

Esquisencefalia y epilepsia de debut tardío

Dr. Sergio Diego Vega Basulto,*
Dr. Fredy Guillermo Gutiérrez Muñoz,* Dra. Gretel Mosqueda Betancourt,*
Dr. Fidel Rivero Truit,* Dr. Sergio Abel Vega Trenado,* Dr. Eugenio de Zayas Alba*

* Servicio de Neurocirugía. Hospital "Manuel Ascunce Domenech".

RESUMEN

Introducción. La esquisencefalia es un defecto congénito del desarrollo de la corteza cerebral definido como una hendidura hemisférica de paredes cubierta por sustancia gris que se extiende desde la superficie pial hasta el ventrículo lateral. Presentamos dos pacientes con esquisencefalia, buen estado neurológico y epilepsia de inicio tardío.

Caso clínico 1. Un varón de 27 años que lleva una vida normal, ingresó por convulsiones focales. El examen neurológico fue normal. El estudio electroencefalográfico evidenció actividad irritativa en la región frontal izquierda. Los tests de inteligencia fueron normales. La tomografía computarizada simple demostró una hendidura frontal izquierda hasta el cuerno del ventrículo lateral homolateral. El septum pellucidum era normal. El tratamiento antiepiléptico obtuvo un buen control de las crisis.

Caso clínico 2. Un varón de 38 años que lleva una vida activa, ingresó por convulsiones focales. El examen físico evidenció un signo de Babinski derecho. Existía actividad irritativa cerebral en las regiones posteriores izquierdas. Los tests de inteligencia fueron normales. La tomografía computarizada de cráneo demostró una hendidura parietal izquierda, de márgenes irregulares. El septum pellucidum era normal. El tratamiento antiepiléptico logró un control completo de las crisis.

Conclusión. La esquisencefalia pudiera ser la causa de las crisis parciales de estos pacientes o un marcador que señala hacia la ubicación de las anomalías corticales. Ambos pacientes tenían un septum pellucidum normal, lo cual pudiera indicar que se trata de un pequeño grupo de pacientes con anomalías menores del desarrollo cortical con poca repercusión sobre el encéfalo.

Palabras clave: Esquisencefalia, malformaciones del desarrollo cortical, epilepsia de debut tardío, trastorno de la migración neuronal.

Schizencephaly and late-onset epilepsy

ABSTRACT

Introduction. Schizencephaly is a congenital malformation of the cortical development defined as a hemispheric cleft, lined by gray matter, extended from pial surface to the ventricular wall. We report two patients with schizencephaly, good neurological status and late-onset epilepsy.

Clinical case 1. A 27 year-old male, that perform a normal life, was admitted by focal seizures. The neurological exam was normal. Electroencephalographic record evidenced paroxystic activities at the left front region. Intelligence tests were normal. CT-scan showed a left front cleft that extended from the frontal surface to the homolateral frontal horn. The pellucidum septum was normal. Antiepileptic treatment obtained a good seizure control.

Clinical case 2. A 38 year-old male, that perform a normal life, was admitted by focal convulsions. Physical examination evidenced a right Babinski sign. Electroencephalographic record showed paroxystic activities at the left later regions. Intelligence tests were normal. CT-scan demonstrated a left parietal cleft with irregular borders. Pellucidum septum was normal. Antiepileptic treatment achieved a complete seizure control.

Conclusion. Schizencephaly could be the source of the partial seizure in these patients or a marker that pointed out toward the abnormal region. Both patients had a normal septum pellucidum. This feature would mean that they would constitute a special group of patients with minor cerebral anomalies and little consequence over the neurological performance.

Key words: Schizencephaly, cortical development malformation, late-onset epilepsy, neuronal migration disorder.

INTRODUCCIÓN

La esquisencefalia es un defecto congénito del desarrollo de la corteza cerebral, definido como una hendidura hemisférica, cuyas paredes están cubier-

Correspondencia: Dr. Sergio Diego Vega Basulto
Domingo Puentes 5, La Caridad, Camagüey 70300. Cuba.
Correo electrónico: svega@finlay.cmw.sld.cu

tas por sustancia gris, que se extiende desde la superficie pial hasta el ventrículo lateral y en cuyo punto existe una zona de unión epéndimo-pial.^{1,2}

El ancho de la hendidura puede variar, desde un fino canal de líquido cefalorraquídeo que conecta el espacio subaracnoideo con el ventrículo lateral, hasta una amplia comunicación entre ambas estructuras.² La pérdida del tejido cerebral que determina la hendidura puede ser variable y ello determina las distintas manifestaciones clínicas del paciente.³

Existen dos tipos de esquisencefalia: el tipo I o esquisencefalia de "labios cerrados" donde las vertientes de la fisura están muy próximas y el tipo II o esquisencefalia de "labios abiertos", en la que ambas vertientes están muy separadas y permiten la comunicación directa y amplia entre el espacio subaracnoideo y los ventrículos laterales.⁴

La sustancia gris del manto cortical que cubre la hendidura, por lo general, es anómala y adopta la forma de polimicrogiria. La fisura cerebral puede ser unilateral o bilateral y se localiza en cualquier lugar de los hemisferios; pero se sitúan con mucha frecuencia en las regiones anteriores, cerca de los surcos pre o poscentral.⁵

Esta entidad puede presentarse de forma aislada o acompañarse de otras malformaciones cerebrales como heterotopias, agenesia de cuerpo caloso, del septum pellucidum y displasia cortical contralateral, simétrica o asimétrica.^{3,5,6}

Habitualmente, las manifestaciones clínicas de los pacientes con esquisencefalia son muy invalidantes y se detectan muy tempranamente en la vida; pero en este trabajo presentamos dos pacientes con buen estado neurológico, en los cuales se detectaron tardíamente estas manifestaciones.

CASO CLÍNICO 1

Un varón de 27 años, diestro, que nació de un parto normal y sin antecedentes de traumas cranea-

les, infecciones del sistema nervioso u otras afecciones, ingresó en nuestro centro por convulsiones focales.

Había terminado la enseñanza secundaria básica y dejó los estudios por decisión propia. Se desempeñaba satisfactoriamente como empleado de una tienda de víveres. No había antecedentes de alcoholismo, drogadicción o consumo habitual de medicamentos. En los últimos meses aparecieron crisis convulsivas focales secundariamente generalizadas, precedidas de parestesias de todo el hemicuerpo derecho. No se precisaron déficit motor ni signo de Babinski. El fondo de ojo fue normal.

El estudio electroencefalográfico demostró una actividad irritativa permanente en la región frontal izquierda. Los tests de inteligencia evidenciaron valores normales. En la tomografía computarizada simple de cráneo (Figura 1A) se observó una hendidura frontal izquierda, de márgenes irregulares, que se extendía desde la región cortical frontal hasta el cuerno del ventrículo lateral homolateral. Se observó un pequeño "hoyuelo" que comunicaba ambas estructuras. El septum pellucidum era normal.

La angiografía carotídea izquierda fue normal. No se precisaron anomalías de la arteria cerebral media ni malformaciones arteriovenosas (Figuras 1B y 1C).

El paciente recibió tratamiento antiepiléptico con carbamacepina y ha logrado un buen control de las crisis. Sólo ha tenido una crisis convulsiva en el último año, relacionada con la supresión transitoria del medicamento. Actualmente se encuentra incorporado a una vida normal y activa.

CASO CLÍNICO 2

Un varón, diestro, de 38 años de edad, que nació de un parto normal, sin antecedentes de traumatismos craneoencefálicos, infecciones del sistema nervioso u otras afecciones, ingresó en nuestro centro por convulsiones focales. Siempre vivió en el área

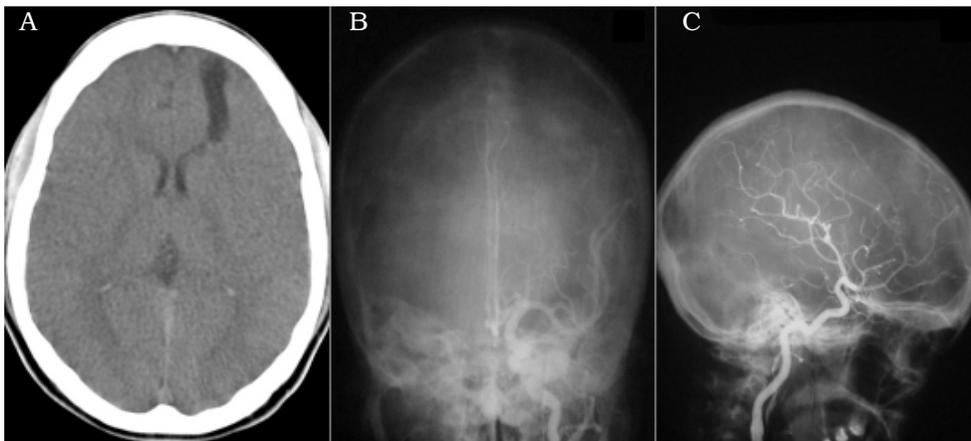


Figura 1. (A) TAC simple de cráneo: se observa una hendidura desde la corteza cerebral frontal hasta el cuerno del ventrículo homolateral. La corteza cerebral marginal es irregular. (B y C) Angiografía carotídea izquierda en vistas anteroposterior y lateral: no se observan alteraciones de la arteria cerebral media ni malformaciones arteriovenosas.

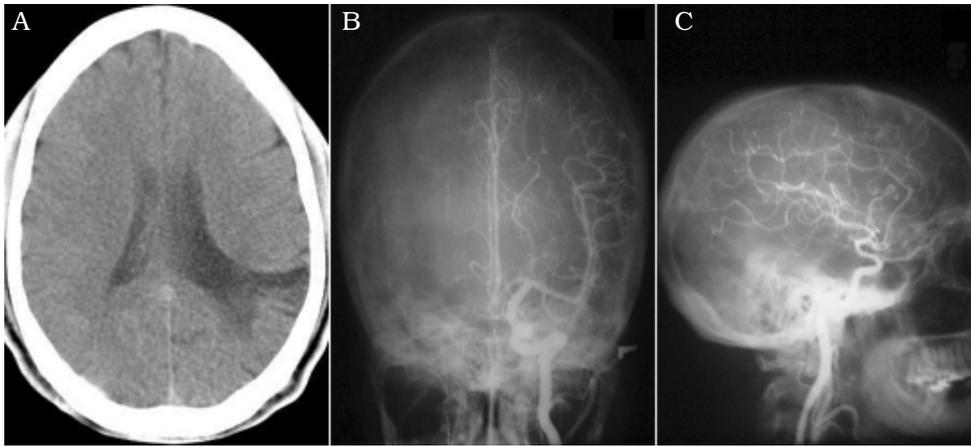


Figura 2. (A) TAC simple de cráneo: se observa una hendidura desde la corteza cerebral parietal izquierda hasta la encrucijada ventricular homolateral. Los márgenes de la hendidura son irregulares y granulados. (B y C) Angiografía carotídea izquierda en vistas anteroposterior y lateral: no se observan anomalías de la arteria cerebral media ni malformaciones arteriovenosas.

rural. Terminó la enseñanza secundaria básica y laboró como obrero de la construcción. No había antecedentes de drogadicción o consumo habitual de medicamentos. El consumo de alcohol era moderado y ocasional.

En los últimos meses comenzó a padecer de crisis convulsivas focales secundariamente generalizadas, precedidas de aura auditiva. No existía déficit motor. El examen físico evidenciaba un signo de Babinski derecho. El fondo de ojo fue normal. La agudeza visual era normal y no hubo trastornos campimétricos.

En el estudio electroencefalográfico se observó actividad irritativa en las regiones posteriores izquierdas. Los tests de inteligencia demostraron valores normales.

En la tomografía computarizada simple de cráneo (Figura 2A) se observó una amplia hendidura parietal izquierda, de márgenes irregulares, que se extendía, a través de todo el hemisferio, hasta la encrucijada ventricular izquierda. El septum pellucidum era normal.

La angiografía carotídea izquierda fue normal (Figuras 2B y 2C). No se precisaron anomalías de la arteria cerebral media izquierda ni malformaciones arteriovenosas.

El paciente recibe tratamiento antiepiléptico de forma regular y ha estado libre de crisis por un año. Actualmente se encuentra incorporado a una vida normal y activa.

DISCUSIÓN

Las malformaciones del desarrollo cortical son responsables de muchos casos de epilepsia en adultos y niños. La esquisencefalia, una de estas malformaciones, fue descrita originalmente por Wilmarth,⁷ pero Yakovlev y Wadsworth,^{8,9} en 1946, le dieron ese nombre y detallaron las características clínicas de esta anomalía.

La esquisencefalia es consecuencia del desarrollo cerebral anormal durante la gestación, pero se desconoce si esto se debe a un trastorno primario de la migración neuronal o a un insulto cerebral temprano, que determina una disrupción de la migración neuronal, debido a una alteración de los neuroblastos subependimarios, entre el tercero y el quinto mes gestacional. El daño celular ocurre al nivel de las fibras gliales radiales o en las moléculas que promueven la migración neuronal.^{10,11}

Se ha postulado que la existencia de lesiones cerebrales bilaterales perisilvianas pueden ser una evidencia muy fuerte de episodios de hipotensión arterial durante la vida fetal y de daño cortical isquémico secundario. Muchas publicaciones^{1,2,4,10,11} relacionan la esquisencefalia con la hipótesis de un compromiso vascular isquémico durante la neuro-embriogénesis precoz que impide una migración completa del tejido neuronal. El insulto vascular precoz intrauterino determina un infarto en la matriz germinal, que interfiere en la normal migración de los neuroblastos desde esta matriz hasta el córtex cerebral y que originaría la hendidura esquisencefálica.

La etiología vírica (citomegalovirus) se ha asociado también a la esquisencefalia y a otros trastornos de la migración neuronal tales como lisencefalia, paquigiria y polimicrogria.^{12,13} El virus produce una vasculitis con caída en la perfusión cerebral regional que determina lesiones encefalomalácicas, hecho muy frecuente en las infecciones intrauterinas por citomegalovirus.

Se han descrito varios pacientes con esquisencefalia dentro de una misma familia, y en tres casos con esquisencefalia tipo II se han identificado recientemente mutaciones en el gen *EMX2*, lo que sugiere la existencia de factores genéticos en algunos de ellos.^{2,4,14}

Se han observado casos de esquisencefalia asociados a hipoplasia de la arteria cerebral media, malformaciones vasculares de este territorio, trombocitopenias autoinmunes y vasculopatías.^{12,13,15}

Amaral, et al.,⁵ en un estudio de 11 pacientes con esquisencefalia, encontraron que las anomalías asociadas más frecuentes fueron la ausencia del septum pellucidum en nueve, los nódulos subependimarios en cuatro, la hidrocefalia en dos y la microcefalia en uno. Gasparetto, et al.⁶ describieron también la presencia de esquisencefalia en más de la mitad de los pacientes con displasia septo-óptica.

Los rasgos clínicos de los pacientes con esquisencefalia pueden variar desde la casi normalidad total, hasta los graves retrasos del desarrollo neuropsicológico.¹⁶ Estos elementos están relacionados de forma muy estrecha con la cantidad de cerebro involucrada en las anomalías, su localización y bilateralidad. Son frecuentes las crisis convulsivas, las hemiparesias y el retraso mental de grado variable, que con frecuencia aparecen desde edades tempranas de la vida y determinan gran invalidez.^{1,2,4}

Los pacientes con una hendidura cerebral pequeña y limitada, de "labios cerrados", sólo tienen crisis convulsivas, hemiparesia ligera y manifestaciones piramidales, pero su desarrollo intelectual puede ser normal. Los pacientes con hendiduras mayores de "labios separados" tienen retardo ligero a moderado en el desarrollo psicomotor, en dependencia del lugar de la anomalía.^{5,6}

Los pacientes con hendiduras bilaterales presentan un retardo notable del desarrollo desde temprana edad, trastornos epilépticos refractarios a la terapéutica, anomalías motoras graves y un tercio de ellos son ciegos debido a la hipoplasia de los nervios ópticos.^{10,17}

Alexander, et al.¹⁸ reportaron dos pacientes con esquisencefalia y psicosis y Relan, et al.¹⁹ describieron un paciente con esquisencefalia y trastornos afectivos bipolares. Todos ellos consideraron que la disrupción de las conexiones corticales en la esquisencefalia determinan un déficit en los mecanismos focales de activación cortical (hipofocalidad), un rasgo general característico en la corteza cerebral de los pacientes esquizofrénicos o psicóticos y un fenómeno que se observa en casi todas las anomalías del desarrollo cerebral. Estos hechos le proporcionan una base a la teoría estructural de algunas psicosis.

El 44% de los pacientes con esquisencefalia tienen afectados primariamente los lóbulos frontales, 30% las regiones frontoparietales y 19% los lóbulos parietal y occipital.⁵

Dennis, et al.²⁰ reportaron 30 pacientes con esquisencefalia, de los cuales, seis eran bilaterales y las hendiduras se ubicaron con más frecuencia en la neocorteza anterior que en la posterior.

Al inicio, cuando no se disponía de mucho desarrollo en los estudios por imágenes, Miller, et al.²¹ señalaron que el diagnóstico de la esquisencefalia se basaba en los hallazgos necrópsicos, pero con el ad-

venimiento de la tomografía computarizada, ese mismo autor pudo detectar 11 casos con distinto grado de daño neurológico.

Los primeros estudios imagenológicos corresponden a Barkovich y Kjos,²² mientras que Byrd, et al.²³ relacionaron por primera vez estas imágenes con los trastornos de la migración cerebral.

Desde la introducción de las modernas técnicas de imágenes se han descrito nuevos casos de esquisencefalia en pacientes vivos^{5,23} y hoy son fundamentales para el diagnóstico preciso.

En la tomografía computarizada se observa una hendidura con márgenes irregulares, cubiertas de sustancia gris, tal y como describimos en nuestros dos pacientes. El patrón de corteza cerebral que recubre la hendidura es anormal y evidencia la existencia de polimicrogiras o paquigiras. Son frecuentes las heterotopias corticales adyacentes a la hendidura y se describe un hoyuelo en la pared del ventrículo lateral, que lo comunica con la hendidura. El septum pellucidum está ausente en 80 a 90% de los pacientes con esquisencefalia.^{3,5,24}

Varios autores consideran^{1,21-24} que la imagen de la esquisencefalia debe diferenciarse fundamentalmente de la porencefalia, en la cual existe cierta cantidad de tejido destruido, pero ambas pueden coexistir.¹³ La esquisencefalia debe distinguirse también de los hematomas subdurales crónicos y de otras colecciones líquidas.^{1,22,25}

Aunque la resonancia magnética nuclear es el patrón de oro en el diagnóstico de las anomalías de migración neuronal, Amaral, et al.⁵ señalan que la tomografía computarizada puede ser muy útil y evidenciar imágenes muy típicas.

La angiografía carotídea la utilizamos cuando se sospechan lesiones de la arteria cerebral media o malformaciones arteriovenosas asociadas. Tomás-Vila, et al.¹³ reportaron una paciente con esquisencefalia y porencefalia asociadas, lo que ocasionó diferentes grados de lesión isquémica, en distintas etapas de la neuroembriogénesis. Estos autores asociaron estas anomalías con una vasculitis secundaria a una infección por citomegalovirus y la angiografía carotídea confirmó el diagnóstico de vasculitis.

Nosotros utilizamos el estudio angiográfico en nuestros dos pacientes para excluir la existencia de hipoplasia o vasculitis de la arteria cerebral media o para evaluar la posibilidad de malformaciones vasculares asociadas, ya que estos pacientes comenzaron a padecer de crisis epilépticas después de los 25 años.

La existencia de una epilepsia refractaria en muchos de los pacientes con esquisencefalia ha determinado la necesidad de cirugía. Brodtkorb, et al.¹⁴ reportaron un paciente en el que se realizó resección total del área de polimicrogira y las crisis focales

persistieron, lo cual sugirió que el área epileptógena era otra y no ésta. Ese mismo autor,²⁶ en otro caso similar con crisis epilépticas muy intensas, realizó una hemisferectomía del área de polimicrogiria y esquisencefalia clínica, pero no observó mejoría clínica, lo que evidenció la posibilidad de una amplia extensión de estas lesiones corticales.

Estudios experimentales de Jacob, et al.²⁷ confirman que la esquisencefalia puede no ser epileptogénica y la polimicrogiria asociada puede ser un marcador que indica el insulto que ha sufrido un hemisferio y ayuda a localizar una región epileptógena oculta; pero ella en sí, puede no ser la única fuente epileptogénica.²⁸

Todo parece indicar que la polimicrogiria y la esquisencefalia visibles son sólo un marcador, que parece señalar hacia la zona epileptogénica, pero no siempre la contienen. La cuidadosa exploración con electrocorticografía puede que no revele toda la malformación cortical y se necesiten de otros medios para identificar toda la extensión de la anomalía.²⁹

Si se realiza el tratamiento quirúrgico por crisis refractarias a la medicación con drogas antiepilépticas, la resección debe guiarse estrictamente por el estudio electrocorticográfico. La anomalía que se visualiza puede no incluir la parte más activa de la zona epileptogénica.³⁰⁻³³

Oshiro y Fukushima³⁴ reportaron dos pacientes con esquisencefalia y manifestaciones neurológicas menores. Las edades de estos pacientes fueron de 52 y 59 años, respectivamente. Ambos comenzaron a tener crisis convulsivas tardíamente y éstas se controlaban con facilidad con la medicación oral. Tenían una inteligencia y llevaban una vida normal. Estos autores³⁴ consideraron que la tomografía computarizada fue suficiente para hacer el diagnóstico, aunque la resonancia magnética nuclear completó la evaluación neuroanatómica.

Bisgard y Herning³⁵ reportaron también un paciente adulto, con examen neurológico e inteligencia normal, que comenzó a padecer de crisis epilépticas tardíamente. Las crisis eran parciales con aura gustativa y auditiva.

Las características clínicas de los pacientes descritos por estos autores^{34,35} son similares a las referidas por nosotros, además, el septum pellucidum existió en todos los estudios tomográficos de estos seis pacientes, por lo que pudiera inferirse que la presencia de esta estructura de la línea media pudiera ser un indicador de mejor pronóstico en los pacientes con esquisencefalia. Ya Barkovich y Norman²⁴ habían relacionado con anterioridad la ausencia de esta estructura de línea media, con grandes e invalidantes anomalías del desarrollo de la corteza cerebral.

En la literatura médica continúan apareciendo reportes de pacientes con esquisencefalia —sola o

asociada a polimicrogiria subependimaria— que sólo padecen de trastornos neurológicos menores, similares a los que nosotros describimos.³⁶⁻³⁹

López-González, et al.⁴ y Granata, et al.⁴⁰ puntualizaron que los cambios detectados en la citoarquitectura cortical de los pacientes con esquisencefalia pueden ser mínimos, a pesar de los grandes cambios morfológicos que se observan en los estudios por imágenes y esto puede explicar la coexistencia de un examen neurológico normal y epilepsia de muy fácil control.

Nuestros dos pacientes respondieron, desde el inicio, de forma excelente al tratamiento con drogas antiepilépticas y se ha logrado un control adecuado sin necesidad de evaluar la terapéutica quirúrgica.

Las crisis epilépticas aparecieron tardíamente en nuestros dos pacientes. Si seguimos los criterios de Alajouanine,⁴¹ después de los 25 años, ya han debutado los síndromes epilépticos idiopáticos y los secundarios a traumatismos perinatales. Las causas tumorales y las malformaciones vasculares tienen entonces una mayor frecuencia⁴² y su identificación temprana permite salvar la vida del paciente, quien puede muchas veces dejar de padecer de crisis. Sin embargo, diferentes estudios realizados en pacientes con epilepsia tardía evidencian elevados índices de etiología criptogénica. Hernández Oramas⁴³ comunica 43.7% y Jiménez, et al.⁴⁴ 51.3%. Cabe señalar entonces, que quizás un grupo de ellos, todavía no bien identificado, podrían tener anomalías del desarrollo cortical no detectadas por los medios existentes en la actualidad.

La esquisencefalia demostrada en nuestros dos pacientes pudiera ser la causa de las crisis parciales de inicio tardío o simplemente un marcador que señala hacia la ubicación de las anomalías. Los pacientes reportados por nosotros y por otros autores con estas características tenían un septum pellucidum normal, todo lo cual indica que se trata de un grupo de pacientes con anomalías menores que tienen poca repercusión sobre el encéfalo.

La esquisencefalia es una anomalía del desarrollo de la corteza cerebral, en el cual se forma durante la embriogénesis, una hendidura en el hemisferio cerebral por pérdida de tejido cerebral. Esta malformación, de acuerdo con su magnitud, extensión y localización, puede determinar diversas manifestaciones neurológicas. Las posibilidades actuales de mejores estudios imagenológicos han incrementado el diagnóstico de estas lesiones que son causa frecuente de epilepsia focal e incapacidad. Sus manifestaciones clínicas pueden aparecer de forma aislada o asociada a otros procesos malformativos o vasculares. La expresión clínica fundamental de nuestros pacientes, la epilepsia, se inició tardíamente. No se observó agenesia del septum pellucidum en estos pacien-

tes. La esquienzecefalia ha tenido muy poca repercusión clínica sobre su capacidad de desempeño y la epilepsia ha sido de muy fácil control hasta el momento.

REFERENCIAS

- Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain. In: Norman David (eds.). *Contemporary Neuroimaging*. Vol. I. Pediatric Neuroimaging. New York: Ed. Raven Press; 1990, p. 77-121.
- Guillen D, Castro-Viejo P, Lopez-Martin V, Roche MC, Pascual-Pascual SI, Viano J. Neuronal migration disorders: clinical-radiological correlation. *Rev Neurol* 1995; 23: 43-50.
- Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997; 48: 1427-34.
- López-González FJ, Aldrey JM, Rodríguez-Méndez ML, Rivas P, de la Fuente R, Macías M. Esquienzecefalia tipo II: imagen en resonancia magnética. *Rev Neurol* 1999; 28: 641-2.
- Amaral JG, Yanaga RH, Geissler HJ, de Carvalho Neto A, Bruck I, Antoniuk SA. Schizencephaly: report of eleven cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 244-9.
- Gasparetto EL, Warzawiak D, Carvalho NA, Benites PR, Bruck I, Antoniuk S. Septo-optic dysplasia plus. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 671-6.
- Wilmarth WA. Presentation to the Philadelphia Neurological Society. *J Nerv Ment Disease* 1887; 14: 395-407.
- Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies. A study of congenital clefts in the cerebral mantle. I clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946; 5: 115-30.
- 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.
- Liang JS, Lee WT, Peng SS, Yu TW, Shen YZ. Schizencephaly: correlation between clinical and neuroimaging features. *Acta Paediatr* 2002; 43: 208-13.
- Singh TB, Singh TB, Devi SB, Sing NB, Debbarman R, Jatiswhor W. Schizencephaly. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 91-2.
- Pérez-Jiménez A, Colomaria V, Franco A, Grimau-Merino R, Darra F, Fontana E, et al. Epilepsia y alteraciones del desarrollo cortical en niños con infecciones congénitas por citomegalovirus. *Rev Neurol* 1998; 26: 42-9.
- Tomás-Vila M, García-Tamarit P, García-Colino A, Torregrosa-Pascual P, Martínez-Salina P. Esquienzecefalia acompañada de porencefalia en una niña con infección congénita por citomegalovirus. *Rev Neurol* 2000; 31: 952-5.
- Brodtkorb E, Nilsen G, Smevik O, Rink PA. Epilepsy and anomalies on neuronal migration: MRI a clinical aspects. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 24-32.
- Hung PC, Wang HS, Yeh YS, Lui TN, Lee ST. Coexistence of schizencephaly and intracranial arteriovenous malformations in an infant. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1921-2.
- Avellanet M, Mirapeix RM, Escudero D, Riera C, Domenech-Mateu JM. An unusual clinical presentation of bilateral schizencephaly. *Surg Radiol Anat* 1996; 18: 271-3.
- Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MRI of neuronal migration anomalies. *Am J Neuroradiol* 1987; 8: 1009-17.
- Alexander RC, Patkar AA, Lapointe JS, Flynn SW, Honer WG. Schizencephaly associated with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 373-5.
- Relan PP, Chaturvedi SK, Shetty BB. Schizencephaly associated with bipolar affective disorder. *Neurol India* 2002; 50: 194-7.
- Denis D, Chateil JF, Brun M, Brissaud O, Lacombe D, Fontan D, et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev* 2000; 22: 475-83.
- Miller GM, Stears JC, Guggenheim MA, Wilkening G. Schizencephaly: a clinical and CT study. *Neurology* 1984; 34: 997-1001.
- Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlations of clinical findings with MRI characteristics. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 85-94.
- Byrd SE, Osborn RE, Bohan TP, Naidich TP. The CT and MR evaluation of migrational disorders of the brain. II. Schizencephaly, heterotopia and polymicrogyria. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 219-22.
- Barkovich AJ, Norman D. Absence of the septum pellucidum: a useful sign in the diagnosis of congenital brain malformations. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 353-60.
- Page LK, Brown SB, Gargano FP, Shortz RW. Schizencephaly: a clinical study and review. *Childs Brain* 1975; 1: 348-58.
- Brodtkorb E, Andersen K, Henriksen O, Myhr G, Skullerud K. Focal continuous spikes suggest cortical developmental abnormalities. Clinical, MRI and anatomopathological correlates. *Acta Neurol Scand* 1998; 377-85.
- Jacob KM, Hwang BJ, Prince DA. Focal epileptogenesis in a rat model of polymicrogyria. *J Neurophysiol* 1999; 81: 159-73.
- Sisodiya SM. Surgery for malformations of cortical development. *Brain* 2000; 123: 1075-91.
- Maehara T, Shimizu H, Nakayama H, Oda M, Arai N. Surgical treatment of epilepsy from schizencephaly with fused lips. *Surg Neurol* 1997; 48: 507-10.
- Morioka T, Nishio S, Hisada K, Nonaka H, Fukui K, Kawanura T, et al. An operated case of medial temporal lobe epilepsy associated with schizencephaly. *No To Shinkei* 2001; 53: 293-9.
- Velez-Dominguez LC. Neuronal migration disorders. *Gac Med Mex* 1998; 134: 207-15.
- Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord* 2003; 5: 9-26.
- Leventer RJ, Phelan EM, Coleman LT, Kean MJ, Jackson GD, Harvey AS. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology* 1999; 53: 715-22.
- Oshiro S, Fukushima T. Two adult cases of unilateral schizencephaly manifesting as minor neurological signs- importance of radiographic CT assessment. *No To Shinkei* 2003; 5: 431-4.
- Bisgard C, Hering M. Severe schizencephaly without neurological abnormality. *Seizure* 1993; 2: 151-3.
- Hayashi N, Tsutsumi Y, Barkovich AJ. Morphological features and associated anomalies of schizencephaly in the clinical population: detailed analysis of MR images. *Neuroradiology* 2002; 44: 418-27.
- Caraballo RH, Cersisimo RO, Fejerman N. Unilateral closed-lip schizencephaly and epilepsy. A comparison with cases of unilateral polymicrogyria. *Brain Dev* 2004; 26: 151-7.
- Cho WH, Seidenwurm D, Barkovich AJ. Adult-onset neurologic dysfunction associated with cortical malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1037-43.
- Friedman JH, Stone W. Delayed-onset dystonia secondary to unilateral schizencephaly. *Mov Disord* 1996; 11: 221-2.
- Granata T, Battaglia G, D'Incerti L, Franceschetti S, Spreafico R, Battino D, et al. Schizencephaly: neuroradiologic and epileptologic findings. *Epilepsia* 1996; 37: 1185-93.
- Lominchar J, Marzo G. Las crisis epilépticas de comienzo tardío. *Rev Clin Esp* 1981; 163: 169.
- Martin R, Díaz-Marin C, Nuevalos C, Matías-Guiu J. Factores etiológicos y pronósticos en la epilepsia tardía. *Rev Neurol* 1995; 23: 285-9.
- Hernández-Concepción O, Gómez-García A. El problema de la epilepsia de debut tardío. *Rev Neurol* 1999; 28: 732-5.
- Jiménez FJ, Molina JA, Zancada F, Santos J. Etiology of late-onset epilepsy. A prospective study in an area of rural health care. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 521-4.

Recibido: Septiembre 1, 2004.
Aceptado: Septiembre 28, 2004.