares de interés consanguinidad entre sus abuelos maternos y epilepsia en la rama familiar paterna.

Se trata del segundo embarazo de una madre sana, controlado, tolerado, con serologías TORCH negativas y un parto es-

pontáneo de vértice a las 43 semanas que no precisó reanimación neonatal. Al nacimiento se registraron los siguientes parámetros: perímetro craneal (PC) 32,2 cm (p20), longitud 51 cm (p40) y peso 2.900 g (p10).

La madre refería que desde el nacimiento la niña adoptaba con frecuencia una postura de hiperextensión del tronco y de la cabeza, con flexión de ambos antebrazos y con los puños cerrados y pronados.

A los 3 meses de edad ingresó en el centro de referencia de su área sanitaria por una infección urinaria febril. Durante dicho ingreso se realizó un estudio renal con ecografía y cistografía, que no mostraron alteraciones, y ante la evidencia de retraso psicomotor y la objetivación de los movimientos anómalos manifestados por la madre, se realizó también una resonancia magnética (RM) cerebral, que reveló una lisencefalia tipo I, con ausencia generalizada de los surcos corticales, verticalización de los valles silvianos y visualización de múltiples capas corticales de diferentes intensidades de señal. Se observaba, asimismo, una hiperintensidad de la sustancia blanca periventricular, con un tamaño ventricular normal. El tronco, la fosa posterior y el cuerpo calloso eran normales (figura 1).

La paciente permaneció asintomática hasta el sexto mes de vida, en que comenzó a presentar episodios convulsivos, consistentes en desconexión, hipotonía generalizada, cianosis facial, versión ocular y movimientos tónico-clónicos de la extremidad superior izquierda de varios minutos de duración y con sueño postictal. Inicialmente, dichos episodios se presentaban 1 o 2 veces al día, aumentando progresivamente su frecuencia hasta 7 veces al día. Por este motivo, se inició tratamiento con fenobarbital, pese a lo cual las crisis aumentaron en número y duración, requiriendo nuevamente su ingreso hospitalario en dos ocasiones.

Durante el último ingreso se incrementó la dosis de fenobarbital, persistiendo los episodios comiciales en número de 3-4 al día, hasta llegar a una situación de estatus convulsivo refractario al tratamiento anticomitial en perfusión, por lo que

la paciente fue trasladada a nuestro centro para su ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, donde se controló con fenobarbital, ácido valproico y clonacepam.

En el electroencefalograma (EEG) realizado en ese momento (en vigilia) se observaba un trazado periódico constituido por descargas paroxísticas bilaterales alternando con breves segmentos de una actividad de base mal organizada.

En su exploración física al ingreso en nuestra unidad destacaban los siguientes parámetros: PC en el límite bajo de la normalidad (41,5 cm; p10), frente prominente, nariz pequeña con discreta anteversión de narinas, discreta micrognatia, fontanela anterior amplia y prominente, y abdomen distendido, no doloroso, sin masas palpables ni visceromegalias. Se comprobó la ausencia de fijación de la mirada, respuesta variable a estímulos auditivos, clara hipotonía axial, ausencia de sostén cefálico, de la prensión voluntaria y de balbuceo.

Los estudios de EEG realizados con posterioridad no mostraron grandes cambios con respecto al inicial, ya que presentaban un trazado de vigilia desorganizado, constituido por descargas paroxísticas bilaterales, alternando con cortos periodos de 2-3 segundos libres de ellas.

Considerando los rasgos fenotípicos antes descritos, la clínica y los hallazgos de las pruebas de imagen cerebral, se consideró como diagnóstico de presunción el síndrome de Miller-Dieker, por lo que se solicitó un estudio genético pertinente para su diagnóstico definitivo.

El cariotipo mostraba un genotipo 46XX, y el estudio genético mediante hibridación *in situ* (FISH) puso de manifiesto una delección 17p13.3.ish (LIS1 +, FLI1 ++), responsable de la lisencefalia y del resto de alteraciones fenotípicas que constituyen el síndrome de Miller-Dieker (figura 2). El estudio genético mediante FISH realizado a los padres fue normal.

Una vez establecido el diagnóstico definitivo, y con el fin de descartar otras posibles alteraciones, se realizaron un estudio

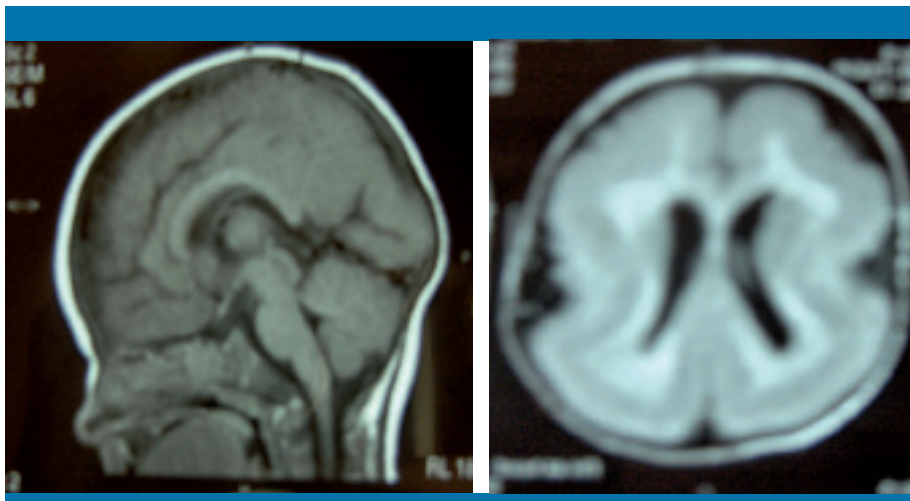


Figura 1. Resonancia magnética cerebral en cortes sagital y axial. Lisencefalia tipo I, tamaño ventricular y cuerpo calloso normales

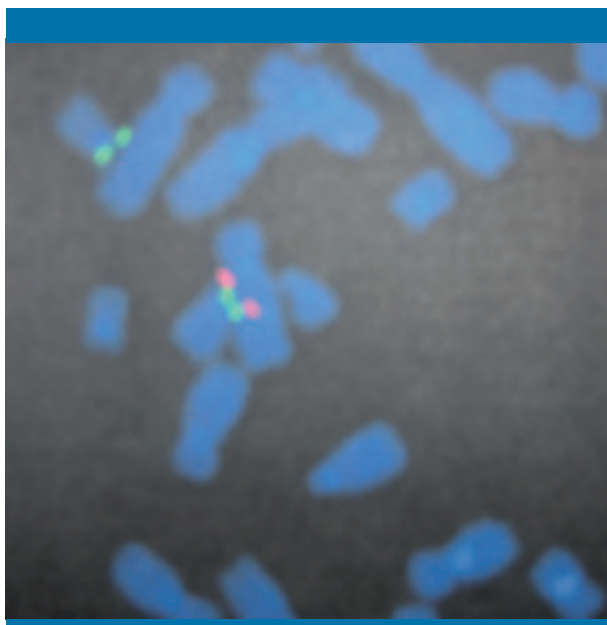


Figura 2. Hibridación in situ. En rojo, gen LIS1. Delección 17p13.3 (LIS1 +, FLI1 ++)

cardiológico, una ecografía de abdomen y una serie ósea, que fueron normales, así como potenciales evocados auditivos (normales) y visuales, con respuestas del córtex visual ausentes a la estimulación del ojo izquierdo y de baja amplitud en el derecho.

Se mantuvo inicialmente el tratamiento con fenobarbital y clonacepam, y se introdujo progresivamente vigabatrina hasta una dosis de 170 mg/kg/día, sustituyéndose progresivamente el fenobarbital por ácido valproico, con lo que se consiguió al alta un control satisfactorio de las crisis.

Discusión

El diagnóstico en esta paciente se estableció a partir de la asociación de los siguientes hechos: una clínica de retraso psicomotor y de crisis convulsivas de difícil control; unos rasgos fenotípicos característicos: PC en límites bajos de la normalidad a lo largo del desarrollo, micrognatia, nariz pequeña, frente prominente; una prueba de imagen cerebral con evidencia de una forma de lisencefalia tipo I y un estudio genético que confirma la delección 17p13.3 (LIS1 +, FLI1 ++).

La lisencefalia consiste en una superficie cerebral lisa o casi lisa como resultado de la suma de los siguientes fenómenos malformativos: agiria (ausencia de surcos cerebrales) o paquirgia (surcos cerebrales anormalmente amplios), una corteza cerebral gruesa, con una escasa estratificación y una heterotopia neuronal difusa.

La forma de lisencefalia más común es la de tipo I, en la que la corteza cerebral adquiere un grosor de 10-20 mm frente a los

2,5-4 mm habituales. En estas formas de lisencefalia, el espectro suele incluir la existencia de bandas heterotópicas subcorticales, esto es, bandas concéntricas de sustancia gris localizadas bajo el córtex y separadas de él mediante una estrecha banda de sustancia blanca. Otras alteraciones que pueden asociarse son cizura de Silvio ausente o poco profunda, el aumento y la dismorfia de los ventrículos laterales, la hipoplasia del cuerpo calloso, el quiste del *septum pellucidum* y, con menor frecuencia, la hipoplasia del vermis cerebeloso.

El síndrome de Miller-Dieker es una entidad que se caracteriza por presentar una lisencefalia de tipo I con un gradiente posteroanterior^{1,2}. La sustancia blanca es fina y bien mielinizada. Puede detectarse hipoplasia de las pirámides bulbares, displasia de los núcleos olivares, agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, colpocefalia, persistencia del *septum pellucidum* y calcificaciones en la línea media cerebral^{3,5}.

El fenotipo de esta entidad consiste en una serie de rasgos faciales característicos, como microcefalia, frente prominente, estrechamiento craneal bitemporal, nariz pequeña con narinas antevertidas, labio superior prominente con bermellón estrecho y micrognatia, así como malformaciones cardíacas y, en algunos casos, onfalocelo^{3,4}.

Las manifestaciones clínicas incluyen retraso mental severo, hipotonía precoz, que puede persistir o evolucionar hacia una hipotonía axial con espasticidad de las extremidades, crisis epilépticas de difícil control y problemas para la alimentación.

Las principales formas de lisencefalia tienen su base en alteraciones genéticas. En el caso del síndrome de Miller-Dieker, la causa radica en amplias delecciones del cromosoma 17p13.3 que abarcan al gen *LIS1* y a otros genes en un rango de 150-300 kb alrededor de *LIS1*. Estas mutaciones incluyen: microdelecciones⁶, cromosoma 17 en anillo⁷, inversiones⁸ y monosomía parcial del 17p13.3⁹. La técnica de elección para detectar estas alteraciones es la FISH^{10,11}.

El gen *LIS1* codifica una proteína de 410 aminoácidos y 46 kD, conocida como PFAH1B1, que se expresa en la zona periventricular y en la placa cortical. Esta proteína contiene una serie de aminoácidos del mismo tipo obtenido en las subunidades beta de las proteínas G, que forman parte de los sistemas de segundo mensajero de las neuronas^{12,13}, desarrollando un papel importante en el proceso de migración neuronal. Dicha proteína es la subunidad no catalítica de la isoforma 1b acetilhidrolasa del factor activador plaquetario, una molécula con acción neuroreguladora de importante expresión en el córtex^{14,15}.

Respecto al consejo genético, en el 20% de los pacientes con síndrome de Miller-Dieker uno de los padres es portador de una mutación cromosómica balanceada, como una translocación recíproca o una inversión^{11,16}. En estas familias, el riesgo de recurrencia es alto, de alrededor del 33%.

El pronóstico es peor que en la lisencefalia aislada, y la mayoría de los pacientes mueren en los primeros años de vida.

Conclusión

El síndrome de Miller-Dieker debe sospecharse ante un paciente con una lisencefalia clásica, con los rasgos fenotípicos descritos y crisis convulsivas de difícil control, siendo muy útil para su diagnóstico el estudio genético mediante FISH, tanto del paciente como de sus progenitores, de cara a establecer el consejo genético. ■■■

Bibliografía

1. Chong SS, Pack SD, Roschke AV, et al. A revision of the lissencephaly and Miller-Dieker syndrome critical regions in chromosome 17p13.3. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 147-155.
2. Lo Nigro C, Chong SS, Smith ACM, et al. Point mutations and an intragenic deletion in LIS1, the lissencephaly causative gene in isolated lissencephaly sequence and Miller-Dieker syndrome. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 157-164.
3. Aicardi J. CNS malformations, chromosomal abnormalities, neurocutaneous syndromes and skull malformations. En: Aicardi J, ed. *Diseases of the nervous system in childhood.* Londres: MacKeith Press, 1998; 67-180.
4. Dobyns WB, Curry CJR, Hoyne HE, Turlington L, Ledbetter DH. Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991; 48: 584-594.
5. Kuchelmeister K, Bergmann M, Gullota F. Neuropathology of lissencephalies. *Childs Nerv Syst.* 1993; 9: 394-399.
6. Ledbetter SA, Kuwano A, Dobyns WB, Ledbetter DH. Microdeletions of chromosome 17p13 as a cause of isolated lissencephaly. *Am J Hum Genet.* 1992; 50: 182-189.
7. Sharief N, Craze J, Summers D. Miller-Dieker syndrome with ring chromosome 17. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 710-712.
8. Greenberg F, Stratton R, Lockhart L, Elder FF, Dobyns WB, Ledbetter DH. Familial Miller-Dieker syndrome associated with pericentric inversion of chromosome 17. *Am J Med Genet.* 1986; 23: 853-859.
9. Dobyns WB, Stratton RF, Parke JT, Greenberg F, Nussbaum RL, Ledbetter DH. Miller-Dieker syndrome: lissencephaly and monosomy 17p. *J Pediatr.* 1983; 102: 552-558.
10. Miny P, Holzgreve W, Horst J. Genetic factors in lissencephaly syndromes. *Childs Nerv Syst.* 1993; 9: 413-417.
11. Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics.* 1995; 26: 132-147.
12. Mueller U, Graeber MB, Haberhausen G, Koehler A. Molecular basis and diagnosis of neurogenetic disorders. *J Neurol Sci.* 1994; 124: 119-140.
13. Martin JB. Molecular genetics in neurology. *Ann Neurol.* 1993; 34: 757-773.
14. Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, Ledbetter DH. Lissencephaly. A human brain malformation associated with deletion of LIS1 gene located at chromosome 17p13. *JAMA.* 1993; 270: 2.838-2.842.
15. Pinard JM, Desguerre I, Motte J, Dulac Q, Ponsot G. Hétérotopies laminaires sous-corticales et lissencéphalie: malformations cérébrales d'origine familiale commune, liée à l'X. *Rev Neurol (Paris).* 1995; 151: 171-176.
16. Kuwano A, Ledbetter SA, Dobyns WB, Emanuel BS, Ledbetter DH. Detection of deletions and cryptic translocations in Miller-Dieker syndrome by in situ hybridation. *Am J Hum Genet.* 1991; 49: 707-714.