

Reporte de caso

Alejandro Olmos-López,¹
 Federico von Son-de Fernex¹

¹Departamento de neurología pediátrica, Hospital General de Cuernavaca "Doctor José G. Parres", Cuernavaca, Morelos, México.

Síndrome de West y epilepsia refractaria, asociada a hemimegalencefalia aislada, diagnóstico y tratamiento en segundo nivel: Reporte de un caso

West syndrome and refractory epilepsy associated with isolated hemimegalencephaly, diagnosis and treatment in a second level hospital: A case report

Resumen

Introducción: La hemimegalencefalia (HME) es un trastorno hamartomatoso no frecuente, debido a una alteración en la proliferación neuronal y de células gliales, dicha alteración, produce elongación de un hemisferio cerebral, acompañado de disgenesia y dismorfia celular, incluyendo circunvoluciones anormales, encontrando zonas de paquigiria, polimicrogria y lisencefalia. La triada clínica clásica, consiste en retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual severa y epilepsia refractaria.

Reporte de caso: Paciente femenino de 9 años de edad, enviada al servicio de neurología pediátrica, a la edad de un mes, por la presencia de espasmos tónicos en flexión, con salvas de espasmos incontables, resistentes al manejo con fenitoína, retraso en el desarrollo psicomotor y electroencefalograma (EEG) con patrón de hipsarritmia. Imagen de resonancia magnética (MRI), con evidencia hemimegalencefalia izquierda aislada, de acuerdo a la clasificación de Flores-Sarnat (2002). Evoluciona con remisión de los espasmos infantiles y presencia de epilepsia focal, manifestada por crisis parciales complejas (focales), mensuales, con patrón electroencefalográfico de puntas, complejos punta onda lenta, continuos, hemisféricos izquierdos, Manejo actual con base en levetiracetam, topiramato y lacosamida.

Conclusiones: El síndrome de West (SW), encefalopatía epiléptica, edad dependiente, es una causa de epilepsia refractaria, evolucionando a síndrome de Lennox-Gastaut o epilepsias focales y generalizadas, su presentación es en la etapa de lactante (4 a 6 meses), sin embargo, existen presentaciones tempranas, asociadas a daño estructural severo. Una vez realizado el diagnóstico, es necesario, descartar dichas alteraciones a través de estudio de imagen cerebral, y dentro del protocolo, descartar procesos metabólicos. Las principales

causas, son complejo de esclerosis tuberosa y disgenesias cerebrales. El tratamiento inicial es a base de ACTH, vigabatrina, ácido valproico. La fenitoína, carbamazepina y oxcarbazepina no son medicamentos de primera línea para manejo de SW y dependiendo de la evolución, se pueden modificar los diferentes esquemas antiepilépticos.

Abstract

Introduction: Hemimegalencephaly (HME) is an uncommon hamartomatous disorder, is characterized by the enlargement of one cerebral hemisphere with cytologic dysgenesis and dysmorphia, including abnormal cerebral gyration (pachygyria, polymicrogyria and/or agyria), areas of lissencephaly, and heterotopia. The classical triad includes developmental delay, severe intellectual disability and seizures.

Case report: We present the case of a 9-year-old female who was referred to our pediatric neurology department at the age of 1 month presenting infantile spasm, impossible to be quantified, characterized by flexion and extension of the thoracic limbs, which were phenytoin-resistant developmental delay and showing an hypsarrhythmia pattern in the EEG. MRI making evident an isolated left hemimegalencephaly according to Flores-Sarnat (2002). She presents a change in the course of seizures with infantile spasm remission and the presence of partial (focal) seizures every month, with EEG pattern presenting spikes, continuous spike-slow wave complexes in the left hemisphere, actual treatment based on levetiracetam, topiramate, and lacosamide.

Palabras clave

Epilepsia refractaria, hemimegalencefalia, síndrome de West, trastorno de la migración neuronal

Conclusions: West syndrome (WS), an age dependant epileptic encephalopathy, is one of the known causes for drug-resistant epilepsy which can evolve to Lennox-Gastaut syndrome or focal and generalized seizures, the range of occurrence vary during the lactation period around the 4th and 6th month of life, nevertheless earlier presentation has been associated with severe brain structure disorders. Once the diagnosis of WS has been made, it is important to discard the structural malformations via MRI, as well as metabolic disorders. First line treatment is based on adrenocorticotrophic hormone (ACTH), vigabatrin or valproic acid. Phenytoin, carbamazepine and oxcarbazepine, don't belong to the first line treatment of SW and according to the patients evolution, different antiepileptic schemes can be considered.

Keywords

Disorders of neuronal migration, drug-resistant epilepsy, hemimegalencephaly, West syndrome

Correspondencia:

Alejandro Olmos-López, Federico von Son-de Fernex. Av. Domingo Díez, esq. Dr. Gómez Azcarate sn., colonia lomas de la selva, C.P. 62000, Cuernavaca, Morelos, México. Tel.: + 52 777 133 94 34; fax: + 52. Correos electrónicos: olaalex2002@hotmail.com federico@vonson.com

Introducción

La hemimegalencefalia (HME) es un raro trastorno hamartomatoso, mencionado por primera vez en 1865 por Sims, tras realizar numerosas autopsias y nombrando a dicha patología: “Hipertrofia de un hemisferio cerebral”,¹ pero fue hasta los años 60’s que se realizó una descripción detallada de la misma.^{2,3} Esta malformación cerebral tan severa es caracterizada por la elongación de un hemisferio cerebral, acompañado de disgenesia y dismorfia celular, incluyendo anomalías de las circunvoluciones (paquigiria, polimicrogiria and agiria) ya sea solas o acompañas, así como áreas de lisecefalia y heterotopia.⁴

Los hallazgos microscópicos que distinguen a la HME de otras malformaciones cerebrales son: **I)** la presencia de neuronas alargadas con extensos cuerpos de Nissl, **II)** dismorfia y desorganización tanto de las neuronas alargadas, como de las más pequeñas.^{4,5} Muchos casos llegan a presentar coilocitos o “células en balón”, mismas que también se pueden observar en distintos tipos de displasias corticales. Además de lo previamente mencionado, existe una correlación entre los hallazgos clínicos y el aumento en el número de botones sinápticos en la corteza engrosada, incluso presentándose en el soma neuronal.⁴ Es evidente el aumento de células de la glía en etapa de proliferación tanto en la sustancia gris, así como en la sustancia blanca, siendo los astrocitos la estirpe celular más comúnmente afectada. B. Crino reporto la expresión de RNAs mensajeros

como: cyclin D1 and c-myc, incrementados en HME, lo cual se asocia directamente con una proliferación y división celular exagerada.⁶

La última clasificación sobre displasia cortical focal (DCF) publicada por Blümcke et al.,⁷ sugiere descartar del grupo “DCF tipo III” tanto a la HME, como a cualquier otro tipo de desorganización cito arquitectónica, ya que dichas malformaciones neuronales no deben considerarse propiamente como displasia. De acuerdo de las 3 etapas más significativas del desarrollo cortical Razek et al.,⁸ proponen una clasificación simplificada para las alteraciones del desarrollo cortical (ADC) (*Tabla 1*). No obstante, conforme a la clasificación de malformaciones del desarrollo cortical, publicado en el 2012 por Barkovich et al., la HME corresponde al grupo I.C, el cual hace referencia a las disgenesias corticales con anomalías en la proliferación celular.⁹ La HME es dividida en 3 categorías: la forma aislada, asociada a síndromes y la hemimegalencefalia total, que involucra el tallo cerebral y el cerebelo. Los síndromes que se asocian frecuentemente a HME son: **I)** Proteus, **II)** Neurofibromatosis tipo 1, **III)** Hipomelanosis of Ito, **IV)** Klippel- Trenaunay – Weber y **V)** Esclerosis Tuberosa.^{10,11} Por otro lado, se han identificado 3 grados de severidad de esta patología según las manifestaciones clínicas, mismas que corresponden al sitio anatómico afectado y su extensión, las cuales son: leve, moderada y severa.

ETAPA	CAUSA	DESORDEN
PROLIFERATIVA	Proliferación disminuida	Microlisecefalia
	Proliferación aumentada	Hemimegalencefalia
	Proliferación anormal	Displasia cortical focal
MIGRACIÓN	Disminución en la migración	Lisecefalia completa (clásica)
	Aumento en la migración	Distrofia muscular congénita
	Migración ectópica	Heterotopia
ORGANIZACIÓN	Trastorno de organización	Polimicrogiria
		Esquizencefalia

Tabla 1. Clasificación de las alteraciones del desarrollo cortical, conforme a las distintas etapas del desarrollo cortical.⁸

La presentación del cuadro clínico difiere en cada caso, dependiendo de los factores ya antes comentados. La triada neurológica clásica de la HME incluye retraso en el desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual severa y crisis convulsivas, incluyendo espasmos infantiles.^{5,11} La manifestación

de crisis epilépticas focales de reciente inicio suelen ser la sospecha clínica que conduce al especialista al diagnóstico de las lesiones cerebrales. El tratamiento quirúrgico ideal para pacientes con epilepsia refractaria y HME, suele ser la hemisferectomía.

Reporte de caso

Una niña de 1 año de edad es referida a nuestro servicio de neurología pediátrica por presentar epilepsia refractaria, con antecedentes familiares relevantes de 2 tías maternas con epilepsia tónica clónica y un primo materno con crisis de ausencia. La paciente fue un producto de término, nacida por parto eutócico, con puntaje de Apgar de 9. Requirió cuidados intensivos por neumonía in útero, cursando durante su estancia en la unidad con hiperbilirrubinemia e ictericia, así como antibioticoterapia (no especificada). Su esquema de vacunación en orden, así como perfil TORCH negativo. En su séptimo día de vida, presento movimientos anormales a la succión, nistagmo del ojo izquierdo con lateralización del mismo y movimientos corporales anormales caracterizados por flexión y extensión de miembros torácicos, sin haber sido cuantificados. Se inició tratamiento con fenitoína sin mejoría del cuadro clínico. El patrón electroencefalográfico mostraba hipsarritmia, motivo por el cual se modificó el tratamiento anti comicial por clonazepam y ácido valproico. Al cuarto mes de edad, se suspende el tratamiento actual, instaurando vigabatrina como único medicamento, logrando control total de los espasmos hasta los 12 meses.

Después del primer año de vida, presenta convulsiones tónico-clónicas en conjunto con los espasmos infantiles previos, por lo cual se toma la decisión de modificar nuevamente su tratamiento, utilizando levetiracetam, clobazam y topiramato, como tratamiento exitoso.

Actualmente nuestra paciente tiene 7 años de edad y se encuentra con estabilidad de su padecimiento, presentando únicamente una crisis tónico-

clónica oculógira por mes, con periodos cortos de indiferencia al medio. Logró control de la cabeza a los 16 meses de nacida, gateo a la edad de 4 años y bipedestación al 5to.

Las imágenes de resonancia magnética muestran alargamiento del hemisferio izquierdo, con zonas de paquigiria, polimicrogiria, lisencefalia y ventriculomegalia, con hiperintensidad de la sustancia blanca (*Figura 1*). Se confirmó cariotipo femenino normal por test genético, como se muestra en la *figura 2*.

El último electroencefalograma (EEG) registrado, muestra un patrón caracterizado por explosiones recurrentes de puntas, complejos punta onda lenta y polipuntas en el hemisferio izquierdo, con EEG de fondo anormal. También se identifican puntas centro-temporales en el hemisferio derecho (*Figura 3*).

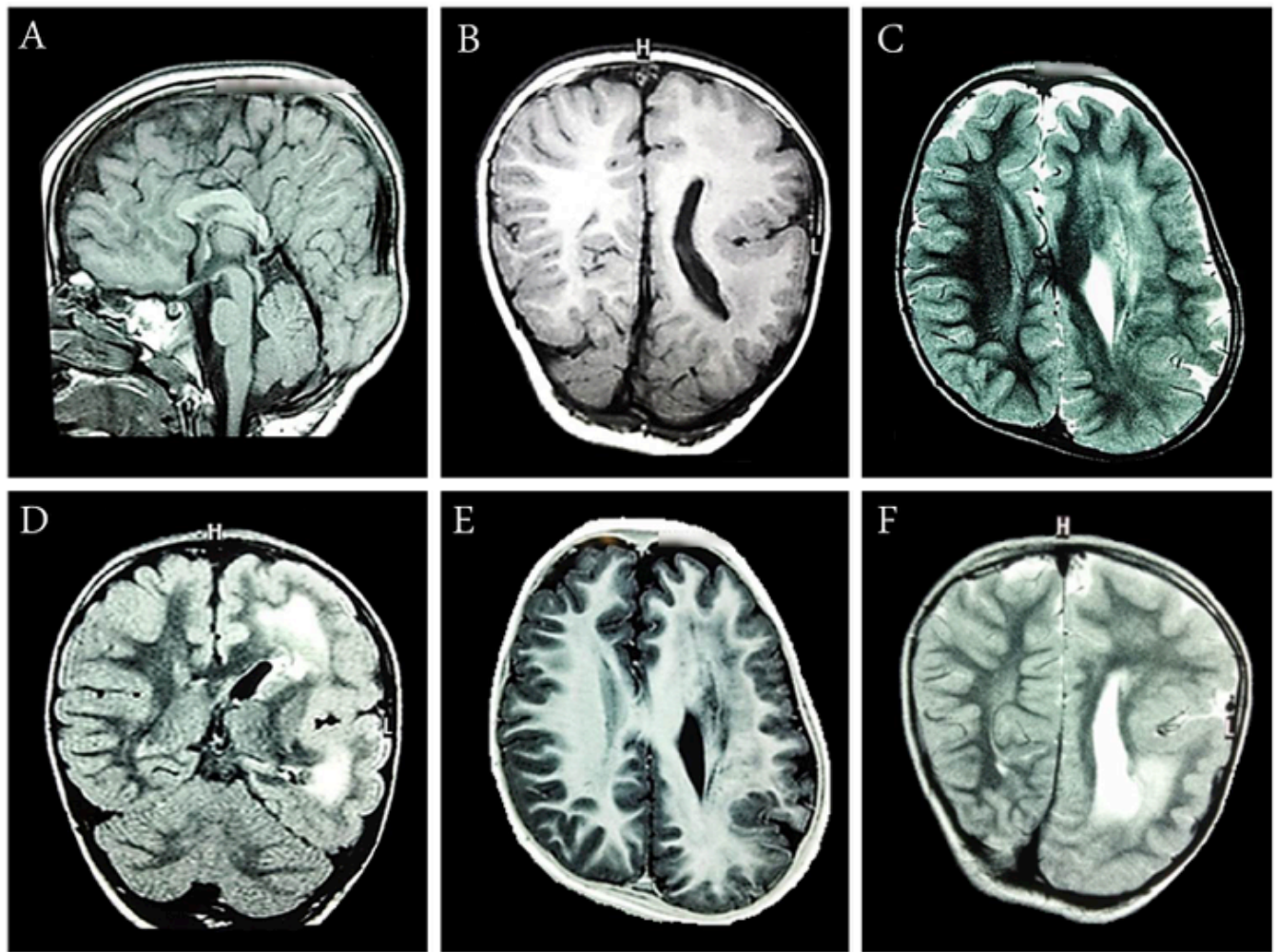


figura 1. Imagen de resonancia magnética.

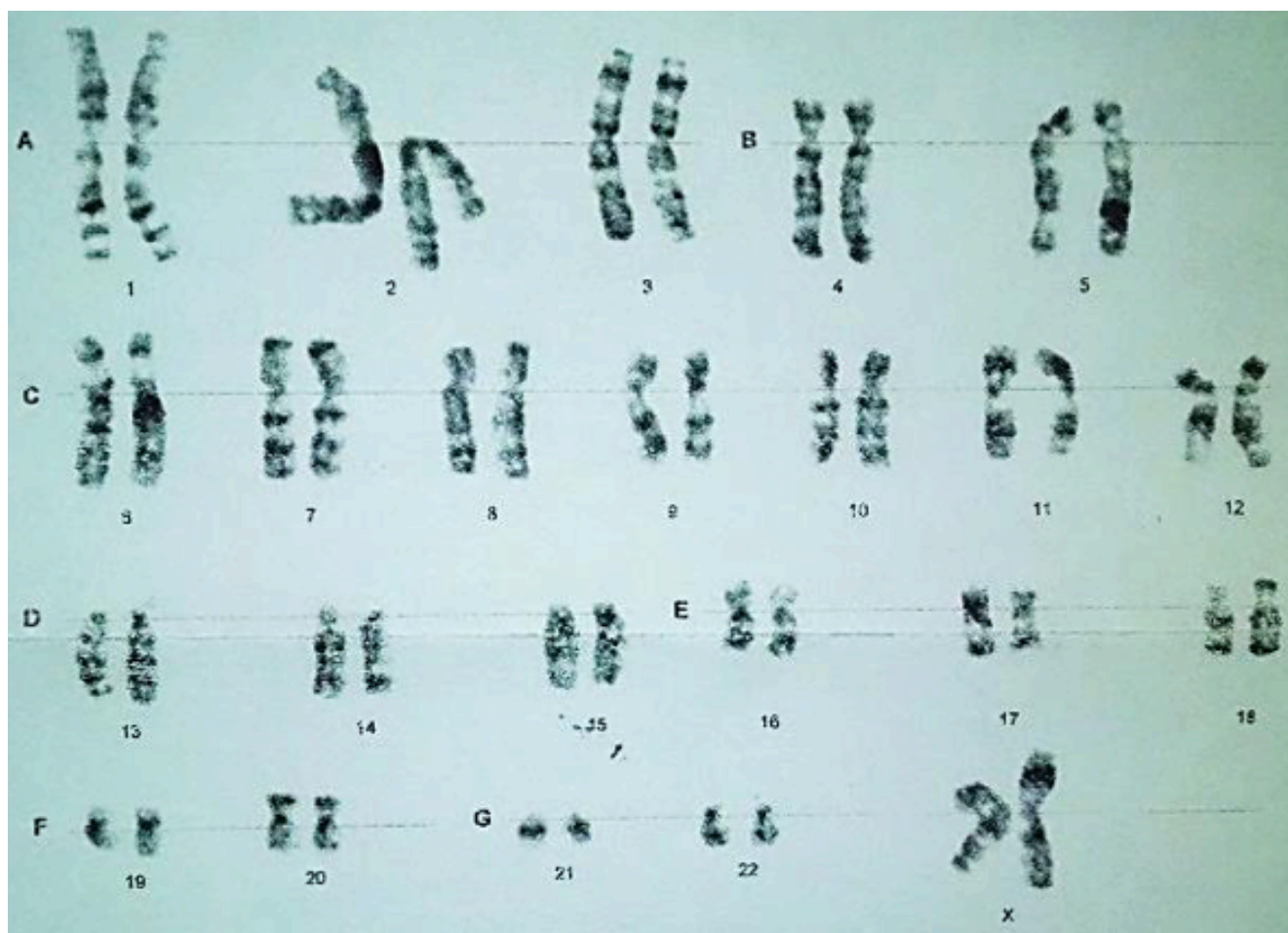


Figura 2. Test genético que revela cariotipo femenino normal con ordenamiento cromosómico 46 xx, descartando cualquier síndrome asociado a su patología de base.



Figura 3. EEG en vigilia tomado a los 7 años de edad. En el montaje bipolar se identifican puntas continuas, complejos punta ondalenta y polipuntas en el hemisferio izquierdo, así como puntas centro-temporales en hemisferio derecho.

Discusión

La HME es una malformación poco usual caracterizada por hipertrofia de un hemisferio cerebral, acompañado de retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y crisis convulsivas. La liga internacional contra la epilepsia (ILAE) sugiere considerar a la HME dentro de las causas estructurales/metabólicas capaces de desencadenar epilepsia refractaria.¹³ Este tipo de patología es usualmente derivada y tratada en unidades de tercer nivel, y así se ha reportado en la literatura, a pesar de ello presentamos el caso de una niña diagnosticada y exitosamente tratada en nuestro segundo nivel de atención médica.

No existe un patrón convulsivo típico en HME, nosotros identificamos características de epilepsia neonatal como manifestación temprana del síndrome de West, diagnosticado por EEG y finalmente crisis convulsivas tónico-clónicas con períodos cortos de indiferencia a su entorno, mismos que no fueron registrados electrocardiográficamente.

El tratamiento de elección para el SW es la hormona adrenocorticotropa (ACTH), misma que no se encuentra disponible en México.^{17,18} Como segunda opción en nuestro país, se puede implementar el

tratamiento con corticoesteroides (prednisona) o bien en combinación con vigabatrina.¹⁹ Se puede hacer uso de distintos tratamientos, tanto para SW, así como para epilepsia refractaria, tales como la combinación de ácido valproico, topiramato, levetiracetam o benzodiacepinas. La fenitoina no resulta útil en el tratamiento de este tipo de epilepsia.

Publicaciones recientes^{15,16} consideran que el diagnóstico temprano de HME puede sospecharse mediante la evidencia ultrasonográfica de ventriculomegalia unilateral con asimetría de estructuras cerebrales o desplazamiento de la línea media, así como pacientes con malformaciones cerebrales complejas o lesiones en masa, con mayor razón si tienen antecedente familiar de epilepsia o de retraso en el desarrollo. Pacientes con alguna de estas características, son candidatos para realizarse resonancia magnética in útero y de esta manera precisar el diagnóstico y ofrecer un tratamiento temprano al recién nacido, considerando así que la pieza elemental en el diagnóstico oportuno de estas malformaciones, es un adecuado seguimiento y control prenatal.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Sims J. On hypertrophy and atrophy of the brain. *Med Chir Trans* 1835; 19: 315-380.
2. Bignami A, Palladini G, Zappella M. Unilateral megalencephaly with nerve cell hypertrophy. An anatomical and quantitative histochemical study. *Brain Res* 1968; 9: 103-114.
3. Laurence KM. A case of unilateral megalencephaly. *Dev Med Child Neurol* 1964; 6: 585-590.
4. Flores-Sarnat L, Sarnat HB, Dávila-Gutiérrez G, Alvarez A. Hemimegalencephaly: part 2. Neuropathology suggests a disorder of cellular lineage. *J Child Neurol* 2003; 18: 776-785.
5. Guerrini R, Williamson B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014; 13: 710-16.
6. Crino PB. Molecular Pathogenesis of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Journal of Child Neurology* 2005; 20: 330-336.
7. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze-Bonhage A, Tassi L, Vezzani A, Spreafico R. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011; 52: 158-174.
8. Razek A, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of Cortical Formation: MR Imaging Features. *American Journal of Neuroradiology* 2009; 30: 4-11.
9. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012; 135: 1348-1369.
10. Flores-Sarnat L. Hemimegalencephaly: part 1. Genetic, clinical, and imaging aspects. *J Child Neurol* 2002; 17: 373-384.
11. Urbach H, Greschus S. Malformations of cortical development. *MRI in Epilepsy, Medical Radiology. Diagnostic Imaging* 2013; edition number 1: 125-163.
12. Di Rocco C, Battaglia D, Pietrini D, Piastra M, Massimi L. Hemimegalencephaly: clinical implications and surgical treatment. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 852-66.
13. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1052-1057.
14. Sasaki M, Hashimoto T, Furushima W, Okada M, Kinoshita S, Fujikawa Y, et al. Clinical aspects of hemimegalencephaly by means of a nationwide survey. *J Child Neurol* 2005; 20: 337-341.
15. Williams F, Griffiths PD. The diagnosis of hemimegalencephaly using in utero MRI. *Clinical Radiology* 2014; 69: e291-e297.
16. Lang SS, Goldberg E, Zarnow D, Johnson MP, Storm PB, Heuer GG. Prenatal Diagnosis of Hemimegalencephaly. *World Neurosurgery* 2013; 82: 241.
17. Cohen-Sadan S, Kramer U, Ben-Zeev B, Lahat E, Sahar E, Nevo Y, et al. Multicenter long-term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus vigabatrin. *European Journal of Neurology* 2009; 16: 482-487.
18. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. *Brain and Development* 2013; 36: 739-751.
19. Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, Kaushik JS, Seth A, Aneja S. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1378-1384.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al servicio de electroencefalografía del hospital por su gran trabajo.