

Síndrome de Walker-Warburg. Informe de un caso y revisión bibliográfica

Gerardo Sánchez Vaca,* José Felipe López Herrera,** Rubén García Ramírez***

RESUMEN

Se presenta un caso del síndrome de Walker-Warburg la cual es una entidad autosómica recesiva dentro de la lisencefalia Tipo II. Esta se cataloga dentro de las distrofias musculares congénitas y sus características son: hidrocefalia congénita, alteraciones de la cámara anterior del ojo (cataratas congénitas bilaterales), además de alteraciones retinarias y atrofia del nervio óptico.

Se puede presentar crisis convulsivas, hipotonía al nacimiento de predominio proximal, cambios distróficos en la biopsia muscular con fibrosis, endo y perimisial en ausencia de necrosis, cambios electromiográficos, con potenciales de bajo voltaje y elevación de las enzimas musculares. Puede haber también malformaciones de Dandy-Walker con hipoplasia de vérnis y pérdida de la morfología del mesencéfalo.

Palabras clave: Trastornos de la migración neuroblástica, lisencefalia, distrofia muscular.

La migración de los neuroblastos del cerebro están genéticamente programados por el neuroepitelio primitivo, una vez que termina el ciclo mitótico. Los trastornos de la migración neuroblástica representan un grupo de malformaciones congénitas del sistema nervioso central (SNC) que alteran el proceso de migración de millones de células de la matriz germinal hacia el sitio en el que ubicarán el resto de la vida.

SUMMARY

Walker-Warburg Syndrome is an autosomic recessive entity in type II Lissencephalia. It is classified within congenital muscular dystrophy and its characteristics are: congenital hydrocephaly, front eye chamber alterations (bilateral congenital cataracts), besides retinal alterations and optic nerve atrophy.

It can present convulsive crisis, hypotonia at proximal predominance birth, dystrophic changes at muscular biopsy with fibrosis, endo and perimysial in necrosis absence, electromyographic changes with low voltage potentials and muscular enzyme raising. Dandy-Walker malformations can be developed with vermis hypoplasia and mesencephalon morphology loss.

Key words: Neuroblastic migration disturbances, lissencephalia, muscular dystrophy.

Los mecanismos del movimiento celular todavía no han sido claramente dilucidados. Los desórdenes de la migración neuroblástica pueden ser inducidos por factores no genéticos, como lesiones u otras causas que dañan o destruyen durante el periodo fetal las fibras gliales radiales. La migración neuroblástica constituye uno de los mayores problemas por los que el SNC toma forma.

Las alteraciones de la migración neuroblástica (TMN) son un grupo de malformaciones de la corteza cerebral. El mejor conocido es la lisencefalia (cerebro liso), resultan de la incompleta migración neuroblástica hacia la corteza durante el 3º y 4º mes de la gestación, tomando en cuenta que el proceso de migración comienza muy tempranamente alrededor de la 4ª semana de gestación y no termina hasta el fin del primer año de vida, cuando las últimas células granulares del cerebelo han llegado a su destino interno de las folias.¹⁻⁸

El síndrome de Walker-Warburg corresponde a una lisencefalia del tipo II,⁵ es la segunda lisencefalia por su frecuencia y fue la primera descrita por Walker como

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

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

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

“lisencefalia letal infantil” a la que 30 años después Warburg añadió la hidrocefalia y las alteraciones retinales, denominándose por esta razón síndrome de Walker-Warburg. La sobrevida es variable, y puede terminar en mortinato durante el embarazo y bien con la muerte antes de que los niños cumplan el año de vida, los casos que sobreviven presentan retardo psicomotor profundo;¹³ así como las crisis convulsivas.³

El síndrome de Walker-Warburg es una neurodisplasia autosómica recesiva caracterizada por la dilatación ventricular, agiria total y no focal, citoarquitectura cortical desorganizada y disgenerasía de otras estructuras del SNC;^{8,9} después este síndrome ha sido mejor clasificado por otros autores que han ido agregando, de acuerdo a la tecnología, otros aspectos morfológicos. Dobyns¹⁰ en 21 pacientes y revisión de 42 más informados en la literatura, propone los criterios para el diagnóstico y Santavouri y colaboradores¹¹ intercambiaron ideas acerca de este síndrome y enfermedad músculo-ojo-cerebro, por observar la distrofia muscular congénita y las alteraciones oculares. Otros autores¹² lo denominan síndrome de polineuropatía congénita dentro del síndrome de Walker-Warburg; y otros ya lo incluyen en sus revisiones.^{13,14}

Otras investigaciones señalan la deficiencia de mersina en este síndrome;^{15,16} y a utilidad de los potenciales somatosensoriales.¹⁷ Desde el punto de vista prenatal se puede reconocer por ultrasonido abdominal.¹⁸⁻²⁰

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente femenino, de 3 meses de edad, producto de la segunda gestación, de madre de 28 años de edad, con un embarazo de 36.2 semanas de gestación y con diagnóstico materno de diabetes gestacional al final del embarazo. La niña fue obtenida por cesárea debido a macrocefalia fetal, detectada por ultrasonido abdominal.

Fue así que se obtuvo producto vivo de 3.050 kg de peso con perímetro céfálico de 40 cm y una talla de 54 cm. El Apgar fue de 8/9 al minuto y a los cinco minutos, respectivamente. Desde su nacimiento presentó hidrocefalia. A los 21 días de vida extrauterina se le hizo una derivación ventrículo peritoneal, presentando al mes de edad crisis convulsivas referidas como tónico clónicas generalizadas de corta duración en forma ocasional; éstas se exacerbaron 15 días después lo que motivó su ingreso al servicio de neuropediatria.

En la exploración neurológica se encontró deformación craneo-facial, microoftalmia, catarata bilateral, pabellones auriculares con discreta implantación baja, las extremidades con hipotonía, sin sostén céfálico y troncal, seguimiento visual nulo, atrapamiento de pulgares en forma bilateral, e hipotonía generalizada. Durante su

estancia se le practicó tomografía de cráneo (TAC) y resonancia magnética (RM) del cráneo donde se reporta: TMN severa manifestado por lisencefalia, cisura interhemisférica muy profunda, distorsión del mesencéfalo y de la fosa posterior; atrofia corticosubcortical, hipoplasia del cuerpo calloso, hipoplasia del vermis cerebeloso, ausencia de la cisura interhemisférica.

Los potenciales visuales no dieron registro alguno en forma bilateral y los potenciales auditivos con disfunción a nivel del tallo alto. La electromiografía (EM) sin un patrón miopático característico. Se realizó biopsia muscular y de un nervio periférico mostrando fascículos irregulares con atrofia de fibras, con escaso número de ellas; proliferación de tejido fibroso endomesial y perimesial; nervio periférico con desmielinización y axones normales.

La creatincinasa (CPK) elevada: de 1850 m/L (normal de 30-70 m/L) con su fracción MM de 90.3%.

El electroencefalograma (EEG) con actividad paroxística focal de hemisferio derecho y brotes de ondas lentas de alto voltaje, en la región frontal izquierda.

DISCUSIÓN

El presente caso motiva a reflexionar que en todo recién nacido con alteraciones craneofaciales es necesario una revisión clínica con la nueva tecnología del presente siglo, y en muchas ocasiones se encontraron alteraciones del SNC, y dentro de ellas los TMN. Casi ninguna neurona del cerebro maduro humano se encuentra en el mismo sitio donde comienza su desarrollo como la célula primaria neuroepitelial. Este movimiento de las células dentro del SNC inmaduro se denomina “migración neuroblástica”, pues las neuronas son células maduras y ya han perdido toda su capacidad de migrar. El proceso de migración comienza temprano, a las cuatro semanas de gestación y no terminan hasta el final del primer año de edad posnatal cuando las últimas células granulares del cerebro han llegado a su destino interno de las folias.¹

La migración neuroblástica constituye uno de los mayores procesos por el cual el SNC toma forma y las alteraciones en su migración, son un grupo de malformaciones de la corteza cerebral, siendo más frecuente la lisencefalia y se presenta durante el 3º y 4º mes de la gestación; se han reconocido cerca de 25 síndromes con lisencefalia.³⁻⁵

Este caso clínico nos muestra el síndrome de Walker-Warburg asociado a una miopatía congénita; patología que últimamente se ha integrado para el diagnóstico del mismo. El síndrome Walker-Warburg es una neurodisplasia con carácter autosómico recesivo, caracterizado por dilatación ventricular, agiria completa no focal, citoarquitectura cortical desorganizada y otras estructuras



Figura 1. IRM-T1. Corte axial. Muestra ausencia generalizada de circunvoluciones, dilatación ventricular muy importante.

disgenésicas del SNC, las cuales son letales y con riesgo de recurrencia en 25% de los casos;⁸ la incidencia se desconoce, sin embargo, se ha mencionado una frecuencia regional de 1/33,333 de los niños nacidos;¹³ este caso correspondió a una lisencefalía del tipo II.

Clínicamente el paciente presentó desde el nacimiento: dismorfia craneofacial, que se caracterizó por macro-



Figura 3. IRM-T2-Eco-1: Corte axial. Muestra dilatación de los cuernos posteriores de los ventrículos laterales, ausencia de las circunvoluciones, acueducto cerebral dilatado, pérdida de la morfología del mesencéfalo.

cefalia, microoftalmia, cataratas bilaterales congénitas, pabellones auriculares con discreta implantación baja, hipotonía generalizada, sin seguimiento visual y retraso psicomotor, lo que está de acuerdo con lo informado en la literatura.

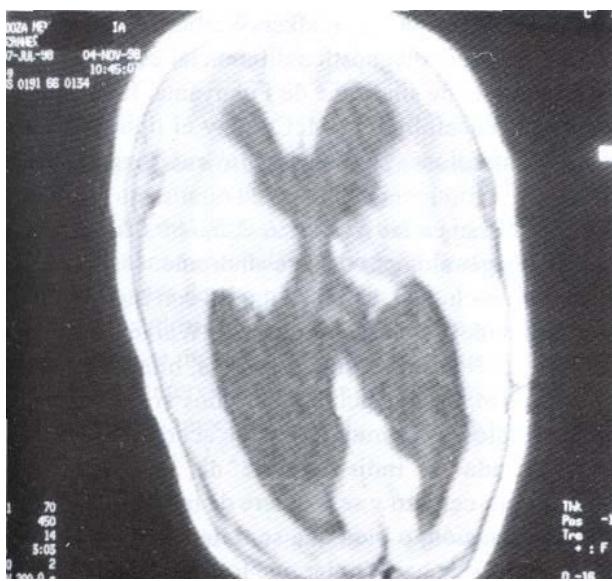


Figura 2. IRM-T1. Corte axial. Muestra lisencefalía generalizada con dilatación ventricular importante de los ventrículos laterales.

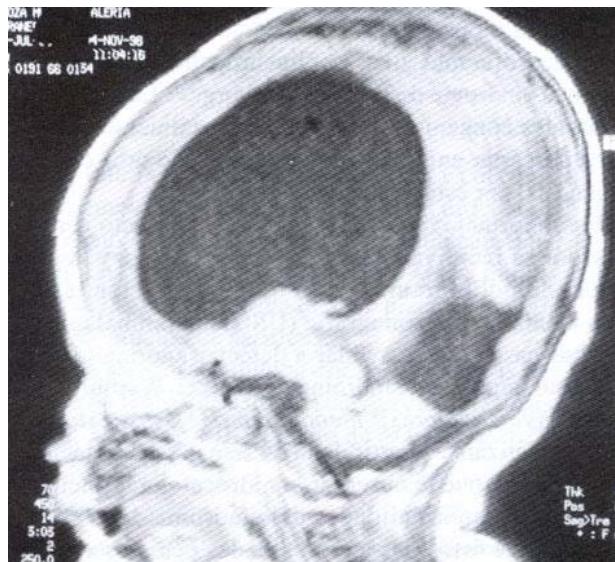


Figura 4. IRM-T1: Corte sagital. Muestra hidrocefalia importante con ausencia de cuerpo calloso, cerebelo deforme e hipoplásico, tallo cerebral deformado.



Figura 5. Muestra el cráneo turicéfalo, macrocefalia, microoftalmia, micrognatia, implantación baja de pabellones auriculares, puente nasal ancho del paciente.

Al cotejar la clínica con los hallazgos imagenológicos de hipotonía muscular, CPK con su fracción MM muy elevada, la biopsia muscular y de un nervio periférico, como distrofia muscular y polineuropatía, éstos se asociaron al síndrome de Walker-Warburg.⁹⁻¹² Las cataratas bilaterales congénitas observadas al nacimiento obligaron a descartar enfermedad por citomegalovirus o toxoplasmosis, por estudios de laboratorio.

Es importante mencionar que por su aspecto genético y por su recidivancia en 25% de los casos, y la presencia de polihidramnios durante la gestación, es de gran ayuda la ultrasonografía (USG) abdominal que en muchos casos puede ayudar a detectar anomalías, así como también el síndrome de Walker-Warburg. Algunos investigadores¹⁸ mencionan que estos estudios pueden realizarse a partir de la 34 semana de gestación; a esa edad se puede observar la hidrocefalia, principalmente, y las anomalías del síndrome de Walker-Warburg; de éstas, las anomalías oculares son características del síndrome. Se pueden encontrar también otras anomalías que pueden observarse por la USG abdominal; en el caso del síndrome de Walker-Warburg son: ventriculomegalia, macrocefalia, micro-

cefalia, encefalocele, malformaciones de Dandy-Walker, malformaciones oculares incluyendo los de la cámara anterior, microoftalmia, cataratas congénitas y colobomas.¹⁸

Diferentes autores;^{8-11,18} concluyen las siguientes características para el diagnóstico del síndrome de Walker-Warburg.

1. Lisencefalía que corresponde al tipo II (agiria global y no focal, con disminución de la corteza pero con ausencia de capas corticales).
2. Desorganización cortical y citoarquitectura caracterizada por ausencia de laminación y presencia de numerosas heterotipias gliales.
3. Dilatación ventricular evidente.
4. Deformación cerebelar.
5. Displasia retinal con formación microscópica en forma de rosas, y clínicamente manifestada por desprendimiento de retina o no; asociada a microoftalmia, opacidad corneal, cataratas y colobomas; o bien en alguna combinación.
6. Distrofia muscular.
7. Otros: malformaciones de Dandy-Walker, agenesia del cuerpo calloso, meningocele occipital, hipoplasia del nervio óptico, elevación de CPK.

De estas características se ha propuesto que el síndrome debe corresponder, principalmente, a: una lisencefalía de tipo II, que tenga malformación cerebelar, malformación ocular y distrofia muscular congénita, como hallazgos necesarios y suficientes para el diagnóstico del síndrome de Walker-Warburg.⁹

Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras entidades como la de síndrome de Fukuyama, las entidades Walker, lisencefalía tipo McComb y el tipo Barth, así como de infecciones por citomegalovirus, toxoplasmosis y varicela.³

Se muestran en las *figuras 1, 2, 3, 4 y 5* las características imagenológicas de este síndrome.

Como conclusión, la niña cumplió con los requisitos para el diagnóstico del síndrome de Walker-Warburg, con base en: la clínica, imagenología, biopsia de músculo y nervio, los potenciales evocados visuales y auditivos, estudio electromiográfico, de acuerdo a la literatura revisada es indistinguible de la enfermedad músculo-ojo-cerebro y se requiere de más estudios para su diferenciación, o bien que se trate de dos entidades diferentes. Es de hacer notar que los estudios de TAC y RM son de gran valor para la identificación de los diferentes síndromes; para el diagnóstico prenatal, la USG abdominal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarnat H. La migración neuroblástica: aspectos embriológicos y mecánicos. *Rev Neurol* 1998; 27(156): 242-6.
2. Vélez L. Trastornos de migración neuronal. *Gac Med Mex* 1998; 134: 207-14.
3. Kroon A, Smith B, Barth P, Hennekam C. Lissencephaly with extreme cerebral and cerebellar hypoplasia. A magnetic resonance imaging study. *Neuropediatrics* 1996; 27: 273-6.
4. Dobyns W, Truwit C. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 Update. *Neuropediatrics* 1995; 26: 132-47.
5. Barth P. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 1-16.
6. Sarnat H. *Cerebral dysgenesis. Embryology and clinical expression*. New York: Oxford University Press; 1992.
7. O'Rourke NA, Dailey ME, Smith SJ, Mc Connell SK. Diverse migratory pathways in the developing cerebral cortex. *Since 1992*; 258: 299-302.
8. Whitley CH, Thompson T, Mastri A, Gorlin R. Warburg syndrome: Lethal neurodysplasia with autosomal recessive inheritance. *J Pediatr* 1983; 102: 547-51.
9. Parano E. Walker-Warburg Syndrome. *Neuropediatrics* 1990; 21: 224.
10. Dobyns. Response to. Santavuori et al. Regarding Walker-Warburg Syndrome and Muscle-Eye-Brain Disease. *Am J Med Genetics* 1990; 36: 373-4.
11. Santavuori. Muscle-Eye-Brain Disease and Walker-Warburg Syndrome. *Am J Med Genetics* 1990; 36: 371-72.
12. Kimura S, Kobayashi T, Sasaki Y, Hara M, Nishino T. Congenital polyneuropathy in Walker-Warburg syndrome. *Neuropediatrics* 1992; 23: 14-17.
13. Coronado G, Garza S, Udaeta E, Murguía T. Síndrome de Walker-Warburg. *Bol Med Infant Mex* 1995; 52: 586-90.
14. Dobyns B, Patton M, Stratton R, Mastrobattista J, Blanton S. Cobblestone lissencephaly with normal eyes and muscle. *Neuropediatrics* 1996; 27: 70-5.
15. Voit T, Sewry C, Meyer K, Herman R, Straub V. Preserved merosin M-Cahin (or Laminin-alfa-2) expression in skeletal muscle distinguishes Walker-Warburg syndrome from Fukuyama dystrophy and Merosin-Deficient congenital muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 1995; 26: 148-55.
16. Kükner S, Güer Y, Saatci I, Akcören Z, Topaloglu H. Laminin alfa-2 Cahin (Merosin M) is preserved in the Walker-Warburg syndrome. *Neuropediatrics* 1996; 27: 279-80.
17. Mercuri E, Muntoni F, Berardinelli A, Pennock J, Sewry C. Somatosensory and visual evoked potentials in congenital muscular dystrophy: correlation with MRI changes and muscle merosin status. *Neuropediatrics* 1995; 26: 3-7.
18. Vohra N, Ghindini A, Alvarez M, Lockwood Ch. Walker-Warburg syndrome: prenatal ultrasound findings. *Prenatal Diagnosis* 1993; 13: 575-9.
19. Crowe C, Jassini M, Dikerman L. The prenatal diagnosis of the Walker-Warburg syndrome. *Prenant Diagn* 1986; 6: 177-85.
20. Mayor CH, Hertzberg B, Ellington K. Antenatal sonographic features of Walker-Warburg syndrome. Value of endovaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 301-3.

Correspondencia:

Dr. Gerardo Sánchez Vaca
 Servicio de Neuropediatría del Hospital de Pediatría,
 Centro Médico Nacional Siglo XXI,
 Instituto Mexicano del Seguro Social.
 Av. Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores
 México, D.F. Tel: 627-69-00 Ext. 3071