

Anomalía de la migración neuronal asociada a eventos prenatales y amenaza de aborto. Informe de un caso en un embarazo gemelar

José Felipe López Herrera,* Ma. de los Ángeles Pérez Zárate**

RESUMEN

Se informa de un lactante menor (gemelo II) sintomático, comparativamente con su gemelo I, asintomático; que presentó crisis convulsivas tónicas secundarias a trastornos de la migración neuronal diagnosticado por tomografía de cráneo. Se hace referencia al cuadro clínico, los hallazgos tomográficos, así como aspectos bibliográficos de los trastornos de la migración neuronal, con probable etiología en la amenaza de aborto.

Palabras clave: Trastorno de la migración neuronal, amenaza de aborto.

SUMMARY

We report a case of a symptomatic infant (twin II), in comparison with his asymptomatic twin (twin I); who presented secondary tonic seizures in neuronal migration disorders taken from the cranean computed tomography. In reference to the clinical picture, the cranial computed tomography as well as the literature regarding neuronal migration disorders with a probable etiologic role in threatened abortion.

Key words: Neuronal migration disorders, threatened abortion.

Los trastornos de la migración neuronal (TMN) en la edad pediátrica ocurren en la primera mitad de la gestación, y las malformaciones del encéfalo durante el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) pueden deberse a factores extrínsecos relacionados con las etapas embrionarias.¹⁻⁸

La migración neuronal en el humano constituye uno de los mayores procesos por el cual el SNC toma forma y ocurre entre la sexta y vigésima semana de gestación.⁵ Este proceso culmina con la organización columnar de la corteza madura de seis capas; se distinguen dos periodos de migración celular; el primero abarca de la 11a. semana de vida fetal y el segundo culmina hacia la 13a. semana, esta disposición celular viene predeterminada por la migración radial (centrífuga) de las células, el desarro-

llo de las propiedades específicas en las membranas neuronales y una decantación hacia un tipo específico de transmisión intercelular.

Los TMN son las malformaciones más frecuentes del SNC; a pesar de ello siguen sin reconocerse bien y son difíciles de clasificar, una alternativa es clasificarlas en dos grupos fundamentales: a). Anomalías del crecimiento y la diferenciación durante la segunda mitad de la gestación y se debe a factores destructivos para el SNC en desarrollo. b). Anomalías de la citogénesis y la histogénesis durante la primera mitad de la gestación, que incluyen los trastornos de la proliferación y migración neuronal^{1,5,8} y de esta última se encuentran: la esquizoencefalia, pencefalia, lisencefalia, macrogiria (paquigiria): heterotopias neuronales, agenesia del cuerpo calloso. Las alteraciones de los TMN son un grupo de malformaciones de la corteza cerebral, el mejor conocido es la lisencefalia (cerebro liso) y pueden estar asociados con otros síndromes de migración neuronal que son cerca de 25 ya descritos.^{7,9}

Es la más severa, con una incidencia de más de 1 x 100,000 nacidos vivos.⁷ La lisencefalia clásica se caracteriza por: una superficie lisa, un manto cortical engrosado e indicios microscópicos de migración neuronal incom-

* Médico Adscrito al Servicio de Pediatría. Hospital General Regional No. 72, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Estado de México. México.

** Jefe de Departamento Clínico de Medicina Familiar, Hospital General de Zona, Unidad de Medicina Familiar (HGZ/UMF) No. 58. Estado de México. México.

pleta;^{6,8} comprende el aspecto de malformaciones de la agiria-paquigiria, anomalías de los ventrículos agrandados y otras agenesias o malformaciones del cuerpo calloso. La lisencefalia tipo I es consecuencia de una migración neuronal anómala entre la 10a. y la 14a. semanas de gestación^{7,8} recordando un encéfalo fetal.

Esquizefalia es otra malformación y este término se aplica a la existencia de hendiduras cerebrales como consecuencia de un desarrollo defectuoso del manto cortical durante el primer trimestre de la gestación con predominio en las cisuras de Silvio.

Dentro de las características clínicas: la gestación puede tener una duración normal, el aspecto del paciente puede ser normal, o anormal dependiendo del síndrome específico;^{7,9} pueden presentar durante el primer año de vida convulsiones que pueden ser: de tipo tónico, tónico-clónico, mioclónico, la inteligencia puede ser normal y el desarrollo cognitivo puede disminuirse después, las convulsiones pueden ser de difícil control posteriormente y en evaluaciones familiares otros son asintomáticos.⁷

Otras manifestaciones son: retraso mental, hipotonía, cuadriplejía espástica, opistótonos, algunos requieren de gastrostomía o tienen neumonías por broncoaspiración.^{1,7}

Las técnicas de neuroimagen como la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo y la resonancia magnética (RM) permiten visualizar todas estas alteraciones,^{8,9-11} en el electroencefalograma (EEG) se pueden encontrar los siguientes patrones a). Una actividad rápida generalizada (8.18 c/s) con una amplitud alta como de 50 μ V, b). Actividad lenta generalizada continua con amplitud alta cerca de 300 μ V; c). Complejos punta onda lenta con una amplitud de 500 μ V a 3000 μ V; y d). Patrones alternantes constituidos por brotes de punta-onda alternando con periodos de depresión electrocerebral, con amplitud de 500 a 2000 μ V. Un 99% de pacientes con lisencefalia mostraron patrones de (a) o (c).¹⁸

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino producto de la 3a. gestación, de madre de 30 años de edad con embarazo gemelar de 37 semanas de gestación que cursó con dos amenazas de aborto a la 9a. y 14a. semana de gestación tratada con medicamentos no especificados, sin necesidad de hospitalización; se realizó cesárea por producto gemelar y bajo bloqueo peridural. Se obtuvieron dos productos vivos, siendo el paciente el gemelo II de 3.080 kg de peso, talla de 47 cm, PC: 35 cm, Apgar: 7-8 al minuto y a los 5 minutos respectivamente; el gemelo I de 2.6 kg de peso, talla 48 cm, PC: 34 cm, Apgar: 8-9 al minuto y 5 mi-

nutos respectivamente, ambos del sexo masculino y univitelinos. El desarrollo psicomotor normal hasta el momento de su diagnóstico. Resto de antecedentes sin importancia.

Su padecimiento actual lo inicia a los 5 meses de edad manifestado por crisis parciales simples (CPS) tónicas con movimientos de cabeza hacia el lado izquierdo y elevación del hombro del mismo lado hacia arriba en número de 3 a 4 en 24 horas. En duración mínima de 2 segundos, siendo esto posterior a una caída de una altura de medio metro. Estos eventos se repitieron casi a diario con las mismas características hasta los 8 meses de edad en que fue ingresado al servicio de pediatría del Hospital General Regional No. 72 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tlalnepantla, Estado de México, para su valoración y tratamiento.



Figura 1. TAC de cráneo del gemelo II en un corte axial, en donde se muestra la atrofia corticosubcortical bilateral, la lisencefalia, paquigiria, dilatación de las cisuras de Silvio y cisura interhemisférica profunda.

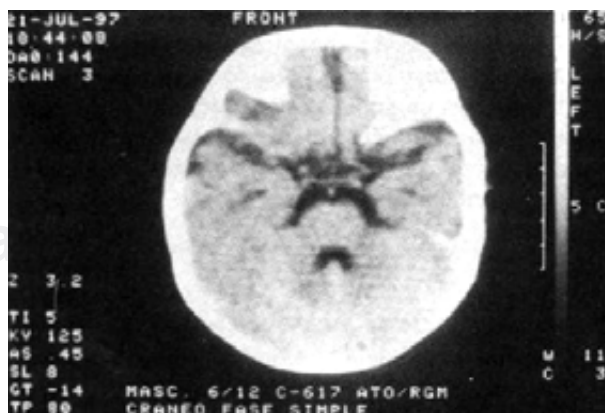


Figura 2. TAC de cráneo del gemelo II en un corte axial, en donde se muestra la cisterna de la base del cuarto ventrículo muy dilatada, cisura interhemisférica muy profunda y la agenesia del cuerpo calloso.

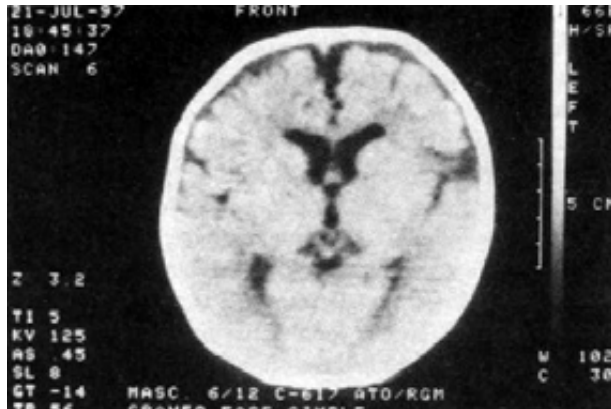


Figura 3. TAC de cráneo del gemelo II en un corte axial, en donde se muestran los datos de paquigiria, agrandamiento de los ventrículos laterales, la cisura interhemisférica profunda y la cisterna de Silvio izquierda más profunda (esquizoencefalia).

Durante su estancia se le practicó una TAC de cráneo en donde se observó: Atrofia corticosubcortical bilateral de predominio derecho y datos de lisencefalia reportándose como: paquigiria, lisencefalia, dilatación ventricular y compensadora a la atrofia, hipoplasia del cuerpo calloso, dilatación de las cisternas de la base y más manifiesto en la Silvio, se observó la cisura interhemisférica profunda.

Se realizó un EEG en donde se observa la presencia de: actividad lenta difusa de origen subcortical bilateral y de predominio derecho de carácter inespecífico, representativo como patrones de complejos punta y onda lenta con una amplitud de 400 μ V, con periodos de depresión electroencefalográfica. Recibió tratamiento con ácido valproico a dosis de 30 mg x kg x día en forma inicial, desapareciendo las crisis convulsivas en el paciente y egresándose a su domicilio asintomático.

Al gemelo I que se encontraba asintomático, se le realizaron los mismos estudios, observándose las mismas lesiones en un grado menor, no recibió ningún tratamiento, manteniéndose en observación periódica. Se muestran las figuras 1, 2 y 3 de las imágenes de TAC de cráneo del gemelo II.

DISCUSIÓN

El presente reporte de pacientes gemelos univitelinos, con TMN, uno de ellos con manifestaciones de crisis convulsivas antes del año de edad y diagnosticado por TAC de cráneo, se encontró como factores etiológicos prenatales un historial del embarazo que jugó un papel importante, así como el nacimiento. Esto fue determinado por Palmiini y colaboradores⁵ específicamente por: san-

grados durante la gestación (amenaza de aborto), gestación gemelar, abortos espontáneos y otros relacionados con trauma, infecciones, ingestión de medicamentos, exposición a radiaciones, etc. Al nacimiento de los factores que menciona y evaluó son: asfixia neonatal, incompatibilidad a RH entre otros. De los cuales la amenaza de aborto jugó un papel importante como etiología en nuestro paciente asociado a otros eventos como embarazo gemelar y asfixia neonatal leve.

La frecuencia del daño potencial en los eventos prenatales estudiado por Palmiini y colaboradores y los hallazgos encontrados, sugieren que los eventos prenatales mencionados potencialmente dañinos, juegan un rol central en la patogénesis de los TMN en los humanos; otros factores como intoxicaciones, malformaciones uterinas, alteraciones metabólicas, trauma, factores genéticos,⁶⁻⁸ también lo son.

En los casos reportados por Stewart¹⁶ y Jellinger¹⁷ las madres tuvieron sangrado transvaginal recurrente durante el embarazo (amenaza de aborto) en la primera mitad de la gestación, la falla circulatoria fetal o hipoxia era sospechada; en estos casos los TMN correspondieron a lisencefalia tipo I.

Finalmente el estudio de Palmiini refiere que ningún factor específico pudo ser correlacionado con la aparición de TMN en forma específica; para cada tipo de alteración de TMN varios factores específicos podrían ser identificados. La relación de otros factores durante el embarazo con TMN han recibido apoyo en la literatura.

Un gran número de pacientes con TMN y epilepsia están siendo diagnosticados y se han determinado los factores etiológicos involucrados en forma importante.

Los factores prenatales encontrados como amenaza de aborto manifestado por sangrado transvaginal durante la primera mitad de la gestación en dos ocasiones en la 9a. y la 14a. semana de gestación en la madre gestante de nuestros pacientes, aunado al parto gemelar y asfixia neonatal leve (Apgar 7-9) fueron los factores etiológicos prenatales y postnatales que jugaron un papel en la etiología de los TMN encontrados en nuestro paciente que los manifestó por crisis convulsivas antes del año de edad.

Este caso correspondió a una lisencefalia tipo I.^{6,7} Este hallazgo del historial prenatal materno durante la gestación y los hallazgos por imagenología nos hace reflexionar para profundizar en todo paciente pediátrico con epilepsia sobre todo con crisis parciales¹⁵ para la realización de una TAC de cráneo para la búsqueda de alteraciones estructurales y en especial para la TMN.

El presente estudio se reporta por ser un caso poco común en pacientes gemelos, uno sintomático y otro asintomático, con alteraciones de la migración neuronal; y como se menciona en la literatura es poco frecuente así

como su reporte del mismo. Una investigación prospectiva de estos casos y en gemelos nos proveerá mayor información acerca del rol de los factores etiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stephen A. *Defectos estructurales congénitos*. En: Swaiman K, ed, *Neurología Pediátrica*. Madrid: Mosby 1996; 26: 429-79.
2. Volpe JJ. *Neuronal Proliferation, Migration, Organization, and Myelination*. En: Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*. Filadelfia: Saunders 1978; 2: 33-68.
3. López A. *Desarrollo embrionario del SNC. Aspectos generales*. En: López A, ed. *Anatomía funcional del sistema nervioso central*. México: Limusa 1993; 2: 27-59.
4. De Meyer W. *Classification of cerebral malformation. Birth defects* 1971; 7: 78.
5. Palmieri A, Anderman E, Anderman F. Prenatal Events and genetic factors in epileptic patients with neuronal migration disorders. *Epilepsia* 1994; 35: 965-73.
6. Bart P. Disorders of Neuronal Migrations. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 1-16.
7. Dobyns W, Truwit C. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics* 1995; 26: 132-47.
8. Kuzniecky R, Magnetic resonance imaging in development disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994; 35: S44-56.
9. Dobyns B, Estratton R, Greenberg F. Syndromes and isolated lissencephaly sequence. *Am J Genet* 1984; 18: 509-26.
10. Byrd SE, Bohan TP, Osborn RE et al. The CT and RM evaluation of lissencephaly. *AJNR* 1988; 9: 923.
11. Volpe JJ. *Specialized Studies in the neurological evaluation*. En: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborns*. Filadelfia. Saunders 4: 97-123.
12. Barkovich A, Jackson D, Boyer R. Band Heterotopias: A Newly recognized Neuronal Migration Anomaly. *Radiology* 1989; 171: 455-8.
13. Rijk-Van-Andel, JF, WEM Arts, A Hoffman, A Staal MF. Niermeijer: Epidemiology of Lissencephaly type I. *Neuro-epidemiol* 1991; 10: 200-4.
14. Barkovich A, Lock T, Carrol C. The spectrum of lissencephaly: Report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 30: 139-46.
15. Aguilar F, Sosa R, Castillo C. ¿Se debe realizar tomografía axial computarizada de cráneo a todos los pacientes con epilepsia? *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 845-50.
16. Stewart RM, Richman DP, Caviness vs Jr. Lissencephaly and Pachigryria: an architectonic and tomographic analysis. *Acta Neuropath (Berl)* 1975; 31:1-12.
17. Jellinger K, Tett A. Agyria-Pachigryria (lissencephaly syndrome). *Neuropediatrics* 1976; 7: 66-91.
18. Rijk-Van-Andel J, Arts W, Weerd A. EEG and Evoked Potentials in a Series of 21 patients with lissencephaly type I. *Neuropediatrics* 1992; 23: 4-9.

Correspondencia:
Dr. José Felipe López Herrera
Retorno de Las Abubillas No. 31
Fraccionamiento «Las Alamedas»
Atizapán de Zaragoza
Estado de México
CP. 52970
Tel. 824- 62-28

Enfermedad celiaca y diabetes mellitus dependiente de insulina.

Los autores han investigado muestras de suero de 737 pacientes con diabetes mellitus dependiente de insulina para anticuerpos antiendomisio IgA. Obtuvieron resultados positivos en 18 pacientes, de los cuales 17 habían sido estudiados clínicamente. Once pacientes presentaban síntomas gastrointestinales: diarrea (8), vómitos (4) y meteorismo (2). Sólo un paciente tenía síntomas de anemia. Ocho de estos enfermos habían solicitado consejo médico a propósito de sus síntomas, pero ni su familia ni los médicos del hospital consideraron el diagnóstico de enfermedad celiaca.

Según los autores, los datos recogidos corroboran la evidencia de una asociación entre enfermedad celiaca y diabetes mellitus dependiente de insulina en el Reino Unido, y subrayan la necesidad de una mayor concienciación de la posibilidad de que una segunda enfermedad crónica pueda explicar los síntomas discapacitantes en un enfermo ya sometido a revisiones clínicas a largo plazo por un cuadro de duración indefinida. (H.R. Gillett y A. Ferguson. *Lancet* 1997; 349(9066): 1698).

Tomado de: *MTA-Pediatría*, Vol. XVIII, No. 12.