



Lisencefalia tipo I en un paciente de preescolar

LUIS ENRIQUE SÁNCHEZ-SIERRA¹, ALEJANDRO RAMÍREZ-IZCOA¹, DOUGLAS VARELA-GONZÁLEZ²,
RAMÓN H. ALVARENGA C.³, RAÚL VÁSQUEZ-MONTES⁴

Cómo citar: Sánchez-Sierra LE, Ramírez-Izcoa A, Varela-González D, Alvarenga RH, Vásquez-Montes R. Lisencefalia tipo I en un paciente de preescolar. Univ Med. 2016;57(3):402-11. doi: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-3.ltp>

Resumen

La lisencefalia es una alteración del desarrollo cortical por un trastorno de la migración neuronal que provoca una superficie cerebral lisa, con una incidencia de 11,7 casos por millón de niños. En este artículo se presenta el caso de una niña de tres años de edad, que fue llevada al Hospital Escuela Universitario a los dos meses de vida por crisis convulsivas refractarias de tipo tónico generalizada, con diez episodios en veinticuatro horas.

Palabras clave: agiria, epilepsia, lisencefalia, microcefalia.

Title: Lissencephaly Type I in a Preschool Patient

Abstract

Lissencephaly is an alteration of developing cortical neuronal migration disorder, causing smooth brain surface, with an incidence of 11.7 cases per million children.

- 1 Estudiante de octavo año de medicina, médico en servicio social, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.
- 2 Médico pediatra neurólogo. Profesor de Fisiopatología y Neurología pediátrica, Hospital Escuela Universitario-Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.
- 3 Médico pediatra y genetista. Profesor de Pediatría y Genética Médica, Hospital Escuela Universitario-Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.
- 4 Médico radiólogo y de imagen. Neurorradiólogo y radiólogo intervencionista, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

Recibido: 06/01/2016

Revisado: 21/01/2016

Aceptado: 21/07/2016

If female patient, 3 years old, went to the University Teaching Hospital at 2 months of life for refractory generalized tonic seizure type, 10 episodes in 24 hours is presented.

Key words: agiria, epilepsy, lissencephaly, microcephaly.

Introducción

Es importante conocer sobre los métodos de diagnóstico tempranos de la lisencefalia para informar a los padres y prepararlos psicológicamente sobre las limitaciones y cuidados que deberá tener con su futuro hijo/a, los cuales son fundamentales para lograr una considerable calidad de vida.

La lisencefalia es una malformación del desarrollo de la corteza cerebral que se caracteriza por una superficie cerebral lisa o relativamente lisa, resultado de un defecto en la migración de los neuroblastos durante las semanas 8 y 14 de gestación [1-3] desde la zona periventricular hasta la corteza cerebral, lo que provoca retraso psicomotor grave y epilepsia [4]. El 3% de los neonatos presenta una malformación del sistema nervioso central, de los cuales el 70% es incompatible con la vida; entre tanto, los trastornos de migración neuronal tienen una incidencia de 11,7 casos por millón de recién nacidos [3,5].

Las malformaciones del desarrollo cortical son anomalías estructurales de la corteza cerebral que se están identificando con mayor frecuencia como

causa de epilepsia, retraso psicomotor, retardo mental y déficits neurológicos congénitos [1]. El desarrollo de la corteza cerebral es resultado de complejos procesos secuenciales que incluyen proliferación celular, migración celular, organización cortical y formación de redes neuronales [2]; mientras que en el cerebro se desarrollan distintas causas genéticas, cromosómicas y ambientales, capaces de afectar la migración neuronal [1]. Las anomalías genéticas representan el 76% de los casos que involucran alteración de los cromosomas 17, X y gen de la Reelina. Los factores ambientales asociados son: exposición materna al etanol, ácido retinoico, metilmercurio, radiación e infecciones virales como citomegalovirus. En la alteración del cromosoma 17 (gen LIS 1) ocurren tres tipos de errores: a) microdelección del cromosoma 17p13.3, que origina el síndrome de Miller-Dieker; b) pequeña delección del cromosoma 17, que produce lisencefalia sin dismorfias, y c) mutaciones puntuales, que dan origen a lisencefalia aislada o paquigiria [4].

La lisencefalia tipo I es la ausencia completa de circunvoluciones o surcos, lo que causa una superficie cerebral lisa, llamada agiria; mientras que la formación incompleta de las circunvoluciones reduce el número y aumenta el tamaño de las existentes, por lo que se denomina paquigiria. Las neuronas que se acercan a su posición cortical, pero

que no llegan, forman una heterotopia subcortical en banda [6], que consiste en una banda circunferencial de sustancia gris ubicada debajo de la corteza cerebral y separada por una fina capa de sustancia blanca [1]. Esta se caracteriza por la posición ectópica de neuronas a lo largo de la pared ventricular y en lo profundo de la sustancia blanca [2].

El síndrome de Miller-Dieker se caracteriza por lisencefalia tipo I con malformaciones faciales como: estrechamiento craneal bitemporal, frente prominente, nariz corta con narinas antevertidas, labio superior prominente, micrognatia, cardiopatía y retraso psicomotor grave. Es resultado de una microdelección del cromosoma 17p13.3 [4,6,7]. En 1989, la identificación de la región 17p13.3 dio lugar a pruebas prenatales para su identificación precoz [8].

La lisencefalia tipo II se presenta como racimos desorganizados de neuronas con orientación al azar, que se forman sin capas definidas o sin un patrón predecible [6]. Recientemente, un nuevo tipo de lisencefalia severa fue descrito, cuyas características son lisencefalia con hipoplasia de tronco cerebral y cerebelosa, más cataratas congénitas [9].

Las técnicas de imagen como tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) son actualmente procedimientos imprescindibles para

su detección y diagnóstico precoz. Son técnicas seguras, no invasivas, que permiten confirmar la sospecha de estas enfermedades. La RM ha permitido avanzar en el conocimiento y su clasificación. El electroencefalograma (EEG) puede reportar patrones clásicamente descritos de esta [10,11].

La presentación de un caso de lisencefalia tipo I ilustra uno de los trastornos de la migración neuronal poco frecuente, cuyo diagnóstico se basa en la clínica del paciente, hallazgos en el examen físico, hallazgos neurorradiológicos y estudios genéticos.

Este caso invita a reflexionar y a profundizar en la patogenia de los trastornos neurológicos en pacientes pediátricos, a fin de implementar una atención multidisciplinaria de manera temprana y permitir mejorar en lo posible la calidad de vida de los pacientes.

Caso clínico

El caso corresponde a una niña de 3 años de edad, proveniente de Tegucigalpa, capital de Honduras, producto de un segundo embarazo de una mujer de 18 años de edad. El embarazo fue a término con un parto eutósico. El peso al nacer la paciente fue de 2,95 kilogramos, con test de Apgar 7 y 8 al minuto y 5 minutos, respectivamente, sin complicaciones. Se dio el alta médica 24 horas después del parto. A los 2 meses

de edad acudió al Hospital Escuela Universitario (HEU) con historia de crisis convulsivas de tipo tónico generalizadas, con mirada fija, sialorrea, sin relajación de esfínteres, aproximadamente con 10 episodios al día con una duración de 10 a 15 segundos cada uno y recuperación de la conciencia entre cada episodio.

En la exploración física destacaban estos parámetros: peso de 6,8 kilogramos, talla de 55 centímetros y perímetro cefálico de 38 centímetros. La niña presentaba hipotonía muscular generalizada, elevaba la cabeza, pero no la sostenía y era nulo los seguimientos visual y auditivo. Eran visibles reflejo palmar, fontanela anterior normotensa, microcefalia, aplanamiento occipital, estrechamiento biparietal, frente estrecha, pabellón auricular con implantación baja, telecanto, micrognatia, surco nasolabial prominente, narinas

levemente antevertidas y mucosas hidratadas. El resto de examen físico se evidenció sin alteración alguna. Así, ingresó a la emergencia de Pediatría en el HEU (figura 1).

Durante su estancia se le practicó una TC cerebral en fase simple y contrastada, en la cual se observó: lisencefalia, ausencia de circunvoluciones y surcos cerebrales, una hendidura medial en ambos hemisferios cerebrales que corresponden a la cisura de Silvio. También se evidenció un aumento en la densidad del parénquima cerebral con escasa sustancia blanca subcortical (figura 2).

La revisión se complementó con una RM cerebral con imágenes compatibles con lisencefalia tipo I: ausencia de circunvoluciones y surcos cerebrales, agiria, principalmente en la región



Figura 1. A) Micrognatia. B) Pabellón auricular de baja implantación. C) Frente estrecha. D) Telecanto. E) Labio superior delgado. F) Narinas ligeramente antevertidas. Obsérvese la disminución de diámetro biparietal con un perímetro cefálico de 41 cm

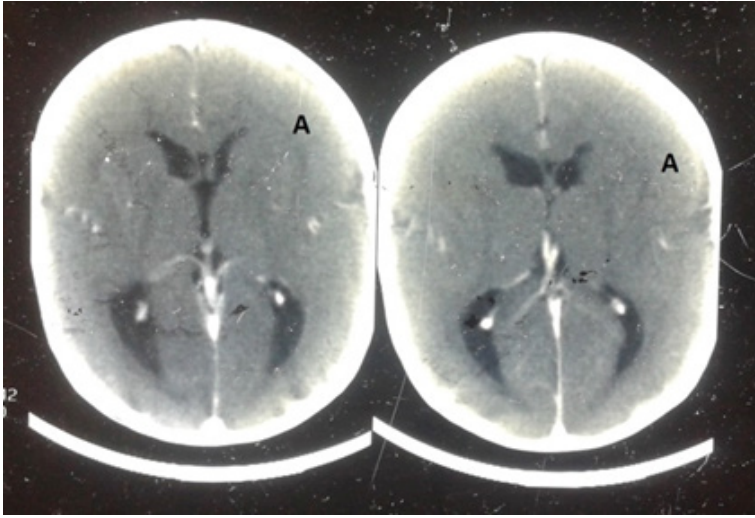


Figura 2. Ausencia de circunvoluciones y surcos cerebrales: agiria



Figura 3. A) Agiria. B) Dilatación de los ventrículos laterales, principalmente del derecho. C) Paquigiria. D) Engrosamiento cortical. E) Hipoplasia del cuerpo calloso. Obsérvese una disminución del volumen de ambos hemisferios cerebrales

occipital, datos de paquigiria en la región frontotemporal con un importante engrosamiento cortical y volumen disminuido de la sustancia blanca subcortical. También se observó dilatación de los ventrículos laterales, principalmente el derecho y sus cuernos posteriores, compensatorio a la disminución del volumen de los he-

misferios cerebrales e hipoplasia del cuerpo calloso (figura 3).

El EEG reportó permanentes brotes de ondas lentas, seguidas de una depresión periódica del voltaje. En suma, brotes periódicos de ondas lentas generalizadas seguidas de brotes supresivos. Este examen indicó que su

corazón es estructuralmente normal, sin alteraciones funcionales. La serie esófago-gastroduodenal mediante control de fluoroscopia mostró alteración de la deglución por incompetencia del velo palatino. Se le realizó un estudio citogenético convencional, donde se analizaron 15 células en metafase con la técnica para banda G convencional. Se encontró un número modal de 46 cromosomas y complemento sexo cromosómico XX. No pudo determinarse microdelección del cromosoma 17.

Al ingreso al servicio de urgencias del HEU se manejaron las crisis convulsivas con fenobarbital de 130 mg IV stat y luego con 16 mg IV cada 12 horas. Al persistir las crisis se substituyó por fenitoína de 17 mg IV cada 12 horas (5 mg/kg/día). Cinco días después se interconsultó con el servicio de neurología pediátrica, que inició fenitoína VO 0,5 ml cada 8 horas (5,5 mg/kg/día). Al controlar las convulsiones se brindó alta médica y seguimiento por consulta externa de neurología pediátrica.

El tratamiento actual consiste en 1) 0,5 ml VO de ácido valproico en la mañana y 0,5 ml en la tarde (40 mg/kg/día); 2) 0,7 ml VO de fenitoína en la mañana y 1 ml en la tarde (5mg/kg/día); y 3) 100 mg VO de fenobarbital, un cuarto de tableta cada noche (3 mg/kg/día).

En el último control médico en consulta externa de neurología pediátrica

encontramos a la paciente con un peso de 8,5 kilogramos y un perímetro cefálico de 41 centímetros. En el examen físico no habla, está hipoactiva, no tiene sostén cefálico, hay ausencia de seguimiento visual o auditivo y están disminuidos el reflejo cocleopalpebral y los reflejos osteotendinosos. La niña tuvo una evolución favorable y una respuesta adecuada al tratamiento anticonvulsivante, después de presentar hasta 10 crisis diarias. Al momento de la redacción de este texto, tenía más de un año sin convulsionar.

Discusión

En la lisencefalia, más del 90 % de los pacientes tienen trastornos convulsivos, que comúnmente se manifiestan en el primer mes de vida con espasmos infantiles y luego incluyen varios tipos de convulsiones. Estos son responsables de más del 40 % de las epilepsias farmacorresistentes [2,11-13]. En el presente caso, las crisis convulsivas fueron la primera manifestación clínica y se presentaron a partir de los 2 meses de vida, comenzando como crisis tónicas generalizadas con mirada fija y sialorrea, refractarias al tratamiento médico. Este hecho orienta a un trastorno neurológico y probablemente estructural.

El nivel cognitivo de los pacientes afectados varía de normal a gravemente deteriorado, pues evidencian retraso psicomotor grave [2]. Al momento de la

última revisión, la paciente presentaba retraso psicomotor grave, no hablaba, no caminaba, no sostenía la cabeza y no tenía seguimiento auditivo ni visual.

En todos los niños afectados, los principales problemas médicos encontrados son dificultad para alimentarse, reflujo gastroesofágico que puede complicarse con broncoaspiración y neumonía, epilepsia recurrente y de diferentes tipos. Para la lisencefalia, la tasa de mortalidad es mayor que 50 % en 10 años y pocos niños viven más de 20 años. Este mal pronóstico está relacionado con el pobre control de las convulsiones y retraso mental [2,3,13]. La niña presentaba trastorno en la deglución, secundario a incompetencia del velo palatino, por lo que se le realizó gastrostomía para mejorar su alimentación; pero se desprendió por sí sola meses después y mantuvo así dieta líquida. Un año atrás también presentó un episodio de neumonía por broncoaspiración, que se resolvió de manera favorable. La esperanza de vida de estos pacientes está íntimamente relacionada con la gravedad con que se manifiesta la lisencefalia y los cuidados paliativos que se les pueda brindar a los afectados.

Entre las causas no genéticas destacan las infecciones intrauterinas (citomegalovirus), trastornos de la perfusión intrauterina o exposición a sustancias tóxicas como el etanol y la radiación [1]. La serología para citomegalovirus

fue negativa en la paciente. La madre no tuvo amenazas de aborto en ningún trimestre del embarazo y negó la exposición o consumo de sustancias tóxicas como alcohol, tabaco y drogas.

Las anomalías genéticas representan el 76 % de los casos que involucra alteración de los cromosomas 17, X y gen de la Reelina. Cuando un paciente manifiesta retraso psicomotor más dismorfias, debe sospecharse una alteración cromosómica [4]. Otra causa genética pero poco frecuente es la mutación genética de la tubulina alfa-1A, componente fundamental en el citoesqueleto de los microtúbulos. Esto causa alteración en la migración neuronal y provoca lisencefalia [14]. El síndrome de Miller-Dieker es una entidad que se caracteriza por una lisencefalia tipo I, microcefalia, frente prominente, estrechamiento craneal bitemporal, nariz estrecha con narinas antevertidas, labio superior prominente y micrognatia, ocasionada por mutaciones en el cromosoma 17p13.3, y que se manifiesta con retraso psicomotor severo, epilepsia de difícil control y trastornos de la alimentación. El síndrome de Miller-Dieker debe sospecharse ante un paciente con lisencefalia tipo I, los rasgos fenotípicos descritos y convulsiones de difícil control.

El estudio genético mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) resulta útil tanto para el diagnóstico definitivo como para el consejo genéti-

co [15]. La epilepsia de difícil control permite sospechar desde el inicio en un trastorno neurológico, y esto lleva al siguiente paso, que es realizar estudios de imagen como TC y RM cerebral, mediante esto se permite caracterizar la lisencefalia y clasificarla (este caso en particular fue tipo I). Sumado a lo anterior, la paciente presenta rasgos fenotípicos levemente marcados; pero sugestivos de síndrome de Miller-Dieker; no obstante, se necesita confirmar la microdelección del cromosoma LIS o 17p13.3 para hacer este diagnóstico. El estudio citogenético como FISH es de elección para comprobar la causa genética, porque permite detectar las microdelecciones en los cromosomas; pero en nuestro medio solo contamos con estudio citogenético en sangre periférica de bandas G convencional y reportó cromosomas 46xx normal. No se descartó la presencia de microdelecciones en el cromosoma 17 o X.

La ecografía constituye el método diagnóstico inmediato y sencillo para la detección perinatal de algunas de estas afecciones. La TC y RM tienen más utilidad para la demostración completa de las lesiones morfológicas. La RM constituye el procedimiento más completo para la demostración de las lesiones estructurales, pues es un método inocuo, alcanza un contraste tisular excelente y es capaz de distinguir las principales estructuras encefalomedu-

lares en las secciones neuroanatómicas [10]. Además, puede identificar anomalías como dilatación ventricular, hipoplasia de cuerpo calloso, persistencia de tabique transparente o hipoplasia de cerebelo [1]. Cuando tenemos a un paciente recién nacido o lactante menor con epilepsia de difícil control, se sospecha trastorno neurológico. Este se comprueba con estudios de imagen, de elección la RM por su mejor descripción estructural. La TC cerebral permitió diagnosticar la lisencefalia en un primer momento y la RM cerebral permitió clasificarla en lisencefalia tipo I.

Se han descrito tres patrones de EEG en pacientes con lisencefalia: el patrón de EEG tipo I, que consiste en amplitud de alta difusión, mayor que 100 mV; el patrón de EEG tipo II, que muestra una amplitud alta, hasta 300 mV, con estallidos de ondas agudas y lentas, seguidas por periodos de corta duración de la actividad cortical atenuada, después de 3 segundos, y el patrón de EEG tipo III, caracterizado por ondas con espigas de alta amplitud u ondas de actividad aguda sin frecuencias alfa y beta o sin actividad cortical atenuada [11]. El EEG mostró permanentes brotes de ondas lentas, seguidas de una depresión periódica del voltaje; en suma, brotes periódicos de ondas lentas generalizadas seguidas de brotes supresivos. Esto durante el reposo de la paciente.

Agradecimiento

Al personal del archivo del HEU, por proporcionarnos los documentos necesarios y oportunos para investigar este caso, y a la madre de la paciente, por su valiosa colaboración.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Cersósimo R. Malformaciones del desarrollo cortical. En: Fejerman N, Fernández Álvarez E, editores. *Neurología pediátrica*. 3a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 271-84.
2. Watrin F, Manent J-B, Cardoso C, Represa A. Causes and consequences of gray matter heterotopia. *CNS*. 2015; 21:112-22.
3. Alhasan M, Mathkour M, Milburn JM. Postterm Newborn with lissencephaly presented with seizure: case report and review of literature. *Ochsner J*. 2015; 15:127-9.
4. Hernández M, Bolte L, Mesa T, Escobar R, Mellado C, Huete I. lissencefalia y epilepsia en pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2007;78: 615-20.
5. Curiel J, Olaya-Ordóñez M, Ortiz-Fonseca W, Lozano-Díaz M. Trastornos de la migración neuronal: un caso de lissencefalia. *Rev Méd Risaralda*. 2014;20(2): 129-32.
6. lissencefalia Piña-Garza JE. Disorders of cranial, volume and shape. En: Fenichel's clinical pediatric neurology. 7th ed. Nashville, Tennessee: Elsevier-Saunders; 2013. p. 348-65.
7. Gahlot Sini A, Singhi P, Kumar Sahu J, Vyas S. Lissencephaly and facial dysmorphism: is it Miller-Dieker syndrome? *Neurol Clin Neurosci*. 2013;1(5):187-8. doi: 10.1111/ncn3.54.
8. de Wit MC, de Rijk-van Andel J, Halley DJ, Poddighe PJ, Arts WF, de Coo IF, Mancini GM. Long-term follow-up of type 1 lissencephaly: survival is related to neuroimaging abnormalities. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(5):417-21. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03937.x
9. Cohen R, Kornreich L, Konen O, Straussberg R. Lissencephaly with gray matter heterotopias and spinal dysraphism: A new syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19s:s1-s152.
10. Muñoz-González A. Neuroradiología neonatal y malformativa. En: Pedrosa C, editor. *Neuroradiología*. 3ra ed. Madrid: Marbán; 2008. p. 67-92.
11. Sharma S, Jain P, Aneja S. EEG in lissencephaly. *IJEP*. 2014;1:49-50.
12. William B. Dobyns: The clinical patterns and molecular genetics of lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Epilepsia*. 2010;51:5-9.
13. Herbst SM, Proepper CR, Geis T, Borggraefe I, Hahn A, Debus O, et al. LIS1-associated classic lissencephaly: A retrospective, multicenter survey of the epileptogenic phenotype and response to antiepileptic drugs. *Brain Dev*. 2016;38(4):399-406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.001>.
14. Hikita N, Hattori H, Kato M, Sakuma S, Morotomi Y, Ishida H, et al. A case of TUBA1A mutation presenting with lissencephaly and Hirschsprung dis-

ease. *Brain Dev.* 2014;36(2):159-62.
doi: 10.1016/j.braindev.2013.02

15. López Suárez O, Curros Novo C, Anse-
de López A, Claro González F, Rodrigo
Sáez F, Castro-Gago M. lisencefalia tipo
I con microdelección 17p13.3: síndro-
me de Miller-Dieker. *Acta Pediatr Esp.*
2006;64(10):506-9.

Correspondencia

Luis Enrique Sánchez-Sierra
luensasi90@hotmail.com
