

Esquizencefalia: un trastorno de la migración neuronal

JAIME CARRIZOSA MOOG¹, WILLIAM CORNEJO OCHOA¹,
LEONARDO MEJÍA BURITICÁ², JUAN CARLOS GÓMEZ HOYOS³

RESUMEN

La esquizencefalia es el trastorno más frecuente de la migración neuronal y ocurre entre el tercero y quinto meses de la gestación. Se describen en este artículo sus posibles causas genéticas (EMX2), vasculares e infecciosas, así como sus manifestaciones clínicas, radiológicas y electroencefalográficas. El tratamiento es sintomático y multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE

ESQUIZENEFALIA
MIGRACIÓN NEURONAL

¹ MD. Neurólogo Infantil. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Departamento de Pediatría y Puericultura, Servicio de Neurología Infantil

² Estudiante de X semestre de Medicina, Universidad de Antioquia.

³ Estudiante de internado de Medicina, Universidad de Antioquia.

Medellín, Colombia

Entidad patrocinadora: ninguna

Correspondencia autores

Jaime Carrizosa Moog carrisoza@une.net.co

William Cornejo Ochoa wcornejo@une.net.co

Leonardo Mejía Buriticá leo_mejia@hotmail.com

Juan Carlos Gómez Hoyos jgomez@cib.org.co

Recibido: marzo 28 de 2007

Aceptado: mayo 20 de 2007

SUMMARY

SCHIZENCEPHALY: A DISORDER OF NEURONAL MIGRATION

Schizencephaly is the most frequent neuronal migration disorder and it develops between the third and fifth gestational months. Genetic (EMX2), vascular and infectious etiologies have been described. Its clinical, radiological and electroencephalographic characteristics are described in this article. Treatment should be symptomatic and multidisciplinary.

KEY WORDS

NEURONAL MIGRATION
SCHIZENCEPHALY

DEFINICIÓN

La esquizencefalia es un trastorno de la migración neuronal caracterizado por hendiduras de la corteza cerebral, que se extienden desde la superficie pial hasta el ventrículo lateral. En los bordes de dichas hendiduras existe una capa cortical con polimicrogiria, cuya laminación anormal está constituida por cuatro capas celulares. Las esquizencefalías se clasifican en los estudios radiológicos según que sean de labio cerrado o de labio abierto. En las primeras, los bordes de la hendidura se aproximan entre sí, mientras que en las de labio abierto están ampliamente separados por líquido cefalorraquídeo, el cual se encuentra entre el ventrículo y el espacio subaracnoideo. Su presentación puede ser unilateral o bilateral y compromete principalmente los lóbulos parietales y frontales.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque no hay datos sobre la prevalencia de esta enfermedad en Colombia, en la literatura mundial existe un estudio realizado por Curry y colaboradores, en una población de California (Estados Unidos de América) con más 4 millones de nacimientos entre los años 1985 y 2001, en el que se reporta una tasa de prevalencia de 1,54/100.000 recién nacidos vivos.³ No existen en la literatura descripciones con buen número de pacientes con respecto a las diferentes tasas de prevalencia según el sexo y la raza.

ETIOLOGÍA

Debido a su baja prevalencia, no se conocen bien los factores específicos de riesgo implicados en el desarrollo del trastorno de migración neuronal, aunque existe una aproximación con el estudio realizado por Curry y colaboradores, en el que se encontró un riesgo relativo casi cuatro veces mayor en los hijos de padres jóvenes y más de dos veces entre gemelos monocigóticos.³ En algunos estudios se han propuesto varias hipótesis etiológicas no necesariamente excluyentes las cuales podrían sugerir que la causa de la esquizencefalia es multifactorial.

Una de las hipótesis más aceptadas en la actualidad es la genética, por una mutación puntual en el cromosoma 10q26.1, donde se encuentra el gen de desarrollo homeobox EMX2, que se encarga de la configuración del sistema nervioso central y del tracto urogenital. Las mutaciones de dicho gen pueden ser *de novo* o familiares, como se constata con el caso de cuatro hermanos de una familia, de los cuales solo dos estaban afectados; en ellos se encontró la misma mutación que alteraba el empalme del primer intrón del gen EMX2. Tal mutación no estaba presente en sus padres, ni en

los dos hermanos sanos. Que la alteración genética no esté presente en todos los casos, y que el mismo compromiso genético se manifieste con expresión variable, sugiere que la pérdida de la función en el gen EMX2 puede ser el primer paso de un mecanismo patogénico de mayor complejidad en el que otros factores podrían influir en la gravedad y la extensión de las lesiones.⁴⁻⁶

La etapa de la migración neuronal ocurre entre el tercero y quinto meses de la gestación, y es susceptible de ser afectada por malformaciones arteriovenosas, hemorragias y trombosis. Hung y colaboradores⁷ reportaron un caso de esquizencefalia unilateral de labio cerrado en el lóbulo parietal derecho que coexistía con una malformación arteriovenosa en el área temporal cercana. En otros pacientes se documentó una oclusión persistente de la arteria cerebral media derecha o el mal desarrollo de la misma.^{8,9} Fernández y colaboradores analizaron 160 casos de pacientes con riesgo perinatal de daño neurológico, en los cuales se observaron tres casos de esquizencefalia unilateral; la resonancia magnética nuclear (RMN) mostró oclusión o ausencia de la arteria cerebral media del lado comprometido.¹⁰ También se describió el hallazgo de vasos que, por su morfología y su ubicación eran atípicos por presentar alteraciones endoteliales y membranas basales laxas; probablemente estas alteraciones estuvieron implicadas en el desarrollo de un hematoma mortal en la hendidura esquizencefálica de un lactante. Una situación similar ocurrió con una hemorragia precipitada por warfarina en ese período crítico.^{11,12}

Las infecciones durante la gestación, específicamente las debidas al citomegalovirus (CMV), están relacionadas con malformaciones del sistema nervioso central.¹³ En algunos de estos pacientes no se ha encontrado la mutación en el gen EMX2, pero por otra parte sí se ha observado que esta infección viral está asociada con alteraciones vasculares.¹⁴

La recolección y el análisis acucioso de los datos clínicos, genéticos, epidemiológicos y radiológicos podrían, finalmente, identificar los factores de riesgo específicos implicados en la aparición de la esquizencefalia.

PRESENTACION CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas cubren un amplio espectro, desde la ausencia de signos y síntomas hasta un compromiso neurológico grave. La epilepsia se manifiesta por crisis focales y con frecuencia es resistente al tratamiento anticonvulsivante. Según Granata y colaboradores, la gravedad de la malformación no está directamente relacionada con la frecuencia de epilepsia ni con la resistencia al tratamiento.¹⁵ En presencia de epilepsia focal se debe sospechar un trastorno del desarrollo cortical en ciertas condiciones tales como: retardo en el desarrollo, déficit neurológico focal, historia familiar de retardo mental o epilepsia, convulsiones frecuentes y estado epiléptico focal desde el inicio.¹⁶ La magnitud de las manifestaciones depende de la ubicación unilateral o bilateral de la malformación y de si está asociada a otras alteraciones morfológicas. El compromiso motor solo se expresa si la esquizencefalia se ubica en el lóbulo frontal. Es frecuente que haya diferentes grados de retardo mental y del desarrollo. Kopita y colaboradores analizaron en 2006 9 casos de esquizencefalia al momento del diagnóstico y uno de los hallazgos más relevantes fue la presencia de retardo grave del desarrollo en la totalidad de los pacientes.¹⁷ El fenotipo es más grave si la anomalía es bilateral. Packard y col. encontraron que la enfermedad es menos grave en los pacientes con esquizencefalia de labio cerrado y que tienen mejor desarrollo psicomotor que aquellos con anomalía de labio abierto.² En su estudio de 47 pacientes se presentaron alteraciones cognitivas en un 15%, compromiso motor en un 77% y epilepsia en un 69% si la lesión era unilateral, frente al compromiso

de casi el 100% en las tres áreas en pacientes con lesiones bilaterales. Lopes y colaboradores reprodujeron parte de estos resultados en un estudio de casos y controles llevado a cabo en 24 pacientes con esquizencefalia unilateral y 20 con compromiso bilateral; encontraron que los trastornos motores eran más frecuentes y graves en los pacientes con lesión bilateral, aunque no pudieron demostrar una diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a la frecuencia de epilepsia y a su control con anticonvulsivantes.¹⁸ En la evaluación neuropsicológica de una persona con esta alteración en el hemisferio izquierdo, Brown y colaboradores encontraron que no presentaba déficit intelectual, ni compromiso en las evaluaciones de lenguaje, juicio, razonamiento, memoria y habilidad visoespacial. Lo anterior puede demostrar que las funciones dependientes del trastorno de la migración neuronal lateralizadas a un hemisferio pueden reorganizarse completamente con recuperación de todas las funciones cognitivas en el hemisferio contralateral, por mecanismos de plasticidad cerebral.^{2,19,20}

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

La RMN permite identificar con mayor precisión las características específicas de la esquizencefalia, incluyendo malformaciones pequeñas o asociadas, que no se observan con otras técnicas. No existe una zona particular de ubicación de las hendiduras las que pueden variar de un paciente a otro. Packard y col. encontraron que el lóbulo más comprometido era el parietal (72%), seguido por el frontal (55%), temporal (22%) y occipital (11%).² También se puede emplear una clasificación imaginológica, que tiene buena correlación con la presentación clínica (Figuras N° 1 y 2); es la siguiente:

- Tipo A: unilateral de labio cerrado.
- Tipo B: bilateral de labio cerrado.
- Tipo C: unilateral de labio abierto.
- Tipo D: bilateral de labio abierto.

Figura N° 1
ESQUIZENCEFALIA: VARIEDAD DE LABIO ABIERTO CON
AGENESIA DEL SEPTUM PELLUCIDUM (TOMOGRÁFIA
AXIAL COMPUTARIZADA)

Cortesía del Doctor Dagoberto Cabrera H.

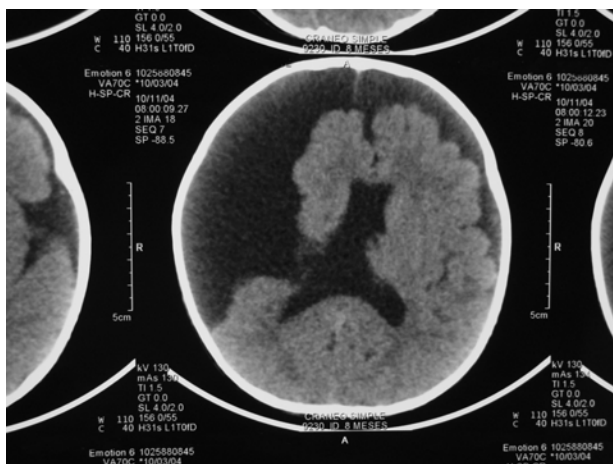
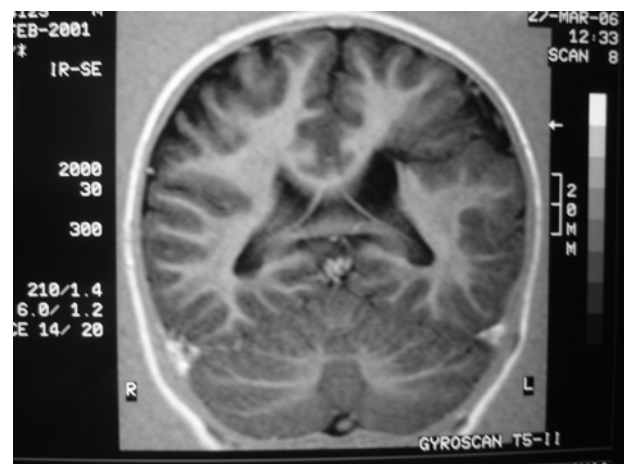


Figura N° 2
ESQUIZENCEFALIA: VARIEDAD DE LABIO CERRADO
(RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA)

Cortesía del Doctor Dagoberto Cabrera H.



La RMN también permite detectar con gran precisión alteraciones estructurales concomitantes como la ausencia del Septum pellucidum o del cuerpo calloso, atrofia del nervio óptico, displasia focal de la corteza en otra localización, quistes aracnoideos, hemiatrofia cerebral y sustancia gris heterotópica. Denis y col. lograron el diagnóstico prenatal en tres casos por medio de RMN, con lo que demostraron la alta sensibilidad de este método. A pesar de lo anterior, la tomografía computarizada (TC) e incluso la ultrasonografía obstétrica (US) pueden detectar precozmente la malformación.²¹ La sospecha por TC o US no es infrecuente, ya que en muchas ocasiones el diagnóstico puede ser casual cuando se le hace al paciente un estudio imaginológico por convulsiones, parálisis cerebral infantil o retardo mental. En la TC se pueden observar algunas hendiduras lineales de la materia gris, y en el caso de la US se puede sospechar la anomalía por la presencia de dilatación ventricular focal.²⁰⁻²²

Recientemente se ha popularizado la RMN como posible herramienta diagnóstica prenatal; a este respecto Oh y colaboradores compararon la sensibilidad de la US prenatal con la de la RMN. En los seis casos del estudio se hizo US y en tres de ellos, RMN, que detectó una esquizencefalia de labio cerrado no observada inicialmente en la US.²³ Esto apunta a que la RMN puede ser una herramienta útil en el diagnóstico antenatal de la esquizencefalia, más aún cuando se trata de malformaciones no muy llamativas. Sin embargo, en el contexto obstétrico actual la RMN no supera en relación riesgo/beneficio a la US.²⁴

HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

Los hallazgos electroencefalográficos de la esquizencefalia son los mismos de una displasia cortical focal, que pueden ser variables en su expresión. La mayoría de los pacientes presentan descargas epileptiformes lateralizadas o lentitud

focal. Estos resultados suelen tener una extensión topográfica eléctrica más amplia que la de la lesión propiamente dicha. Un patrón característico de una alteración del desarrollo se manifiesta por series de trenes de descargas epileptiformes de espigas de 4 a 10 Hz o de ondas agudas rítmicas de 4 a 7 Hz. Los pacientes cuya histología presenta mayores células balonadas y que tienen mayor número de crisis desarrollan espigas continuas en la electrocorticografía. Sin embargo, estas características electrofisiológicas se presentan también en pacientes con gangliogliomas y gliomas lo que sugiere que son un marcador de epileptogénesis, más que de un patrón histológico específico.²⁵⁻²⁷

TRATAMIENTO

El tratamiento fundamental en los pacientes con trastornos de la migración neuronal no es de tipo etiológico sino sintomático. La orientación terapéutica debe estar de acuerdo con las manifestaciones que presenta el paciente las que suelen ser proporcionales al tipo, la extensión y la gravedad de las lesiones.

Las convulsiones son frecuentes en los pacientes con esquizencefalia y se tratan con anticonvulsivantes convencionales. Las crisis epilépticas pueden llegar a ser resistentes a los fármacos y con frecuencia se requieren nuevos antiepilepticos. Cuando definitivamente no se obtiene ningún beneficio con los anticonvulsivantes, se puede recurrir a técnicas neuroquirúrgicas como las reportadas por Silbergeld y colaboradores²⁸ en cuatro pacientes con esquizencefalia a los cuales se les hizo lobectomía temporal o resección de la paquigiria que estaba alrededor de las hendiduras. Los autores concluyeron que este tejido anormal puede ser epileptogénico y que su eliminación podría ser benéfica para controlar las crisis comiciales. El grupo de la Clínica Mayo ha usado la tomografía

computarizada simple con emisión de fotones (SPECT) con sustracción periictal correlacionada con la RMN para definir claramente el foco epiléptico; esta técnica se denomina SISCOM. Su aplicación ha permitido la intervención quirúrgica satisfactoria en algunos pacientes, pues se obtiene un buen control de las crisis, así como mejoría en la calidad de vida.²⁹

En cuanto al retardo mental, es pertinente que el paciente sea incluido en un programa terapéutico adecuado que permita el máximo desarrollo psicomotor y emocional posible. Como se mencionó en la presentación clínica, las funciones alteradas por trastornos lateralizados a un hemisferio pueden reorganizarse completamente en algunas personas, con recuperación de todas las funciones cognitivas en el hemisferio contralateral por posibles mecanismos de plasticidad cerebral.

La parálisis cerebral requiere siempre el enfoque de un equipo de rehabilitación, que evite el deterioro motor y prevenga las complicaciones de la espasticidad.

Se ha propuesto la asesoría genética como un componente del manejo integral del individuo afectado y de su familia cuando se logre comprobar en forma fidedigna la etiología hereditaria.²⁸⁻³¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fodvary-Schaefer N, Bautista J, Andermann F, Cascino G, Spencer S. Focal malformations of cortical development. *Neurology* 2004; 62 (Suppl. 3): S14-19.
2. Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997; 48: 1427-1434.
3. Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 2005; 137: 181-189.
4. Brunelli S, Faiella A, Capra V, Nigro V, Simeone A, Cama A, et al. Germline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. *Nature Genet* 1996; 12: 94-96.
5. Brunelli S, Faiella A, Granata T, D'Incerti L, Cardini R, Lenti C, et al. A number of schizencephaly patients including 2 brothers are heterozygous for germline mutations in the homeobox gene EMX2. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 186-190.
6. Granata T, Farina L, Faiella A, Cardini R, D'Incerti L, Boncinelli E, et al. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology* 1997; 48: 1403-1406.
7. Hung PC, Wang HS, Yeh YS, Lui TN, Lee ST. Coexistence of schizencephaly and intracranial arteriovenous malformation in an infant. *AJNR* 1996; 17: 1921-1922.
8. Suchet IB. Schizencephaly: antenatal and postnatal assessment with colour-flow Doppler imaging. *Can Assoc Radiol J* 1994; 45: 193-200.
9. Tomas VM, Garcia TP, Garcia CA, Torregrosa PP, Marinez SP. Schizencephaly associated with porencephaly in a girl with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Neurol* 2000; 31: 952-955.
10. Fernandez-Bouzas A, Harmony T, Santiago-Rodriguez E, Ricardo-Garcell J, Fernandez T, Avila-Acosta D. Schizencephaly with occlusion or absence of middle cerebral artery. *Neuroradiology* 2006; 48: 171-175.
11. Landrieu P, Lacroix C. Schizencephaly, consequence of a developmental vasculopathy? A clinicopathological report. *Clin Neurophatol* 1994; 13: 192-196.
12. Pati S, Helmbrecht GD. Congenital schizencephaly associated with in utero warfarin exposure. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 115-120.
13. Sener RN. Schizencephaly and congenital cytomegalovirus infection. *J Neuroradiol* 1998; 25: 151-152.
14. Ciannetti P, Nigro G, Spalice A, Faiella A, Boncinelli E. Cytomegalovirus infection and schizencephaly: case reports. *Ann Neurol* 1998; 43: 123-127.
15. Granata T, Freri E, Caccia C, Setola V, Taroni F, Battaglia G. Schizencephaly: clinical spectrum, epilepsy, and pathogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20: 313-318.

16. Kuzniecky RI. Malformations of cortical development and epilepsy, part 1: diagnosis and classification scheme. *Rev Neurol Dis* 2006; 3: 151-162.
17. Kopyta I, Jamroz E, Marszal E, Kluczevska E. Schizencephaly: clinical and radiological presentation of pediatric patients. *Wiad Lek* 2006; 59: 471-476.
18. Lopes CF, Cendes F, Piovesana AM, Torres F, Lopes-Cendes I, Montenegro MA, et al. Epileptic features of patients with unilateral and bilateral schizencephaly. *J Child Neurol* 2006; 21: 757-760.
19. Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: Correlation of clinical findings with MR characteristics. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 85-94.
20. Brown MC, Levin BE, Ramsay RE, Landy HJ. Comprehensive evaluation of left hemisphere type I schizencephaly. *Arch Neurol* 1993; 50: 667-669.
21. Denis D, Maugey Laulom B, Carles D, Pedespan J, Brun M, Chateil J. Prenatal diagnosis of schizencephaly by fetal magnetic resonance imaging. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 354-359.
22. Ceccherini A, Twining P, Variend S. Schizencephaly: antenatal detection using ultrasound. *Clin Radiol* 1999; 59: 620-622.
23. Oh KY, Kennedy AM, Frias AE Jr, Byrne JL. Fetal schizencephaly: pre- and postnatal imaging with a review of the clinical manifestations. *Radiographics* 2005; 25: 647-657.
24. Girard N, Chaumoitre K, Confort-Gouny S, Viola A, Levrier O. Magnetic resonance imaging and the detection of fetal brain anomalies, injury, and physiologic adaptations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 164-176.
25. Palmieri A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment. *Ann Neurol* 1991; 30: 750-757.
26. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumor and dysgenesis of the archicortex in epilepsy: clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118: 629-660.
27. Rosenow F, Luders HO, Dinner DS. Histopathological correlates of epileptogenicity as expressed by electrocorticographic spiking and seizure frequency. *Epilepsia* 1998; 39: 850-856.
28. Silbergeld DL, Miller JW. Resective surgery for medically intractable epilepsy associated with schizencephaly. *J Neurosurgery* 1994; 80: 820-825.
29. Cascino GD, Buchhalter JR, Sirven JI, So EL, Drazkowski JF, Zimmerman RS, et al. Peri-ictal SPECT and surgical treatment for intractable epilepsy related to schizencephaly. *Neurology* 2004; 63: 2426-2428.
30. Morioka T, Nishio S, Hisada K, Nonaka H, Fukui K, Kawamura T, et al. An operated case of medial temporal lobe epilepsy associated with schizencephaly. *No To Shinkei* 2001; 53: 293-299.
31. Sisodiya S. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain* 2000; 123 (Part 6): 1075-1091.

