

# Lisencefalia tipo I: síndrome de Miller-Dieker. Informe de un caso

José Felipe López Herrera,\* Rubén García Ramírez,\*\*  
Ma. De los Ángeles Pérez Zárate\*\*\*

## RESUMEN

Se informa de un lactante con antecedentes en la madre gestante de dos amenazas de aborto, eutóxico, que presenta hipotonía generalizada con alteraciones craneofaciales, implantación baja de pabellones auriculares, mandíbula pequeña, nulo seguimiento visual, falta de audición, pliegues simianos, reflejos miotáticos disminuidos. Se realizó electroencefalograma (EEG), tomografía axial computarizada del cráneo (TAC), resonancia magnética del cráneo (RM), tomografía por emisión de fotón único (SPECT); potenciales evocados auditivos y visuales (PEA y PEV) y estudio genético. Se integra el diagnóstico de trastorno de la migración neuronal (TMN) del tipo de la lisencefalia: tipo I, asociado a estigmas dismórficos se constituyó el síndrome de Miller-Dieker.

**Palabras clave:** Anomalías de la migración neuronal, amenaza de aborto, lisencefalia.

La migración neuronal es un proceso mediante el cual el sistema nervioso central (SNC) toma forma. Distintas causas: genéticas, cromosómicas y ambientales, afectan la migración neuronal, pero el mecanismo por el cual se establece este hecho, es desconocido.<sup>1</sup> Los desórdenes de la migración neuronal se integran en un grupo de malformaciones del cerebro en las que principalmente se afecta el desarrollo de la corteza cerebral; los tipos más comunes, y mejor conocidos, de trastornos de la migración neuronal (TMN) son: lisencefalia, polimicrogiria y

## SUMMARY

*We report of an infant with a pregnant mother's background of two abortion menaces; that shows a generalized hypotonia with abnormal facies, lower ear positioning, micrognathia, no visual following, auditory lack, ape pleat, decreasing miotatic reflexes. Electroencephalography (EEG), cranial computed tomography (TAC), cranial magnetic resonance (RM), single-photon emission computed tomography (SPECT) and evoked auditory and visual potentials were realized. It includes neuronal migration disorders (NMD) of type lissencephaly and associated to dysmorphic stigmas, Miller-Dieker syndrome was set up.*

**Key words:** *Neuronal migration disorders, abortion menace, lissencephaly.*

heterotopia subcortical focal, pero se han descrito otros en los que la migración neuronal de la corteza, durante el tercero y cuarto meses de la gestación, es incompleta.<sup>2,3</sup>

La presentación de un caso de síndrome de Miller-Dieker ilustra uno de estos desórdenes de la migración neuronal; cuyo diagnóstico se basó en los hallazgos neuroradiológicos de la tomografía axial computarizada (TAC) la resonancia magnética (RM) y el estudio genético. Cabe hacer notar que se han descrito alrededor de 25 síndromes con lisencefalia y otras alteraciones de la migración neuronal.

El estudio genético ha contribuido a la diferenciación de varios de los síndromes lisencefálicos, los cuales han sido «mapeados», como es el caso del síndrome de Miller-Dieker en el que se han encontrado alteraciones en el cromosoma 17p 13.3, en la mayoría de los pacientes.<sup>1,4</sup>

La resonancia magnética ha permitido el avance de los conocimientos acerca de estas enfermedades, permitiendo la clasificación de estas malformaciones. Estos

\* Médico Neuropediatra, Hospital General Regional No. 72, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Estado de México.

\*\* Jefe del Servicio de Neuropediatria. Centro Médico Nacional, Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México, D.F.

\*\*\* Directora de la Unidad de Medicina Familiar HGZ/UMF No. 58. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Estado de México.

estudios neuroradiológicos son técnicas seguras y no invasivas que permiten confirmar la sospecha de estas enfermedades, sobre todo cuando se asocian con dismorfias craneofaciales o con epilepsias, incluyendo en estos

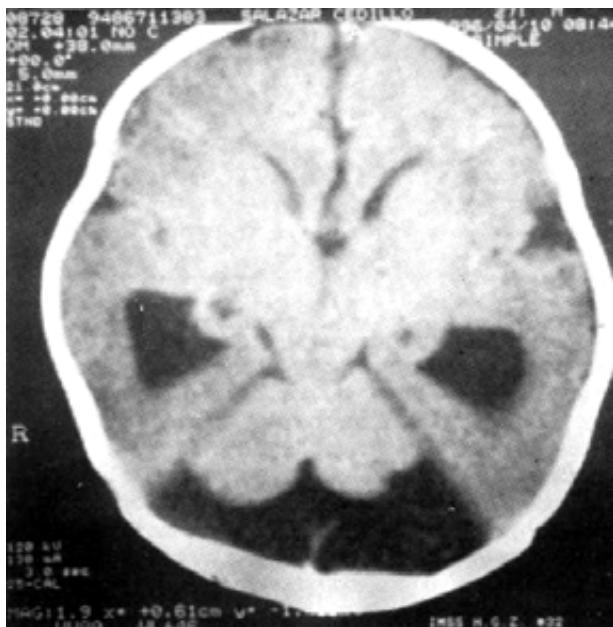


Figura 1. TAC de cráneo, corte axial: Se observan datos de lisencefalia, dilatación de los cuernos occipitales de ventrículos laterales, heterotopias ventriculares, quiste subaracnoideo posterior.



Figura 2. TAC de cráneo, corte axial: Hendidura interhemisférica profunda, hipoplasia del cuerpo caloso, hipoplasia cerebelosa, mala diferenciación de la sustancia gris y blanca.



Figura 3. TAC de cráneo, corte axial: Cisuras sylvianas profundas, cisterna magna crecida y dilatada. Deformidades de los giros y surcos con presencia de polimicrogiria.

estudios la TAC de cráneo.<sup>5-7</sup> También ha sido de utilidad en el diagnóstico de lisencefalia tipo I, el electroencefalograma (EEG), en el que se pueden encontrar algunos patrones característicos.<sup>8,10</sup>

#### Caso clínico

Se trata de un varón producto de la segunda gestación de 40 semanas, de una mujer de 25 años de edad, que presentó dos amenazas de aborto (9<sup>a</sup> y 14<sup>a</sup> semanas de gestación) por lo que fue tratada con indometacina. El parto fue eutóxico por bloqueo peridural. Nació con 3.8 kg de peso; talla de 54 cm y perímetrocefálico de 39 cm; Apgar: 7-8, al minuto y a los 5 minutos, respectivamente. Desde su nacimiento permaneció un mes hospitalizado por hipotonía generalizada y por haber presentado dificultad respiratoria y rechazo de alimento por la vía oral; hubo necesidad de ventilación mecánica, siendo extubado a los 8 días.

A los cuatro meses de edad presenta deterioro neurológico; presentado en la exploración física: hipotonía muscular generalizada, disminución de los reflejos miotáticos, fontanela anterior pletórica, occipucio prominente, ligera depresión bilateral temporal, ojos con tendencia de la mirada hacia arriba y a la derecha, nistagmus horizontal, nulo seguimiento visual y auditivo, implantación baja de los pabellones auriculares, mandíbula pequeña, cuello con tendencia a la hiperex-

tensión; en la región palmar de ambas manos con pliegues simianos, la nariz corta con orificios nasales amplios, no presentó crisis convulsivas: fue así como ingresó para estudio al Servicio de Neurología Pediátrica en el Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS).

Durante su estancia se le practicó una TAC de cráneo, en la cual se observó: lisencefalia, dilatación de los cuernos occipitales de ventrículos laterales, con heterotopias ventriculares, quiste subaracnideo posterior, hipoplasia del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa, mala diferenciación de la sustancia gris y blanca, sugiriendo TMN. Las *figuras 1, 2 y 3* de las imágenes de TAC, ilustran estos hallazgos.

Se complementa con RM del cráneo con imágenes compatibles, con lisencefalia tipo I: polimicrogiria, surcos y giros que semejan lisencefalia, substancia blanca aún no mielinizada de acuerdo a su edad y poco volumen de ésta, amplitud del sistema ventricular supratentorial, agenesia del cuerpo calloso, así como en menor forma del esplenio. El tallo cerebral se encontró deformado, con poco volumen a nivel de los pedúnculos cerebelosos y se observa displasia cortical en ambos hemisferios cerebrales. Las *figuras 4, 5 y 6* muestran megacisterna magna y cuarto ventrículo ligeramente amplio.

El estudio de potenciales evocados auditivos (PEA) informó: OI: inadecuada morfología y dispersión de la misma, con incremento de las latencias e intervalos de con-



**Figura 4.** RM de cráneo, corte sagital: *Displasia cortical con lisencefalia en regiones parietales, occipitales y temporales, así como hemisferios cerebelosos. Heterotopias ventriculares, polimicrogiria. Dilatación ventricular.*



**Figura 5.** RM de cráneo, corte sagital: *Polimicrogiria, agenesia parcial del cuerpo calloso, viéndose escaso volumen del pico y región anterior del cuerpo así como en menor forma del esplenio.*



**Figura 6.** RM de cráneo, corte sagital: *Se observa tallo deformado con poco volumen a nivel de los pedúnculos cerebelosos y se observa displasia cortical, también de los hemisferios cerebrales. Hay megacisterna magna. Hipoplasia cerebelosa.*

ducción central. OD: dispersión de la morfología, disminución de la amplitud con retraso en las latencias e intervalos de conducción. La interpretación diagnóstica fue: disfunción de las estructuras a nivel del tallo cerebral alto.

El estudio de los potenciales evocados visuales (PEV) informó: retardo de las latencias absolutas con predominio del lado izquierdo, lo que es compatible con un proceso de encefalopatía difusa que afecta las estructuras de la vía visual tanto a nivel prequiasmático como retroquiasmático.

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) cerebral, mostró hipoperfusión generalizada con anomalías cerebrales. El EEG mostró franca asimetría de la actividad de base, por la presencia de ondas lentas y anomalías morfológicas por la presencia de elementos agudos complejos; los ritmos de base no estaban integrados. La interpretación fue de una disfunción electroencefalográfica difusa.

El Servicio de Genética indicó que el fenotipo correspondía al síndrome de Miller-Dieker, por los hallazgos neuroradiológicos y el estudio citogenético en el que se encontró una delección de la banda cromosómica 17p 13.3.

## DISCUSIÓN

En el presente caso, desde el nacimiento hubo estigmas dismórficos y manifestaciones clínicas de una neuropatía que por la hipotonía generalizada produjo en el neonato insuficiencia respiratoria. No se pudo encontrar más que el antecedente en la madre de amenaza de aborto y/o trastorno de la perfusión intrauterina como causa no genética. Como causa genética se encontró delección de la banda cromosómica 17p13.3. Existe un patrón hereditario autosómico recesivo.<sup>1,4,8</sup>

El espectro clínico de este síndrome es amplio en cuanto a la gravedad de las malformaciones cerebrales. En el síndrome de Miller-Dieker se observa una lisencefalia del tipo I con aspecto facial anormal y a veces otros defectos congénitos; los cambios fáciles consisten en: prominencia frontal, hundimiento bitemporales, nariz corta y con orificios hacia arriba, labio superior protuberante, mandíbula pequeña. Algunos presentan una extraña calcificación en la línea media de la región del tabique y la mayoría presenta hipotonía severa. Se pueden observar delecciones visibles en la banda cromosómica 17p13.3 en la mitad de los casos, mientras que en el resto son submicroscópicas.

Entre las causas no genéticas destacan las infecciones intrauterinas (citomegalovirus)<sup>9</sup> y los trastornos de la perfusión intrauterina. Se ha informado retraso del crecimiento y retraso mental profundo, cuando se asocia con crisis convulsivas; el EEG muestra anomalías de disfunción eléctrica difusa.

La resonancia magnética y la TAC han permitido diferenciar radiológicamente los síndromes neurológicos

en los trastornos de la migración neuronal en niños; su representatividad clínica dependerá de la gravedad de las malformaciones cerebrales como es referido en la clasificación de los grados de lisencefalia<sup>3</sup> y en el espectro lisencefálico analizado por RM;<sup>5</sup> el estudio de RM en el desarrollo de los desórdenes de la corteza cerebral lo confirma.<sup>6</sup> En un artículo de revisión<sup>2</sup> se describe el proceso de crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central que permiten ubicar en el tiempo de gestación la aparición de los trastornos de migración neuronal. Otros estudios neuroradiológicos que apoyan estos trastornos, como son las bandas heterotópicas y las anomalías del epéndimo, son informados por otros autores.<sup>11,12</sup>

Este caso invita a reflexionar y profundizar en la patogenia de los trastornos neurológicos en pacientes pediátricos, para evitar a temprana edad secuelas más profundas en su neurodesarrollo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barth P. Disorders of neuronal migration. *Can J Nerol Sci* 1987; 14: 1-16.
2. Velez L. Trastornos de la migración neuronal. *Gac Méd Mex* 1988; 34: 207-14.
3. Dobyns B, Truwit C. Lissencephaly and other malformations of cortical development. 1995 update. *Neuropediatrics* 1995; 26: 132-147.
4. Palmini A, Anderman E, Aderman F. prenatal events and genetic factors in epileptic patients with neuronal migration disorders. *Epilepsia* 1994; 35(5): 965-73.
5. Barkovich J, Kock T, Carroll C. The spectrum of lissencephaly: Report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 30: 139-146.
6. Kuzniecky R. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994; 35: s44-s56.
7. Aguilar F, Sosa R, Del Castillo C. ¿Se debe realizar tomografía axial computada de cráneo en todos los pacientes pediátricos con epilepsia?. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 845-9.
8. Rijk-Van AJ, Weerd AA. EEG and evoked potentials in a series of 21 patients with lissencephaly type I. *Neuropediatrics* 1992; 23: 4-9.
9. Heyward J, Titelbaum D, Clancy R, Zimmerman R. Lissencephaly-pachygryria associated with congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Child Neurology* 1996; 6: 109-14.
10. Antich J. Enfermedades cromosómicas. En: Fejerman-Fernández Álvarez. ed. *Neurología Pediátrica Panamericana* 1997; 3: 229.
11. Barkovich A, Jackson D, Boyer R. Band heterotopias: A newly recognized neuronal migration anomaly. *Radiology* 1989; 171: 455-8.
12. Sarnat H, Darwish H, Barth P, Trevenen C, Pinto A. Ependymal abnormalities in lissencephaly/pachygryria. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 525-41.

Correspondencia:  
Dr. José Felipe López Herrera  
Retorno de las Abubillas No. 31  
Fraccionamiento "Las Alamedas"  
Atizapán de Zaragoza  
Estado de México  
C.P. 52970  
Teléfono: 58-24-62-28