

La esquizencefalia como causa de epilepsia. Revisión de la literatura e informe de un caso

José Felipe López Herrera,* Rubén García Ramírez,** Gerardo Sánchez Vaca,***
Ma. de los Ángeles Pérez Zárate****

RESUMEN

Los trastornos de la migración neuronal comprenden un grupo de lesiones estructurales caracterizados por desorganización de la arquitectura cortical. Las malformaciones de la corteza cerebral son bien reconocidas más frecuentemente como causa de epilepsia, retardo en el desarrollo, déficit neurológico y retardo mental. En esta comunicación se revisa la esquizencefalia y se informa de la experiencia de los autores en el manejo de un caso.

Palabras clave: Esquizencefalia, epilepsia de difícil control, anomalías de la migración neuronal.

SUMMARY

The neuronal migration disorders (NMDs) comprise a group of developmental structural lesions characterized by disorganization of cortical architecture. Cerebral cortex malformations are frequently known as cause of: epilepsy, developmental delay, neurological deficit and mental delay. This report reviews the schizencephaly and the experience of the authors in the management of one case of this disease.

Key words: Schizencephaly, intractable seizures, neuronal migration disorder.

Las malformaciones del desarrollo cortical comprenden un amplio espectro de anomalías cerebrales severas. Se diagnostican con frecuencia en pacientes con epilepsia focal; algunos pueden ser identificados mediante resonancia magnética (RM).¹

Clasificación. Los defectos de la migración neuronal probablemente son las malformaciones más frecuentes del sistema Nervioso Central (SNC); sin embargo, no se conoce bien y son difíciles de clasificar, aunque se clasifican en dos grandes grupos: trastornos de la proliferación neu-

ronal y trastornos de la migración neuronal (TMN). Éstas últimas alteraciones representan un grupo de malformaciones congénitas del sistema nervioso central (SNC) en las que se altera el proceso mediante el que millones de células migran de la matriz germinal, hacia el sitio en el que se encontrarán el resto de la vida. El grado de desorganización citoarquitectónica y la extensión del comportamiento cerebral varía extensamente.²⁻⁵

Probablemente los tipos más conocidos de TMN son: lisencefalia, esquizencefalia, paquigiria, polimicrogria, heteropatías neuronales y agenesia del cuerpo calloso.⁶⁻⁸

Esquizencefalia. La esquizencefalia es la más severa de estas malformaciones cerebrales;⁹ se origina hacia finales del segundo mes de la gestación, debido a la falta de desarrollo del manto cortical en las zonas donde se forman e invaginan las cisuras cerebrales primarias, lo que provoca hendiduras hemisféricas usualmente bilaterales y simétricas. Cuando los labios de la invaginación se encuentran ampliamente separados, es frecuente que esta malformación se asocie con dilatación ventricular masiva.²

El término de esquizencefalia se aplica a la existencia de hendiduras en los hemisferios cerebrales, definido como un forro de materia gris hendida, que se extiende desde la superficie pial a los ventrículos.^{10,11}

* Médico adscrito al Servicio de Pediatría. Hospital General Regional No. 72, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Estado de México. Adiestramiento en Servicio en Neuropediatría. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS). México, D.F.

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

*** Médico Neuropediatra adscrito al Servicio de Neuropediatría del Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México, D.F.

**** Directora de la UMF No. 58 del Instituto del Seguro Social (IMSS). Tlalneapantla, Edo. de México.

La primera descripción de estas anomalías, basadas en observaciones de autopsia fueron informadas como porencefalias, sin ser reconocidas como malformaciones del desarrollo. En 1946 Yakovlev y Wadsworth^{12,13} reconocieron la característica de estas anomalías (su orientación simétrica bilateral, la extensión hacia el ventrículo y la persistencia del grosor de materia gris celular, a lo largo de la pared de la hendidura), y propusieron el término "esquizencefalia" para hacer énfasis en la malformación de esta enfermedad, que es de origen ontogénico.

Tipos de esquizencefalia. Se refieren dos tipos: el Tipo I es la esquizencefalia de labio cerrado, caracterizado por la presencia de arruga sólida de la pia-ependimial. La del Tipo II, que es la esquizencefalia del labio abierto, caracterizada por la presencia de una hendidura de labios separados e hidrocefalia.^{10,11}

Desde la descripción original, en otras autopsias se ha encontrado que tal condición puede ser unilateral y compatible con larga vida, y ocasionalmente se diagnostica en vida por angiografía y neuromiografía, o durante el curso de una exploración quirúrgica. Durante el último decenio el advenimiento de la resonancia magnética y la TAC craneal, se diagnostican con más frecuencia.

Gracias a la neurorradiografía se han agregado más características de la esquizencefalia, como que las unilaterales son más comunes que la bilateral, y las de labio abierto, más frecuentes que los del labio cerrado. También se informa que las unilaterales encuentran asociadas con pequeñas malformaciones, en contraste con las bilaterales que se asocian con grandes malformaciones que determinan las alteraciones de la estructura cerebral.

Packard¹⁰ hace en forma retrospectiva una correlación clínica y radiológica de los hallazgos, señalando lo siguiente: con respecto al tipo y localización de la esquizencefalia, la unilateral es más frecuente que la bilateral (62% y 38% respectivamente) y la de labio abierto más que la de cerrado (62% y 38% respectivamente); 52% se encontraron en el hemisferio izquierdo, 24% en dos en lóbulos, y 23% en tres lóbulos y en el 72% la cisura central fue la afectada. Los lóbulos más afectados son el frontal y el parietal.

Asociación de anomalías del SNC. En 45% encontraron ausencia de *Septum pelucidum*, en 34%, ausencia del cuerpo calloso y en 9%, atrofia del nervio óptico (displasia septo-óptica); 40% tuvieron en displasia cortical focal, 19% quistes aracnoides; además observaron hemiatrofia cerebral, encefalocele del vertex y displasia cerebelosa.

Presentación neurológica. Se informa: retraso motriz (38%); hidrocefalia (21%) y convulsiones (13%) y hemiparesia (72%); todo esto varía de acuerdo a la presentación de la esquizencefalia.

Las convulsiones y electroencefalogramas (EEG). 57% desarrollan convulsiones, sin encontrar correlación con el subtipo de esquizencefalia; las de tipo parcial compleja se encuentra en 70%, también se observan espasmos infantiles generalizados tónico-clónicas.

Las crisis convulsivas fueron clasificadas en un 62% de difícil control en las bilaterales y en las unilaterales en un 25%, los EEG tuvieron descargas de punta y ondas marcadas que se correlacionaban con la localización de los límites de la esquizencefalia, 22% tuvieron descargas epileptiformes.

La hidrocefalia. Se encuentra en 34% por lo que requirieron una derivación ventriculoperitoneal; en cuatro de los niños estudiados por Yakovlev y Wadsworth la esquizencefalia fue de labio abierto unilateral y, la derivación disminuyó la abertura de la esquizencefalia y expansión de la corteza.

El neurodesarrollo. Fue pobre, fueron afectados el 51% en forma severa, el 32% en forma moderada y el 17% en forma mínima, siendo los más afectados lo que presentaban la esquizencefalia en forma bilateral que los unilaterales (62% y 28% respectivamente); algunos de ellos tuvieron educación especial.

El sistema motor. Estuvo usualmente comprometido, sólo en 9% del examen motor fue normal, el 47% tuvieron cuadriparesia espástica y 40% hemiparesia espástica; en 4% del examen motor mostró hipotonía generalizada.

El desarrollo del lenguaje. Estuvo comprometido en un 68%; los que tenían esquizencefalia unilateral, estuvieron menos comprometidos lo que la tenían bilateral (48% y 6% respectivamente), el grado del compromiso del lenguaje no tuvo relación con el hemisferio involucrado por la esquizencefalia.

Historia de las crisis convulsivas. Experimentaron crisis moderadas, severa y mínima en frecuencia de 30%, 56% y 15% respectivamente.

Otras condiciones médicas: Dos pacientes tuvieron múltiples anomalías somáticas y dos con alteraciones metabólicas, otros, alteraciones faciales, paladar hendido y alteraciones de la órbita; 24 pacientes tuvieron dextrocardia, coartación de la aorta y riñones displásicos o multiquísticos; 38 pacientes con fenilcetonuria; 45 pacientes necesitaron hormona tiroidea por presentar hipotiroidismo y 15 tuvieron alteraciones cromosómicas.

Hallazgos patológicos: Veinticuatro niños murieron por meningitis debido a *Staphylococcus aureus* y 34 por deshidratación, no explicable; los lóbulos afectados fueron el parietal y la cisura central, así como alteraciones en los giros, *Septum pelucidum* y cuerpo callosos ausentes, polimicrogria.

Un estudio semejante¹¹ al de estos dos autores,^{9,10} aunque con menor número de pacientes, muestra hallazgos parecidos. Otros estudios,^{1,14} informan la presencia de quiste aracnoideo u holoprosencefalia y diabetes insípida: Algunos autores recomiendan la cirugía para el tratamiento de las crisis de difícil control.¹⁵⁻¹⁷

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente del sexo femenino de tres años de edad, producto de la primera gestación de madre de 30 años de edad, con embarazo de término, eutócico, con peso al nacimiento de 2.3 kg, sin datos de asfixia perinatal. Como antecedentes de importancia presentó durante la primera semana del embarazo herpes zoster, así como en el segundo mes, habiéndosele administrado aciclovir y rivavirina: a los cinco meses de gestación la madre presentó sangrado transvaginal con amenaza de parto prematuro.

Desde los tres meses de edad la madre nota que el niño no sostiene la cabeza ni fija la mirada y tiene discreta hipotonía generalizada; a los 8 meses de edad presentó crisis convulsivas de tipo tónico-clónica generalizadas con duración mínima de 10 minutos y otras que las refiere la larga duración. Recibió tratamiento con DFH, volviendo a presentar las crisis al año de edad.

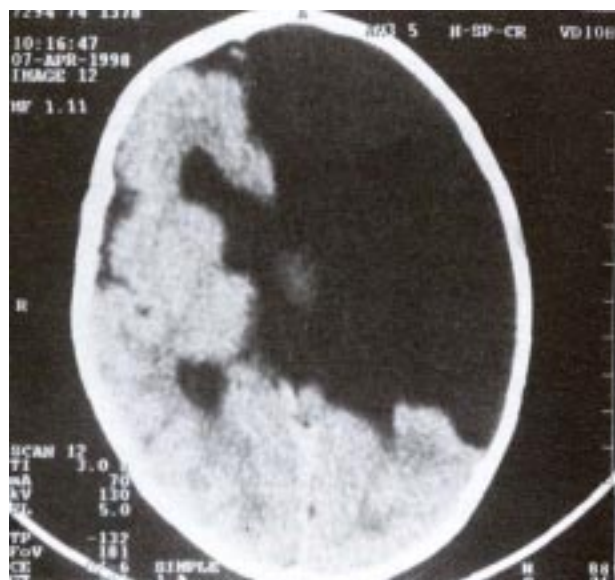


Figura 1. TAC de cráneo simple en corte axial donde se puede apreciar giros anchos y poco profundos, datos compatibles con paquigiria, además de hendidura parietal derecha con una cortical gruesa adyacente a esta hendidura (esquizencefalia de labio cerrado). En el lóbulo frontal derecho la cortical es ancha (displasia cortical).



Figura 2. TAC de cráneo simple en corte axial: se aprecia colección en el hemisferio izquierdo que se comunica con el cuerpo ventricular, la colección tiene localización frontal, temporal y parietal y tiene una densidad de LCR. Se observa ausencia de Septum pelucidum, agenesia del cuerpo callosos y datos de polimicrogiria en región frontal derecha.

A los 8 meses no mostraba sedestación, ni gateo, ni emitía fonemas; al año seis meses no presentaba bipedestación, no caminaba ni toma los objetos con sus manos, se le diagnostica a esta edad una cardiopatía congénita referida como insuficiencia tricuspídea, retraso psicomotor que va de moderado a severo.

A los dos años de edad se le realizó TAC de cráneo, que informó esquizencefalia bilateral. Es enviado al Servicio de Neuropediatría del Centro Médico Nacional (CMN) "Siglo XXI" para su valoración y tratamiento; donde se encuentra a la exploración neurológica: PC de 45 cm. Por debajo de la percentila 2SD, asimetría facial, imposibilidad para la mirada conjugada hacia el lado izquierdo, ptosis palpebral del lado derecho, existe cuadriparesia espástica, aumento del tono muscular, hiperreflexia, reflejos miotáticos incrementados, no tiene control del cuello ni del tronco, no rueda.

Se toma nueva TAC de cráneo y se observa esquizencefalia de labio abierto izquierdo y cerrado derecho con trastornos de la migración neuronal, paquigiria y polimicrogiria; existe además una colección que se comunica con el cuerpo del ventrículo y produce efecto de masa siendo su localización en región frontal, temporal y parietal izquierdo, con densidad del LCR, por lo que no hay desarrollo del lóbulo frontal, temporal y parietal izquierdo (Figuras 1, 2 y 3).

A la edad de tres años continúa con crisis convulsivas diarias, de predominio derecho, calificándose éstas como parciales motoras derechas. Desde su inicio se le ha administrado anticonvulsivantes del tipo: difenilhidantoinato (DFH); carbamacepina (CBZ); valproato de magnesio (AVP); éstas se han administrado por separado y los dos últimos medicamentos en combinación controlando la concentración óptima, sin poder regular las crisis convulsivas.

DISCUSIÓN

La esquizencefalia representa un trastorno del desarrollo de la corteza cerebral que ocurre durante el tiempo de la migración neuronal (entre el segundo y quinto mes de la gestación). El daño de la matriz germinal, glia radial, o del neuroblasto, puede ocurrir por causas diversas: genéticas, tóxicas, vasculares, infecciosas, o metabólicas. Es probable que sea el resultado de varios insultos que coinciden en un tiempo crítico del desarrollo cerebral.

Por radiología es difícil distinguir entre la esquizencefalia severa y una hidraencefalia, sin embargo, como ya se mencionó la diferencia más notoria es la existencia de una hendidura en los hemisferios cerebrales, semejando un forro de materia gris hendida, la cual se extiende de la superficie pial a los ventrículos.

La presentación de este caso clínico tuvo como objeto contrastar los hallazgos de otros autores en los aspectos

radiológicos y clínicos, así como la presencia de crisis convulsivas de difícil control. Este último aspecto obliga a realizar estudios neurorradiológicos en pacientes con crisis convulsivas durante la etapa de lactancia, con el fin de identificar la probable etiología de las crisis convulsivas y eventuales alteraciones en el neurodesarrollo.

Este caso coincide con lo informado, en los siguientes hallazgos: la localización de la esquizencefalia fue bilateral, de predominio izquierdo, de labio abierto severo, en el lado derecho, el labio estaba cerrado y era mínimo; aunque es más común la forma unilateral de labio abierto.

El sitio anatómico estuvo a nivel de ambas cisuras centrales (cisura de Silvio) y abarcó tres lóbulos (frontal, temporal, y parietal izquierdo) y el hemisferio más afectado fue el izquierdo, que suele ser el más común encontrado.

Las anomalías asociadas encontradas fueron: la ausencia del *Septum pelucidum*, de los lóbulos frontal, temporal y parietal izquierdo, del cuerpo caloso, displasia cortical del lóbulo frontal derecho, hemiatrofia cerebral derecha y las lesiones del labio cerrado derecho y labio abierto izquierdo. El paciente presentó microcefalia, déficit motor severo, convulsiones de difícil control y cuadriparesia espástica. Las manifestaciones se iniciaron desde temprana edad, diagnosticándose por TAC de cráneo y por la persistencia de las crisis convulsivas y su déficit motor.

Respecto a las crisis convulsivas. La niña desarrolló crisis convulsivas a partir de los 8 años de edad, siendo éstas parciales y complejas (de tipo tónico-clónica), las que por tener esquizencefalia bilateral son de difícil control, según algunos autores. Los EEG se correlacionaron con los grafoelementos y la presencia de descargas de punta onda que correspondían a los sitios de la esquizencefalia.

En cuanto a su neurodesarrollo: la niña estaba afectada severamente, con déficit motor severo manifestado por la cuadriparesia espástica, trastorno del lenguaje y las crisis convulsivas. Otros hallazgos fueron: asimetría facial, imposibilidad para la mirada conjugada hacia el lado izquierdo, ptosis palpebral izquierda y cardiopatía congénita del tipo de insuficiencia tricuspídea.

Con respecto a las causas que dieron lugar al problema, tal vez pudiera tener relación con el proceso viral que presentó la madre en la primera semana de la gestación y durante el segundo mes, cuando enfermó de herpes zoster y fue tratada con ciclovir y rivavirina; además del sangrado transvaginal al quinto mes del embarazo. Por otro lado, cabe hacer hincapié en la necesidad de hacer estudios electrofisiológicos en los niños lactantes con crisis convulsivas^{18,19} y la utilidad de la TAC de cráneo en todos los pacientes con epilepsia.^{20,21}

Se ha considerado también que la epilepsia refractaria, o de difícil control, se refiere a aquellas pacientes en



Figura 3. TAC de cráneo contrastada en corte axial: Se observa la esquizencefalia severa del lado izquierdo. La colección de LCR hace efecto de masa hacia el hemisferio derecho. Se observa claramente que no hay desarrollo de los hemisferios: frontal, temporal y parietal izquierdo.

quienes las convulsiones no remiten, a pesar del tratamiento antiepiléptico; a este respecto la literatura es escasa aunque se menciona una frecuencia de 8% hasta un 20%; la refractariedad no depende únicamente del tipo de epilepsia, sino también del tipo de tratamiento, de la edad de presentación y si existe déficit intelectual, daño estructural, u otro tal como refieren algunos autores.^{4,22}

Actualmente los estudios neurorradiológicos y el EEG han venido a evidenciar en forma más adecuada la probable etiología de las crisis convulsivas, sobre todo las de difícil control.

CONCLUSIÓN

La experiencia con este caso permitió constatar la utilidad de los estudios neurorradiológicos, como son la TAC y RMI del cráneo y el EEG, para el diagnóstico oportuno de las crisis convulsivas sobre todo cuando éstas son de difícil control debido a anomalías del desarrollo del SNC. La esquizencefalia es el TMN más severo; existen dos tipos de ellas: las de Tipo I de labio cerrado, y la de Tipo II de labio abierto, los que se comunican con los ventrículos. La esquizencefalia se caracteriza por hendiduras anormales con un forro de materia gris que se extienden de la superficie pial a los ventrículos, que pueden ser unilaterales o bilaterales siendo más graves las bilaterales.

En este caso correspondió a una esquizencefalia del Tipo II, causada por uno de tres factores, que durante el 2° al 5° mes de la gestación produjo el problema; éstos son: virus, medicamentosos hemorragia transvaginal. Efectivamente este tipo de esquizencefalia se acompaña de otras alteraciones, no solamente en el cerebro sino en otras partes del organismo, esta anomalía ocurre durante el tiempo de la migración neuronal.

Los hallazgos observados en el presente caso son compatibles con lo informado por otros autores. En este caso la esquizencefalia se relacionó con crisis convulsivas de difícil control y uno de los probables tratamientos pudiera ser la derivación ventricular o el quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briellman R, Jackson G, Berkovic S. Twins with different temporal lobe malformations: Schizencephaly and arachnoid cyst. *Neuropediatrics* 1998; 29: 284-88.
2. Vélez L. Trastornos de la migración neuronal. *Gac Med Mex* 1998; 134: 207-14.
3. Aswhal S. Defectos estructurales congénitos. En: Swaiman K. Ed Neurología Pediátrica. Madrid. *Mosby* 1996; 25: 443-9
4. Palmini A, Anderman F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991; 30: 741-9.
5. Barkovich A, Kuzniecky R, Dobyns W, Jackson G, Becker L. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996; 27: 59-63.
6. Dobyns W, Truwit C. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 Update. *Neuropediatrics* 1995; 26: 132-47.
7. Barth P. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 1-16.
8. Kuzniecky R. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994; 35: (suppl 6) S44-56.
9. Larroche JC. *Malformations of the nervous system*. En: Greenfield's neuropathology. 4th ed. Edward Arnold. London, England 1984; 385-436.
10. Packard A, Miller V, Delgado M. Schizencephaly: Correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997; 48: 1427-34.
11. Granata T, Battaglia G, D'incerti L, Franceschetti S, Spreafico R. Schizencephaly: Neuroradiologic and epileptologic findings. *Epilepsia* 1996; 37: 1185-93.
12. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle I. Clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946; 5: 116-30
13. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle II. Clefts with hydrocephalus and lips separated. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946; 5: 169-206.
14. Sztriha L, Várady E, Hertecant J, Nork M. Mediobasal and mantle defect of the prosencephalon: Lobar holoprosencephaly, schizencephaly and diabetes insipidus. *Neuropediatrics* 1998; 29: 272-5.
15. Landy HJ, Ramsay RE. Temporal lobectomy for seizures with associated unilateral schizencephaly. *Sur Neurol* 1992; 37: 477-81.
16. Leblanc R, Tampieri D, Robitaille Y, Feindel W, Anderman F. Surgical treatment of intractable epilepsy associated with schizencephaly. *Neurosurgery* 1991; 29: 421-9.
17. Poblano A, Garza S, Ibarra J. Utilidad de la electroencefalografía en la evaluación del recién nacido. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 144-52.
18. Stafstrom C, Holmes G. *Electrophysiologic in the newborn*. Seminars In Neurology 1993; 13: 10-17.
19. Aguilar F, Sosa R, Del Castillo C. ¿Se debe realizar tomografía axial computarizada de cráneo en todos los pacientes pediátricos con epilepsia? *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 845-50.
20. Commission on neuroimaging of the international league, Against epilepsy. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1255-6.
21. Aguilar R, Maratín L. Crisis convulsivas de difícil control. Epilepsia refractaria. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55: 417-25.

Correspondencia:

Dr. José Felipe López Herrera.
Retorno de las Abubillas No. 31
Fraccionamiento "Las Alamedas"
Atizapán de Zaragoza
C.P. 52970, Tel. 58-24-62-28