

Lisencefalia y epilepsia en pediatría

MARTA HERNÁNDEZ CH.¹, LILIAN BOLTE M.², TOMÁS MESA L.¹,
RAÚL ESCOBAR H.¹, CECILIA MELLADO H.³, ISIDORO HUETE L.⁴

1. Neurólogo Pediatra. Sección Neurología Infantil y Genética. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Becaria del Programa de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Genetista. Sección Neurología Infantil y Genética. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. Neurorradiólogo. Departamento de Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Lissencephaly and epilepsy in paediatrics

Background: Lissencephaly is a brain malformation caused by defective neuronal migration and characterized by epilepsy and severe psychomotor retardation, with high mortality. **Objective:** Describe the clinical presentation, neuroradiologic characteristics and evolution of 9 children with lissencephaly. **Results:** 9 children (4 males) were controlled between 1999 and 2007. The diagnosis was made during the neonatal period in 4 patients; 3 cases presented seizures and microcephaly, while 1 newborn had a prenatal ultrasonography showing cerebral malformation. The diagnosis was made during the first year of life in 5 patients; 4 cases had epilepsy, severe psychomotor retardation and microcephaly, while 1 child had macrocephaly. During follow-up period, 8/9 children had catastrophic epilepsy and severe psychomotor retardation. **Conclusions:** Lissencephaly is a pathology with bad prognosis, usually diagnosed during the first year of life. Symptoms include refractory epilepsy and severe psychomotor delay. It is important to complete the evaluation with genetic studies and high - resolution neuroimaging, in order to perform an early diagnosis, predict evolution and offer genetic counsel.

(**Key words:** Lissencephaly, epilepsy).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (6): 615-620

RESUMEN

Introducción: Lisencefalías son malformaciones cerebrales causadas por una alteración de la migración neuronal, que se manifiestan como síndromes epilépticos y trastornos motores graves con alta mortalidad. **Objetivo:** Describir la presentación clínica, características neuroradiológicas y seguimiento de 9 niños con lisencefalia. **Pacientes y Método:** Se incluyeron 9 pacientes (4 varones) controlados durante los años 1999-2007. **Resultados:** Se diagnosticaron 4 pacientes en período neonatal, 3 de los cuales presentaron convulsiones y microcefalia, y 1 presentó ecografía prenatal con alteración cerebral. En el período de lactante se diagnosticaron 5 pacientes, 4 durante el estudio de epilepsia y retraso grave del desarrollo

Trabajo recibido el 16 de Octubre de 2007, aceptado para publicación el 28 de Noviembre de 2007.

Correspondencia a:
Dra. Marta Hernández Ch.
E-mail: mhernand@med.puc.cl.

psicomotor asociada a microcefalia y 1 paciente durante el estudio de macrocefalia. En el seguimiento 8/9 evolucionaron con síndromes epilépticos catastróficos y retraso grave del desarrollo psicomotor. **Conclusión:** Las lisencefalías son patologías de mal pronóstico, que se manifiestan en el primer año de vida. En la mayoría de los pacientes causa epilepsia refractaria y retraso grave del desarrollo psicomotor. Es importante el estudio genético y con neuroimágenes de alta resolución para realizar un diagnóstico precoz, predecir evolución y ofrecer consejo genético.

(Palabras clave: lisencefalia, epilepsia).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (6): 615-620

Introducción

Las lisencefalías son un grupo de malformaciones cerebrales causadas por un trastorno de la migración neuronal desde la zona ventricular hasta la corteza cerebral, lo que provoca retraso mental profundo y epilepsia. Durante el desarrollo del cerebro, las neuronas viajan desde las cercanías del ventrículo hasta la corteza cerebral¹, recorriendo distancias tan grandes como 1 000 cuerpos neuronales. Esta migración se realiza en olas sucesivas desde la séptima a la vigésima semana de gestación y su objetivo es lograr una estructura laminar, de 6 capas, esencial para la función cognitiva propia del ser humano². En las lisencefalías se interrumpe la normal migración neuronal, formándose una corteza anormalmente gruesa de 4 capas mal organizadas³, lo que se manifiesta por un espectro que va desde la ausencia de circunvoluciones (agiria), circunvoluciones más gruesas (paquigiria), hasta la formación de una doble corteza (heterotopia en banda subcortical).

Las lisencefalías clásicas tienen una frecuencia de 11,7 por millón de recién nacidos (1/85 470) pero la prevalencia de las formas leves es desconocida⁴. En 2005, Barkovic clasificó las lisencefalías basándose en características patológicas, genéticas y neuroimágenes⁵.

Las causas son heterogéneas, correspondiendo en el 76% de los casos a anomalías genéticas que involucran alteraciones de los cromosomas 17, X y gen de la reelina, ubicado en el cromosoma 7⁷. Los factores ambientales asociados incluyen exposición materna al etanol, ácido retinoico, metilmercurio y radiación⁸ o infecciones prenatales virales como citomegalovirus⁹.

En la alteración del cromosoma 17 (gen LIS

1), se producen 3 tipos de errores: a) Grandes deleciones, que dan origen al Síndrome Miller Dieker (OMIM247200), que se caracteriza por lisencefalia severa más dismorfias faciales características, y ocasionalmente onfalocelo o cardiopatía¹⁰; b) Pequeña deleción del cromosoma 17 (menor a 3 megabases, no detectada por FISH), que produce lisencefalia, pero sin dismorfias; c) Mutaciones puntuales, que dan origen a lisencefalia aislada o paquigiria¹¹. En todos estos casos la alteración cortical es de predominio posterior, y no hay alteración de otras estructuras cerebrales.

Cuando la alteración se produce en el cromosoma X, se puede afectar el gen XLIS, también llamado DCX (cromosoma Xq22.3-q23) o el gen ARX. La alteración del gen XLIS se hereda en forma dominante, con un fenotipo leve en la mujer (se puede observar doble corteza), compatible con un desarrollo intelectual normal o límite; y en el hombre se manifiesta con lisencefalia grave, retardo mental y convulsiones. La malformación es mayor en el territorio anterior o frontal¹², sin compromiso de otras estructuras cerebrales ni dismorfias. En la alteración del gen ARX, en el hombre, se asocia a genitales anormales y agenesia de cuerpo calloso. La gravedad es mayor en el territorio posterior.

En la lisencefalia por mutación del gen RELN (7q22) se asocia hipoplasia cerebelosa extrema y microcefalia.

El objetivo de este artículo es presentar 9 casos de lisencefalia describiendo la clínica, evolución y neuroimágenes y hacer una aproximación etiológica para entregar un consejo genético adecuado. En Chile, no existen reportes de este tipo, por lo que consideramos importante dar a conocer esta patología.

Sujetos y Método

Se presentan 9 pacientes con lisencefalia controlados en la Sección de Neurología Infantil del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de la Universidad Católica, durante el período comprendido entre enero 1999 hasta julio del 2007. Todos los pacientes fueron evaluados por neurólogo y genetista, se efectuó RNM (resonancia nuclear magnética) cerebral que fue evaluada por neurorradiólogo para detectar gradiente de compromiso y severidad de la lisencefalia¹³ y se les realizó cariograma, FISH para el cromosoma 17, y estudio de infecciones congénitas según sospecha clínica. El seguimiento promedio fue de 47,5 meses (5-84 meses).

Estudio neuroradiológico:

La RNM cerebral fue clasificada según criterios de Dobyns modificada¹³:

La gravedad y gradiente de la lisencefalia se define como:

1. Agiria difusa: a. mayor anterior; b. mayor posterior.
2. Agiria difusa con surcos escasos y poco profundos: a. mayor anterior; b. mayor posterior.
3. Agiria/paquigiria: a. mayor anterior; b. mayor posterior.
4. Sólo paquigiria: a. mayor anterior; b. mayor posterior.
5. Paquigiria/heterotopia en banda subcortical: a. mayor anterior; b. mayor posterior.
6. Sólo heterotopía en banda subcortical: a. mayor anterior; b. mayor posterior.

Resultados

Se evaluaron 9 pacientes con lisencefalia, 5 mujeres y 4 hombres. En el período perinatal fueron diagnosticados 4/9 pacientes, en un caso por antecedente prenatal de hidrocefalia, y en 3 casos por microcefalia, asociándose dismorfia en un caso. En el período de lactante se diagnosticaron 5/9; de los cuales 3 consultaron por

Tabla 1. Características de los pacientes

Pac	Síntoma inicial (edad)	Examen neurológico	Etiología	Logros alcanzados
1	Ecografía prenatal (+) Convulsiones neonatales, macrocefalia (1 día)	Macrocefalia, hipotonía central, sin dismorfias	Sugerente de alteración cromosoma 17	Fijación de la mirada (Fallece 12 meses)
2	Convulsiones neonatales (3 día)	Microcefalia leve, hipotonía central, sin dismorfias	Sugerente de alteración cromosoma X	Sonrisa social, control parcial de tronco (11 m)
3	Convulsiones neonatales, microcefalia (1 día)	Microcefalia, hipotonía central, Síndrome Moebius	Infección congénita por Citomegalovirus	Control parcial tronco, fijación de la mirada, seguimiento ocular (18 meses)
4	Convulsiones neonatales (19d)	Microcefalia, Dismorfias (+)	Síndrome Miller Dieker por delección en cromosoma 17	Sonrisa social. Fallece 5 meses.
5	Macrocefalia (44 días)	Macrocefalia, sin dismorfias	Sugerente de alteración cromosoma X	Desarrollo psicomotor normal (5 años)
6	Retraso desarrollo psicomotor (3 m)	Microcefalia, hipotonía central, sin dismorfias	Sugerente de alteración cromosoma 17	Control cefálico, sonrisa social (24 meses)
7	Espasmos infantiles (4 m)	Microcefalia, hipotonía central, sin dismorfias	Sugerente de alteración cromosoma 17	Control tronco, sonrisa social, bipedestación dependiente (5 años)
8	Espasmos infantiles (5 m)	Microcefalia, estrabismo, hipotonía central, sin dismorfias	Sugerente de alteración cromosoma 17	Sostén cefálico, sonrisa social (24 m)
9	Epilepsia difícil manejo (7 m)	Microcefalia, hipotonía central, convulsiones	Sugerente de alteración cromosoma 17	Sonrisa social, control cefálico y tronco

epilepsia de difícil manejo, 1 por retraso grave desarrollo psicomotor y 1 por macrocefalia (tabla 1).

Durante su seguimiento 8/9 evolucionaron con retraso grave del DSM y epilepsia difícil manejo (3 síndrome de West y 5 epilepsia multifocal), y dos fallecieron antes del año de vida por infecciones intercurrentes. En los 6 pacientes cuyo seguimiento fue mayor de 3 años se pudo observar la persistencia de epilepsia de difícil manejo. Ninguno ha logrado lenguaje expresivo ni bipedestación independiente.

Destaca la ausencia de sintomatología neurológica en la paciente con heterotopía en banda subcortical, quien evoluciona con desarrollo psicomotor normal y desempeño preescolar normal.

Desde el punto de vista etiológico en un caso se puede comprobar la asociación a citomegalovirus congénito, con cultivo positivo en la primera semana de vida y calcificaciones periventriculares (paciente n° 3) y en otro caso se encontró delección del cromosoma 17 por cariógrama (paciente n° 4).

Tabla 2. Descripción de Neuroimágenes

Pac	Gradiente	C caloso	Cerebelo	Probable gen involucrado
1	> posterior	Hipoplasia	Normal	LIS1
2	> anterior	Normal	Normal	XLIS
3	Ant = Post Calcificaciones	Hipoplasia	Normal	Ambiental
4	> posterior	Normal	Normal	LIS1
5	> anterior (heterotopía en banda)	Normal	Normal	XLIS
6	> posterior	Normal	Hipoplasia	LIS1
7	> posterior	Normal	Normal	LIS1
8	> posterior	Normal	Normal	LIS1
9	> posterior	Normal	Normal	LIS1

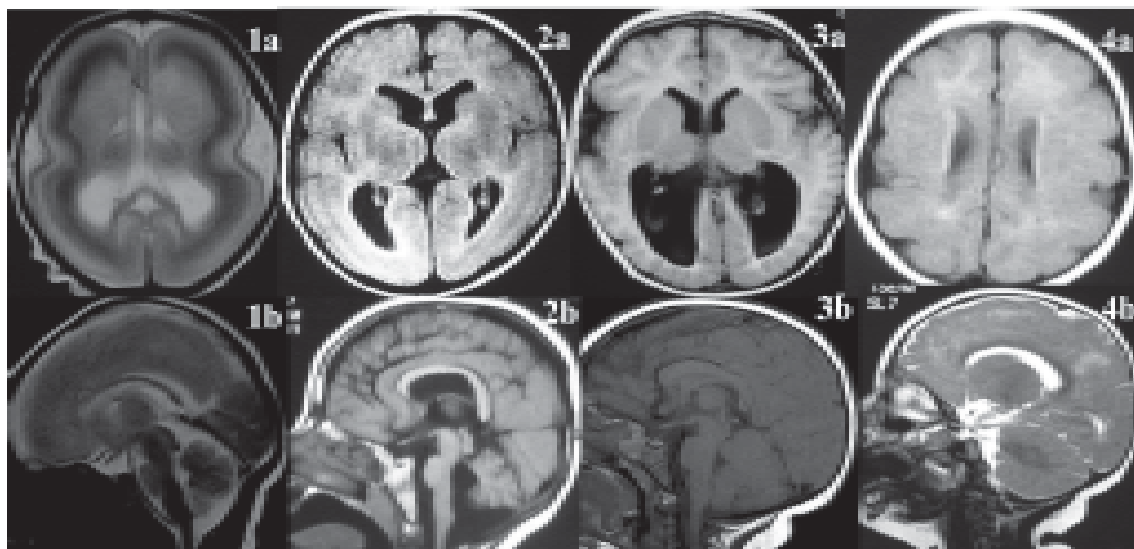


Figura 1. Espectro de severidad de lisencefalías: Se muestran las RNM cerebral de 4 pacientes, cortes axial y sagital T1 y T2. De acuerdo a la clasificación de Dobyns modificada se observa: Figura 1a-1b T2 axial y sagital muestra lisencefalia con gradiente anteroposterior (anterior > posterior, paciente n° 2); figura 2a-2b Lisencefalia con gradiente posteroanterior (paciente n° 7); figura 3a-3b Lisencefalia con gradiente posteroanterior (paciente n° 8); figura 4a-4b Lisencefalia gradiente posteroanterior (paciente 9).

La RNM cerebral en todos ellos informa lisencefalia de distintos grados de severidad, desde agiria completa hasta heterotopía en banda subcortical (tabla 2). La clasificación neuro-radiológica de los pacientes permitió definir 4 grupos: 1. Lisencefalia de mayor severidad anterior; 2. Lisencefalia de mayor severidad posterior; 3. Heterotopia en banda subcortical; 4. Lisencefalia asociada a calcificaciones.

La figura 1 muestra las RNM de cuatro pacientes con lisencefalia de distinto grado de severidad.

Discusión

Los hallazgos descritos en este trabajo, al igual que lo reportado en la literatura, confirman que las lisencefalías son trastornos de la migración neuronal, cuyo pronóstico es ominoso por la asociación a retardo mental grave y epilepsia intratable de aparición precoz³.

En nuestra experiencia, las neuroimágenes fueron fundamentales en el diagnóstico de esta patología, en primer lugar porque la epilepsia y el retardo mental pueden ser causados por numerosas etiologías, y en segundo lugar porque muchas veces no existen dismorfias sugerentes de alteraciones genéticas; como en nuestra serie, en la que solo un paciente presentó signos sugerentes de Síndrome de Miller Dieker, específicamente dismorfias (frente prominente, narinas antevertidas, mandíbula pequeña) comprobándose en su caso una delección del cromosoma 17¹⁴.

El compromiso cerebral observado en la neuroimagen nos puede orientar hacia la etiología de la lisencefalia^{6,12} lo que tiene gran importancia en nuestro medio, en que el estudio genético está limitado a la realización de cariógrama y FISH para cromosoma 17, que a su vez sólo detecta delecciones mayores de 3 megabases.

Además de las alteraciones propias de las lisencefalías, en las neuroimágenes se pueden observar otras anomalías que pueden sugerir diagnóstico etiológico, como en el caso del paciente nº 3, en quien la asociación de calcificaciones periventriculares y microcefalia hizo sospechar infección congénita por citomegalovirus⁹,

lo que se confirmó con cultivo del virus en la primera semana de vida.

En nuestra serie clínica, la única paciente con heterotopia en banda subcortical, mayor anterior (paciente nº 5), de sexo femenino, siempre presentó un desarrollo psicomotor adecuado, sin epilepsia, durante un seguimiento hasta los 5 años de vida, lo que concuerda con lo publicado hasta la fecha¹⁵.

Ningún paciente presentó características de lisencefalia asociada a hipoplasia cerebelosa y microcefalia severa bajo 3 desviaciones Standard, lo que se observa en la mutación de reelina (RELN)³. Si bien uno de nuestros pacientes (paciente N° 6) presentaba hipoplasia de vermis cerebeloso, su circunferencia craneana no estaba bajo las 3 desviaciones standard, por lo que continuamos pensando que esta ligada al cromosoma 17.

En conclusión las lisencefalías son patologías de mal pronóstico, evolucionando en la mayoría de los casos a epilepsia de difícil manejo, incluyendo Síndrome de West, y retraso del desarrollo psicomotor. En nuestra serie se observó una mortalidad de 22% (2/9).

El diagnóstico etiológico es difícil, como se observó en nuestra serie, en que sólo se pudo comprobar la causa en dos casos (delección de cromosoma 17 y Citomegalovirus congénito). Esto probablemente se debe a que la mayoría tiene causa genética, lo que es difícil de estudiar en nuestro medio, en que sólo contamos con cariógrama y FISH para delección de cromosoma 17, lo que no nos permite diagnosticar delecciones y mutaciones más pequeñas en cromosoma 17, X ni gen de reelina.

En este contexto es necesario destacar la importancia de las neuroimágenes, en especial la resonancia cerebral magnética, ya que se ha demostrado en la literatura internacional la relación entre la alteración genética y el gradiente de la lisencefalia, lo que nos permite inferir la causa¹².

En un paciente con lisencefalia, recomendamos el estudio con resonancia magnética cerebral, cariógrama y FISH para cromosoma 17, que están disponibles en nuestro país, y que nos permitirán realizar el diagnóstico más preciso posible, con el objetivo de dar un consejo genético adecuado.

Referencias

- 1.- Gleeson J, Fox J, Berkovic S, et al: Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* 1998; 92: 63-72.
- 2.- Sapir T, Eisenstein M, Burgess HA, et al: Analysis of lissencephaly-causing LIS 1 mutations. *Eur J Biochem* 1999; 266: 1011-20.
- 3.- Walsh CA: Genetic malformations of the human cerebral cortex. *Neuron* 1999; 23: 19-29.
- 4.- Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RR, et al: Lissencephaly - pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 1991; 6: 109-14
- 5.- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65 (12): 1873-87.
- 6.- Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath SR, et al: LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different pattern of malformation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2029-37.
- 7.- Chang BS, Duzcan F, Kim S, et al: The role of RELN in lissencephaly and neuropsychiatric disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 5; 144 (1): 58-63.
- 8.- Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia A, Califa G, N'Guyen T, Parmeggiani A, Santucci M, et al: Band Heterotopia: correlation of outcome with magnetic imaging parameter. *Ann Neurol* 1994; 36 (4): 609-17.
- 9.- Zucca C, Binda S, Borgatti R, et al: Retrospective diagnoses of congenital cytomegalovirus infection and cortical maldevelopment. *Neurology* 2003; 61; 710-2.
- 10.- Dobyns WB, Curry CJR, Hoyme HE, Turlington L, Ledbetter DH: Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 584-594
- 11.- Shigeaki K, Tabata H, Nakajima K: Neuronal migration in cortical development. *J Child Neurol* 2005; 20: 274-9.
- 12.- Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S, et al: LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most human classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2029-37.
- 13.- Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, et al: Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 1999; 53 (2): 270-7.
- 14.- Dobyns WB, Stratton RF, Parke JT, Greenberg F, Nussbaum RL, Ledbetter DH: Miller Dicker syndrome:lissencephaly and monosomy 17p. *J Pediatr* 1983; 102: 552-8.
- 15.- D'Agostino MD, Bernasconi A, Das S: Subcortical band heterotopia (SBH) in males: clinical, imaging and genetic findings in comparison with females. *Brain* 2002; 125 (11): 2507-22.