

ORIGINAL

Esquiseñefalia. Estudio de 16 pacientes

I. Pascual-Castroviejo^{a,*}, S.I. Pascual-Pascual^a, R. Velazquez-Fragua^a,
J. Víaño^b y D. Quiñones^b

^a Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Unidad de Imagen, Hospital del Rosario, Madrid, España

Recibido el 4 de abril de 2011; aceptado el 29 de junio de 2011

Accesible en línea el 3 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Esquiseñefalia;
Trastornos de la
migración neuronal;
Trastornos de la
organización cortical;
Epilepsia;
Resonancia
magnética
tridimensional;
Déficit motor;
Displasia cortical

Resumen

Objetivo: Presentar 16 pacientes con esquiseñefalia y afectación neurológica recalando sus características clínicas y de imagen.

Material y métodos: Son 16 pacientes, 8 varones y 8 mujeres, todos ellos con edades por debajo de los 3 años al hacerse el diagnóstico de esquiseñefalia. En dos casos el diagnóstico se hizo prenatalmente y, en los otros 14, a lo largo de los cinco primeros años de vida. El diagnóstico se hizo por tomografía computarizada (TC) en un caso y por RM tridimensional (RM3D) con un aparato de 1,5 T en los otros casos. Los motivos de la consulta fueron retraso psicomotor, trastornos motores y/o crisis epilépticas en la mayoría de los pacientes.

Resultados: La esquiseñefalia era de labios abiertos bilaterales en 5 pacientes (dos de ellos por citomegalia durante la gestación), labios abiertos unilaterales en 2 pacientes, 8 mostraban esquiseñefalia unilateral de labios cerrados y 1 tenía esquiseñefalia de labios abiertos en un lado y cerrados en otro. En dos pacientes se diagnosticó infección prenatal por citomegalovirus y en otros dos se diagnosticó malformación cerebral central prenatal por ecografía rutinaria durante la gestación. Todos los pacientes presentaban algún tipo de deficiencia motriz uni o bilateral. Ocho pacientes padecían crisis epilépticas (50%) parciales en todos los casos y solo en uno de ellos se generalizaban. Este último caso fue el único en el que las crisis no llegaron a ser controladas. Todos los pacientes presentaban algún tipo de deficiencia motriz, generalmente benigna, unilateral (hemiparesia) o bilateral (tetraparesia).

Conclusión: La RM3D es muy importante para el diagnóstico de la esquiseñefalia ya que permite ver la capa de polimicrogiria que tapiza los labios de la malformación y, por ello, la diferenciación con las cavidades porencefálicas. Alteraciones de la migración, tales como heterotopias y especialmente displasias corticales se observaban en varios pacientes. Un 50% de los pacientes presentaba epilepsia, que fue controlable con medicación en todos los casos menos en uno.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: i.pcastroviejo@neurologia.e.telefonica.net (I. Pascual-Castroviejo).

KEYWORDS

Schizencephaly;
Migration disorders;
Cortical organization
disorders;
Epilepsy;
Three-dimensional
MR;
Motor deficit;
Cortical dysplasia

Schizencephaly: a study of 16 patients**Abstract**

Objective: To present 16 patients with schizencephaly and neurological involvement, and analyse their characteristics and neuroimages.

Material and methods: The study included 16 patients, 8 males and 8 females, all of whom were diagnosed with schizencephaly at less than 3 years of age; 2 patients were diagnosed prenatally. Schizencephaly was identified by computerized tomography (CT) in 1 patient and by MR or three-dimensional MR (3DMR) with a 1.5tesla apparatus in the others. Most patients were referred for evaluation because of psychomotor delay, motor disabilities and/or seizures.

Results: Five patients had bilateral schizencephaly with open lips (2 of them had suffered intrauterine cytomegalovirus infections); 2 showed unilateral schizencephaly with separated lips, 8 presented unilateral schizencephaly with fused lips, and 1 had schizencephaly with open lips on one side and fused lips on the other. Prenatal cytomegalovirus infection was diagnosed in 2 patients. A cerebral malformation that affected the midline was diagnosed by routine ultrasound studies in 2 patients. Eight patients (50%) presented with seizures that were focal, except for one patient who showed secondary generalisation. The latter was the only patient whose disease was refractory to complete seizure control with antiepileptic medication. All patients had some degree of motor deficit, which was either unilateral (hemiparesis) or bilateral (tetraparesis).

Conclusion: 3D MR imaging was very important in diagnosing of schizencephaly in our patients because it showed the polymicrogyria that covered the area of the cleft and permitted us to rule out porencephaly. Neuronal migration disorders such as heterotopias and, more frequently, cortical dysplasias, were observed in several patients. Half of the patients had epilepsy which was controlled with antiepileptic medication, except in 1 patient.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Esquisencefalia es una malformación congénita de los hemisferios cerebrales que consiste en el fallo del desarrollo del manto de uno o de ambos, que se extiende entre el ventrículo lateral y el espacio subaracnoideo.

El termino esquisencefalia (*schizencefalia*) fue utilizado por primera vez por Yakovlev y Wadsworth en dos trabajos distintos en los que describían el defecto congénito de uno o de los dos hemisferios cerebrales que consistía en la comunicación de los ventrículos laterales y el espacio aracnoideo ipsolateral. El defecto descrito en el primer trabajo era un canal virtual que no permitía el paso del líquido cefalorraquídeo (LCR), conocida como esquisencefalia de labios cerrados¹, y el descrito en el segundo trabajo consistía en un canal de diversa anchura que permitía el paso de LCR entre la cavidad ventricular y el espacio aracnoideo, malformación conocida también como esquisencefalia de labios abiertos². Los canales esquisencefálicos, tanto el virtual del tipo de labios cerrados como el real (a veces enorme) de labios abiertos, están tapizados por sustancia gris anormal con características de polimicrogyria. Hasta la aparición de la resonancia magnética (RM), especialmente la RM tridimensional (RM3D), que permitía distinguir esta capa polimicrogírica, los bordes de la cavidad eran de apariencia lisa y era difícil diferenciar una cavidad porencefálica, posnecrótica o posquirúrgica, que presenta perfil liso por gliosis cicatricial, de un borde esquisencefálico, que lo tiene revestido de sustancia gris polimicrogírica.

En la actualidad, la diferenciación de ambos tipos de patología se realiza más fácilmente por estudio con RM3D³. Aunque la mayoría de los casos de esquisencefalia descritos

hasta la actualidad parecen esporádicos, también existen casos familiares⁴⁻⁸, algunos asociados a la mutación del gen EMX2⁹. La esquisencefalia pertenece al grupo de malformaciones del desarrollo cortical, frecuentemente asociadas con malformaciones del tipo de neurogénesis anormal y alteraciones en la migración y en la organización neuronal, que conduce a entidades como microcefalia, lisencefalia-paquiria, heterotopias y esquisencefalia¹⁰. La prevalencia de la esquisencefalia entre el grupo de malformaciones constitucionales del manto y de la corteza cerebral está entre el 3¹¹ y el 11%¹². Las consultas al neurólogo pediátrico se hacen en la mayoría de las ocasiones por retraso en el desarrollo psicomotor y por crisis¹¹⁻¹⁴.

El motivo de esta publicación es el estudio de 16 pacientes infantiles cuando fueron examinados por primera vez en el servicio de neurología pediátrica del Hospital Universitario La Paz, a todos los cuales excepto uno se practicó una RM3D.

Material y métodos

Nuestra serie está constituida por 16 pacientes (8 varones y 8 mujeres) (tabla 1) que fueron enviados al hospital, con edades comprendidas entre recién nacido y 3 años para ser estudiados neurológicamente debido a más de un motivo en la mayoría de los casos. Estos síntomas y signos eran: retraso en la evolución psíquica y problemas motores —unilaterales o bilaterales— en la casi totalidad de los pacientes, aunque de diversa severidad; afectación de algún nervio craneal, especialmente el VI, bilateralmente en varios casos, y crisis epilépticas focales, que ocasionalmente se generalizaban,

Tabla 1 Esquisecefalia. Hallazgos clínicos y radiológicos de 16 pacientes

Caso	Sexo	Edad 1. ^a visita	Motivo de la consulta	Gestación	Parto	Sintomatología	EEG	Imagen	Terapia	Evolución
1	M	RN	Esquis. IU	Citomegalia	Normal	Microcefalia	Hipoact. general	Esquis. LABL; ausencia SP	Esti.; fisiot.	Pérd. control 1. ^{er} año
2	V	RN	Esquis. IU	Citomegalia	Normal	Microcefalia	Normal	Esquis. LCD; ausencia SP	Esti.; fisiot.	Pérd. control 1. ^{er} año
3	M	2 a	RP-M; hemiparesia I	Normal	Normal	Hemiparesia I	Normal	Esquis. LCD; ausen. SP	Fisiot.	Hemiparesia I; CI límite
4	V	3 a	RP-M; hemiparesia I; crisis	Normal	Normal	Hemiparesia I	Alt. foc. BL	Esquis. LAHD; esquis. LCHD; displ. cort. HI; ausen. SP; hipopl. CC	Fisiot.; TAE	Pérd. control 15 a A los 10 a: hemiparesia I; RP-M; TAE
5	M	2 a	Hemiparesia I; crisis	Normal	Normal	Hemiparesia I	Normal	Esquis. LCD; displ. cort. D; ausen. SP	Fisiot.; TAE	A los 14 a: hemiparesia I
6	V	2 a	Hemiparesia I	Normal	Normal	Hemiparesia I	Normal	Esquis. LCD; ausen. SP	Fisiot.	A los 8 años: pérd. contr. con hemiparesia I
7	V	3 a	Hemiparesia I; crisis	Normal	Normal	Hemiparesia I	Normal	LCD; ausen. SP	Fisiot. TAE	A los 14 a: hemiparesia I
8	V	3 a	Tetraparesia; crisis	Amen. de aborto a los 4 y 6 m	Distócico	RP-M severo; tetraparesia espástica	Alteraciones BL	Esquis. LABL; ausen. SP	TAE; fisioter.; estim.; ortop.	A los 16 a: tetraparesia espástica; R P-M severo
9	M	1 a	Hemiparesia I	Normal	Normal	Hemiparesia I	Normal	Esquis. LCD; ausen. SP	Fisiot.; estim.	A los 10 a: CI límite
10	V	6 m	R P-M	Amen. aborto 5 m	Normal	R P-M	Normal	Esquis. LAD	Estim.; fisiot.	Pérd. control 2 a con R P-M severo
11	V	3 a	Tetraparesia espástica; R P-M; crisis	Diag. (por ECO) de agenes. cc y porenc.	Normal	Tetraparesia R P-M	Hipoact. en HCI	Esquis. LABL; ausen. SP; defecto cc	Estim.; fisiot.; ortop.; toxi. botu.	A los 12 a: R P-M; ortop.
12	V	5 m	Crisis; R P-M	Diag. (por ECO) de holopros.	Normal	Tetraparesia; crisis	Alteraciones BL	Esquis. LABL; esquis. LCI.; ausen. SP	TAE, esti.; fisiot.; ortop.; TAE	Alta a los 15 a; R P-M; TAE

Tabla 1 (Continuación)

Caso	Sexo	Edad 1. ^a visita	Motivo de la consulta	Gestación	Parto	Sintomatología	EEG	Imagen	Terapia	Evolución
13	M	2 a	Hemiparesia D; R P-M	Normal	Normal	Hemiparesia D; R P-M	Normal	Esquis. LAl; ausen. SP	Fisiot.; estim.	Pérd. control a los 4 a; R P-M: hemiparesia D
14	M	1 a	R P-M; crisis	Normal	Normal	Hemiparesia I; crisis	Foco HCD	Esquis. LCD; ausen. SP	TAE; fisiot.	A los 6 a: crisis controladas con TAE; hemiparesia I
15	M	8 m	Hemiparesia D; crisis	Normal	Normal	Hemiparesia D; crisis	Normal	Esquis. LCI	TAE; fisiot.	Pérd. control a los 5 a; crisis controladas con TAE
16	M	RN	Citomegalia	Citomegalia	Normal	Microc.; crisis; R P-M	Alteraciones BL	Esquis. LABL	Estim.; fisiot.; TAE	Pérd. control 1. ^{er} a

M: mujer; V: varón; RN: recién nacido; a: años; m: meses; I: izquierda; D: derecha; gest.: gestación; esquis.: esquisencefalia; IU: intrauterina; R P-M: retraso psicomotor; hipoact.: hipoactividad; gen.: generalizada; LABL: labios abiertos bilaterales; LAHD: labios abiertos hemisferio derecho; LCHD: labios cerrados hemisferio derecho; LCHI: labios cerrados hemisferio izquierdo; estim.: estimulación; fisiot.: fisioterapia; pérd.: pérdida; ausen. SP: ausencia de *septum pellucidum*; CI: cociente intelectual; alt. foc. BL: alteraciones focales bilaterales; displ. cort.: displasia cortical; hipopl. cc: hipoplasia cuerpo calloso; TAE: tratamiento antiepiléptico; amen.: amenaza; porenc.: porencefalia; hipoact.: hipoactividad; HCl: hemisferio cerebral izquierdo; HCD: hemisferio cerebral derecho; toxi. botul.: toxina botulínica; holopros.: holoprosencefalia.

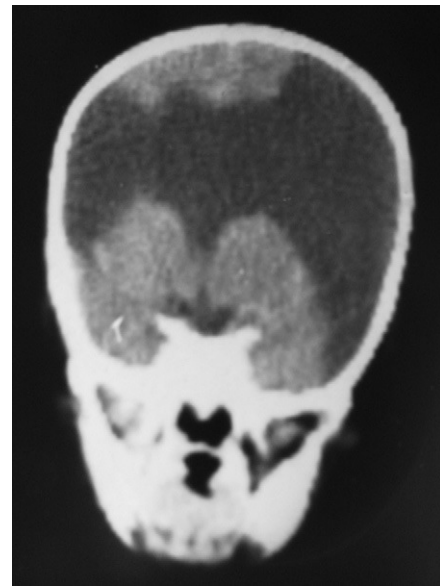


Figura 1 Caso 1. Imagen de TC en proyección coronal en un recién nacido. En ella se observa esquisencefalia bilateral de labios muy abiertos, con ausencia total de cuerpo calloso y de *septum pellucidum*.

en el 50% de los niños, y, especialmente, porque en los centros de asistencia primaria o secundaria en los que habían practicado los estudios de imagen habían encontrado alteraciones que, en unas ocasiones, habían alarmado mucho a los pediatras por su aparatosidad y, en otras, no identificaban bien su naturaleza y deseaban una segunda o tercera opinión, o bien veían preciso un estudio neurorradiológico de mayor calidad.

El protocolo de estudio conllevaba una historia clínica, especialmente prenatal y perinatal, antecedentes de patología o parentesco entre los familiares directos, evolución psicomotriz hasta llegar a nuestro consultorio, medicación aplicada anteriormente y resultado sobre las crisis, datos de la exploración física realizada por nosotros, resultados de los estudios analíticos (3 de los pacientes habían sufrido infección citomegálica intrauterina), estudio de EEG y RM3D. El diagnóstico de esquisencefalia fue realizado en base a los hallazgos de RM3D en todos los pacientes excepto en un niño recién nacido, en el que la tomografía computarizada (TC) mostraba lesiones muy evidentes de esquisencefalia bilateral de labios muy abiertos con defecto severo del manto hemisférico con ausencia absoluta de cuerpo calloso, de *septum pellucidum* y de cualquier comisura central (fig. 1).

Los estudios de RM3D fueron realizados con un equipo General Electric de potencia 1,5 tesla, *software* Excite 11, Head coid 8 canales, Secuencia T1 3D SPGR (*spoiled gradient echo*) en plano axial de toda la cabeza, TE 6 ms, TR 20 ms, *flip angle* 30, RBW 14,71, FOV 28, *slice thickness* 1,4 mm, fase 224 X 224 frecuencia, INEX, zip 512, *voxel size*: 0,55 X 0,55 X 1,4 = 0,42 mm³. Duración: 9,37 min.

Resultados

Todos los pacientes presentaban algún grado de retraso en la evolución psíquica, que era muy leve en los casos con

esquisencefalia de labios cerrados, especialmente los que afectaban a un solo hemisferio (casos 6, 7, 9, 10, 13, 14 y 15). Estos casos también eran los que estaban libres de crisis o las habían presentado solo ocasionalmente sin repetirse tras la aplicación de medicación antiepiléptica. Ocho pacientes tuvieron crisis epilépticas en alguna ocasión y, excepto dos (casos 5 y 15), todos mostraban anomalías focales o generalizadas en el EEG, que no eran muy severas en la mayoría de los pacientes. Aunque los casos con mayor apertura de los labios eran los que presentaban sintomatología psicomotriz más severa, no todos ellos continuaban con crisis epilépticas ni alteraciones en el EEG a partir de los primeros años de vida (casos 8 y 11).

El retraso se manifestaba en la mayoría de los pacientes con esquisencefalia unilateral de labios cerrados únicamente por falta de iniciativa de los niños, dificultades para seguir el ritmo de los de su edad en los juegos, moderado retraso en el inicio del lenguaje o discreta torpeza motora en el hemicuerpo contralateral al hemisferio afectado o en ambos lados cuando los labios —cerrados o abiertos— eran de poca amplitud. En algunos pacientes, hubo que repetirse la exploración neurológica para objetivar asimetrías en la motricidad, en la posición de los miembros y en los reflejos miotáticos después de haber visto la esquisencefalia por la imagen de RM3D, ya que se habían dado como normales en una primera exploración neurológica menos detallista. Cinco pacientes presentaban esquisencefalia de labios abiertos bilateral (casos 1, 8, 11, 12 y 16), dos de ellos relacionados con el padecimiento de citomegalia intrauterina y tres de presentación aparentemente espontánea. En los dos pacientes con esquisencefalia bilateral de labios abiertos, pero con separación discreta de estos, asociada a citomegalia durante la gestación (casos 1 y 16), el retraso psicomotor era más severo que en los otros pacientes sin esta patología, si bien es verdad que, en estos pacientes, los ventrículos laterales aparecían muy ensanchados, además de presentar las aperturas esquisencefálicas en ambos lados, y su seguimiento fue corto. Se ha seguido la evolución de la mayoría estos pacientes con esquisencefalia de causa desconocida (todos menos los relacionados con la citomegalia) durante varios años y la mejoría progresiva se observaba en todos ellos, resultando que la afectación neurológica, aunque severa, era todavía menor de lo que podía esperarse a la vista de las imágenes de RM, si bien todos los pacientes presentaban deficiencias motoras y psíquicas de diferente grado. Siempre existía hemiparesia o tetraparesia espástica (dependiendo de que la esquisencefalia fuera uni o bilateral). En 3 pacientes de esquisencefalia con labios muy abiertos bilaterales (casos 8, 11 y 12), existían problemas muy serios del lenguaje, con emisión simplemente de sonidos y comunicación solo por gestos.

El tamaño del perímetro craneal no superaba el percentil 75 en ninguno de los pacientes y solo un caso llegaba a él, estando por debajo del 25 en cuatro pacientes (los 3 con citomegalia y el caso 8 sin ella) y oscilaba entre el 25 y el 50 en todos los otros. En ninguno pudo objetivarse hidrocefalia con aumento del gradiente de presión de los ventrículos hacia el parénquima cerebral. La visualización de los bordes polimicrogíricos de los labios —abiertos y cerrados— se objetivaba de forma irrefutable por RM3D, pero también con otras técnicas de RM que sirvieran para diferenciar bien las sustancias blanca y gris, aunque ello fuera de forma

no tan clara como con la RM3D. En 2 pacientes (casos 11 y 12) se había diagnosticado malformación cerebral durante el embarazo por estudio sonográfico; uno había sido considerado holoprosencefalia y otro porencefalia. Posnatalmente, con estudio por RM3D, todos fueron diagnosticados de esquisencefalia. Los 3 pacientes que mostraban esquisencefalia de labios abiertos más separados (casos 8, 11 y 12) eran varones, mientras que 5 de los 7 pacientes con esquisencefalia unilateral de labios cerrados eran mujeres (casos 3, 5, 9, 14 y 15) y 2 eran varones (casos 6 y 7). La realización de cortes a diferentes niveles, tanto en los planos axial, coronal e incluso sagital (figs. 2 y 3), eran fundamentales para conocer los tipos de labios que existían en cada hemisferio y las posibles asociaciones de heterotopias y de displasias cortico-subcorticales, situadas preferentemente en zonas adyacentes a las de polimicrogiria que cubría los bordes de los labios, pero que también podían encontrarse en otras partes de la corteza del hemisferio cerebral ipsilateral y/o contralateral. Además, nos podían mostrar la localización circunscrita o difusa de las diferentes malformaciones, especialmente en la corteza cerebral, en el cuerpo calloso y en el *septum pellucidum* (fig. 4), que aparecían afectados en mayor o menor grado en todos los casos, estando completamente ausente el *septum* en todos. Un paciente con esquisencefalia de labios muy abiertos fue el único caso al que no se le llegaron a controlar las crisis totalmente.

Discusión

La discusión de la esquisencefalia conlleva la consideración de varias facetas, tales como su origen, su relación con otros tipos de patología de los hemisferios cerebrales, su sintomatología neurológica —especialmente la relacionada con la motricidad, la inteligencia y las crisis epilépticas, los estudios de imagen más convenientes, su relación con otros trastornos de la migración neuronal y de la organización cortical, su diagnóstico diferencial y su evolución.

El origen de la esquisencefalia parece ser esporádico en la mayoría de las ocasiones, si bien se han descrito casos hereditarios^{4,9}, ocasionalmente relacionados con mutaciones en el gen *homeobox EMX2*, localizado en el cromosoma 10q26.1⁹. Sin embargo, esta misma afectación genética ha sido encontrada en una serie de 7 casos esporádicos¹⁵ y, por el contrario, no fue posible encontrar mutaciones en el *locus EMX2* en casos con esquisencefalia de presentación familiar en personas de tres generaciones¹⁶. El tiempo en el que tiene lugar la puesta en marcha del defecto embrionario podría estar alrededor de los 3 a los 4 meses de gestación¹⁷ más probablemente que durante los 2 primeros meses que había calculado Yakovlev¹. Es indudable que su diagnóstico por imagen puede realizarse durante la gestación, tal y como ha sido descrito ocasionalmente¹⁸ y como pudo observarse en 2 pacientes de nuestra serie (casos 11 y 12), ambos con defectos severos del manto hemisférico. En 3 de nuestros pacientes había existido infección intrauterina por virus citomegálico (casos 1, 2 y 16), hecho que ya ha sido descrito también en la literatura^{19,20}. Las paredes ventriculares de estos casos mostraban calcificaciones finas. Otras etiologías, tales como posibles problemas vasculares intrauterinos²¹, han sido mencionadas como posibles causas y, aunque son difíciles de demostrar debido a la temprana

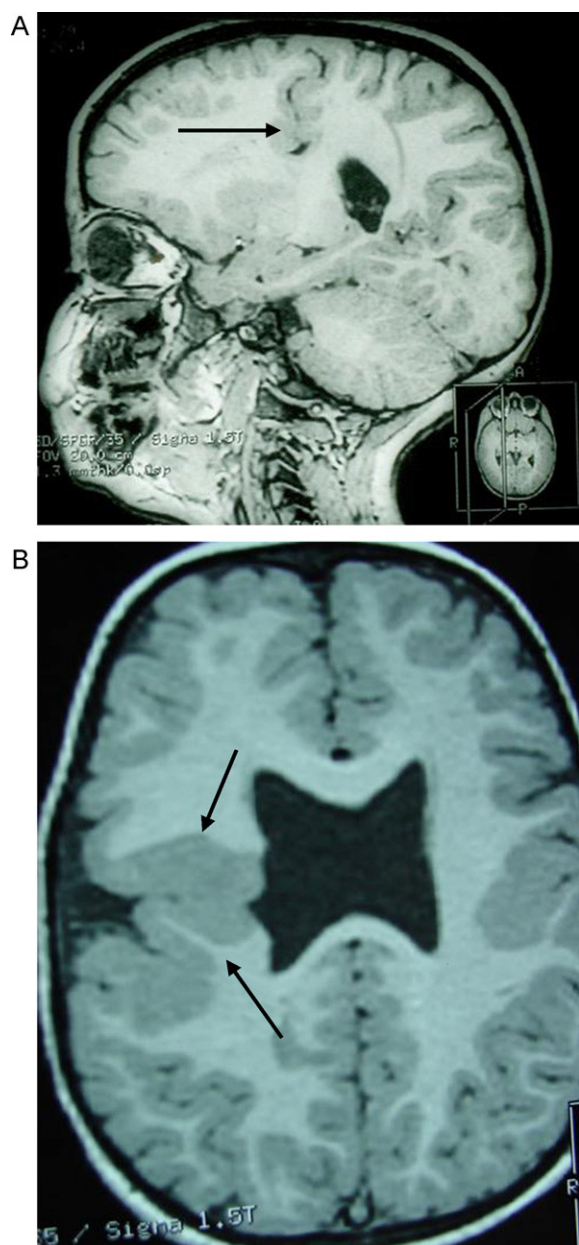


Figura 2 Caso 3. Esquisencefalia unilateral de labios cerrados en una niña de 2 años con leve afectación motriz en hemisferio izquierdo. RM3D. A) Vista sagital en la que se observan los labios cerrados de trayectoria irregular que se dirigen de corteza a ventrículo lateral (flecha). B) Vista axial en la que se ve en el hemisferio cerebral derecho la displasia córtico-subcortical amplia que llega desde la zona cortical hundida hasta la pared del ventrículo lateral, que muestra perfil irregular, aunque en este corte no se ve el canal virtual de la esquisencefalia. Displasia cortical de pequeño tamaño con irregularidad cortical (flechas).

edad en que tiene lugar la patología, podrían ser más frecuentes de lo expresado en la literatura. Posiblemente, la presencia intrauterina de la malformación hemisférica puede ser la causa del nacimiento prematuro en el 20% de una de las mayores series publicadas¹³ frente al 10% que se registra en la población general²². Los dos pacientes de

nuestra serie diagnosticados durante la gestación (casos 11 y 12) nacieron a término.

Desde el punto de vista de la imagen, la esquisencefalia de labios muy abiertos puede confundirse intrauterinamente con cavidades porencefálicas amplias, pero ello solo puede suceder en los últimos meses del embarazo y siempre que el estudio radiológico del niño se realice con métodos rudimentarios, ya que el festoneado polimicrogírico de los bordes de los labios de las entradas en las cavidades esquisencefálicas son perfectamente identificados por aparatos de RM de 1,5 T o 3,0 T, e incluso con aparatos modernos de ultrasonografía. La confusión con las cavidades porencefálicas se relacionan más bien con el pasado que con el presente de la interpretación de la imagen. En el caso de nuestros pacientes, ambos habían sido diagnosticados intrauterinamente de cavidad única frontal, uno de holoprosencefalia y otro de porencefalia, por la ausencia de *septum pellucidum* en ambos. Se han descrito hasta un 30% de casos de esquisencefalia en los que existía hipoplasia de los nervios ópticos lo que, unido a la ausencia de *septum pellucidum*, les hace compartir malformaciones con la displasia septo-óptica^{23,24}.

La RM3D proporciona imágenes indudables de esquisencefalia, pero atendiendo a nuestra experiencia, estimamos que es preciso obtener cortes (planos) de los cerebros en todas las proyecciones posibles —obligatoriamente las sagitales, axiales y coronales—, siendo también convenientes la reconstrucción de la corteza cerebral de ambos hemisferios y, en algunos casos, proyecciones oblicuas, para tener una completa visualización superficial y profunda de los hemisferios cerebrales. Nunca observamos alteraciones cerebelosas. Los diferentes calibres de los labios abiertos (estrecho, medio y ancho) y sus características en el estudio por RM fueron descritos hace algunos años^{22,25}. Las alteraciones de la RM3D, mostradas en los hemisferios cerebrales por la esquisencefalia, no suelen limitarse a la comunicación virtual entre los espacios corticales y los ventrículos laterales en la forma de labios cerrados o en la apertura más o menos ancha de esta comunicación en la forma de labios abiertos, con los bordes tapizados por polimicrogria que entra desde la corteza hasta el interior del ventrículo en ambas formas, sino que es sumamente frecuente la presencia de zonas de displasias corticales o corticosubcorticales en áreas adyacentes a las aperturas esquisencefálicas o en otras zonas, como fue observado desde los primeros tiempos en los que se supo la importancia del estudio por RM en esta patología²⁶, como ha sido constatado posteriormente en grandes series^{13,14,22} (dentro del número limitado de pacientes incluidos en las series con esta malformación y como hemos podido observar en la mayoría de nuestros pacientes cuando hemos realizado un estudio de imagen completo). Aunque se menciona en algunos trabajos que la comunicación virtual o real de los espacios corticales y ventriculares se realiza más frecuentemente por las zonas más próximas de estos a la corteza, en nuestros casos hemos visto unas localizaciones muy heterogéneas. El *septum pellucidum* faltaba en la totalidad de las esquisencefalías de labios abiertos y de labios cerrados de nuestra serie. El cuerpo calloso mostraba algún tipo de alteración (adelgazamiento general o ausencia de una parte de este en algunos casos, especialmente en los de malformación de labios abiertos).

Las alteraciones clínicas consisten principalmente en problemas motores uni o bilaterales, dependiendo de la

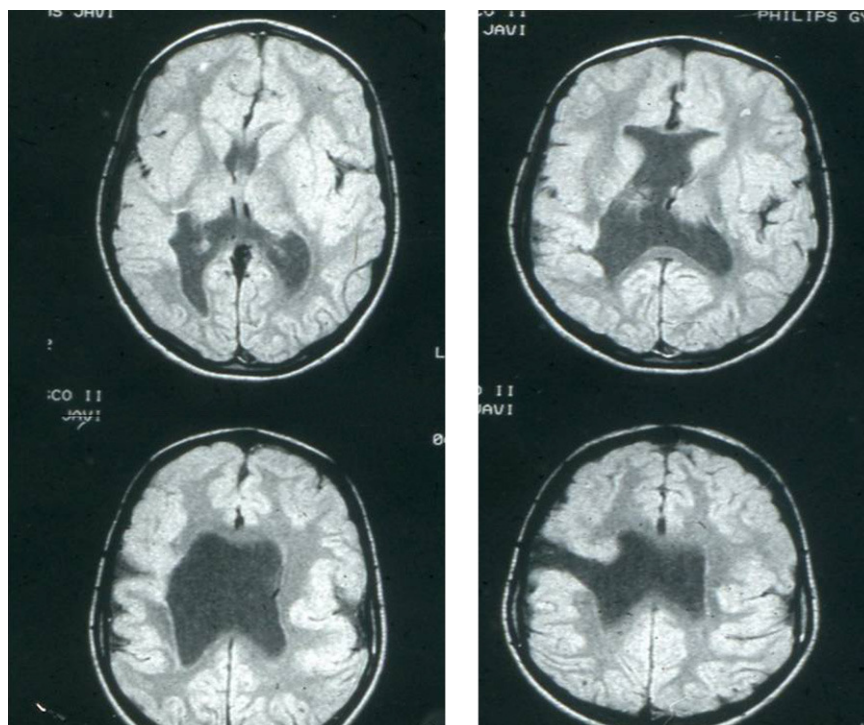


Figura 3 Caso 4. Esquisecefalia unilateral de labios abiertos en un niño de 5 años. Cuatro cortes axiales de la RM3D en diferentes niveles, que muestran la esquisecefalia en el hemisferio cerebral derecho solo en uno de ellos, mientras que en otras varias zonas de ambos hemisferios se ven displasias córtico-subcorticales. Ausencia de *septum pellucidum* y gran delgadez del cuerpo calloso.

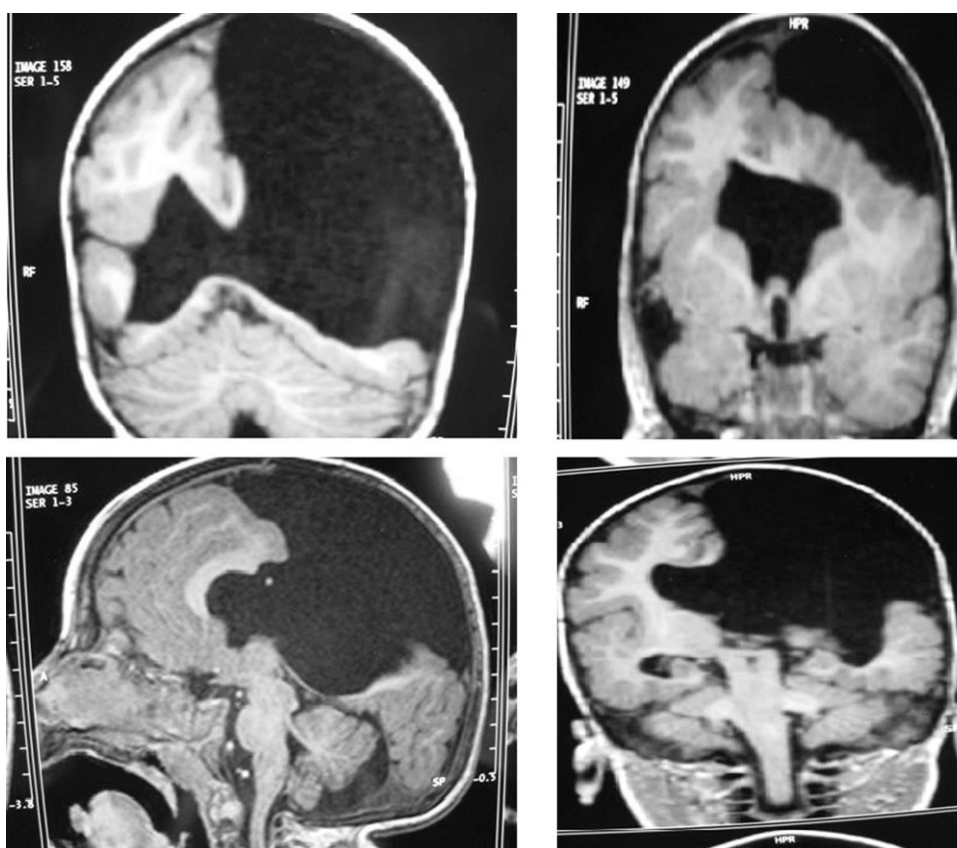


Figura 4 Caso 11. Esquisecefalia bilateral de labios abiertos bilaterales en un niño de 3 años. Varias vistas del cerebro en un estudio por RM3D.

localización hemisférica de la malformación esquisencefálica, y crisis epilépticas, parciales simples o complejas en la mayoría de los casos²⁷⁻²⁹, aunque también pueden presentarse espasmos infantiles y crisis tónicas, clónicas y tónico-clónicas en algunas ocasiones. Se ha referido prevalencia de epilepsia entre un tercio¹³ y un 57%²², estando bastante relacionada con el tipo de esquisencefalia, siendo más alta en la de labios abiertos. Aunque se refiere que la presentación de las crisis tiene lugar en edades más tempranas en las esquisencefalias de labios abiertos, en las zonas más próximas entre ventrículos y corteza, la severidad y el tipo de crisis no parecen estar relacionados con la localización del defecto hemisférico^{9,22}. La mayoría de las crisis se controlan con medicación, como ocurría en casi todos nuestros pacientes. En algunos casos de la literatura con crisis resistentes a la medicación antiepiléptica se ha aplicado con éxito la resección quirúrgica de la zona epileptógena²⁷ o del lóbulo temporal también involucrado en pacientes adultos²⁹. Pese a que se consideraron que los resultados fueron parcialmente positivos, el hecho de que hayan pasado casi 20 años desde que se utilizó esta terapia y de que la práctica no haya tenido un gran predicamento hace pensar en que la actitud conservadora, asociada a la disponibilidad de cada vez más eficaces fármacos antiepilépticos, puede ser la mejor solución en un alto porcentaje de los casos.

Aunque en algunos trabajos se relaciona la presencia de hidrocefalia con esquisencefalia de labios abiertos²², nosotros no pudimos objetivar un incremento del gradiente de presión de las zonas que muestran aumento de la cantidad de LCR respecto al interior del parénquima cerebral y tampoco macrocefalia (percentil del perímetro cefálico por encima de 75) en ninguno de nuestros pacientes. Las alteraciones motoras en un hemicuerpo o en una parte de este, o en ambos lados, asociadas en mayor o menor grado a problemas intelectuales, del lenguaje o de otros sentidos, son los principales problemas que acompañan a las esquisencefalias, refiriéndose en las grandes series entre el 57¹³ y el 83%²². Estas deficiencias en el desarrollo intelectual tienen una amplia escala de afectación, pero nunca alcanzan tanta severidad como la magnitud de la lesión cerebral haría pensar^{9,28,30,31}. Los casos con afectación psíquica y motriz más severa son aquellos con lesión amplia afectando a ambos hemisferios, al *septum pellucidum* y al cuerpo calloso, con separación amplia entre zonas parenquimatosas situadas entre los labios de la esquisencefalia.

Conclusión

Del estudio de esta serie hemos podido sacar algunas conclusiones. Entre ellas, la imposibilidad para encontrar la causa de la malformación en cualquiera de sus formas en todos los pacientes excepto en los 3 que habían padecido infección citomegálica prenatal, en los que parecía bastante clara la relación entre la viriasis durante la gestación y la malformación del manto de los hemisferios cerebrales. Igualmente, nos quedó sin aclarar la razón de las diferencias en el grado de afectación hemisférica —unos labios cerrados que marcaban un surco finísimo en unos casos y unas cavidades bilaterales enormes con vacíos parenquimatosos centrales y laterales que no pueden relacionarse con ninguna patología determinada, ya que las características de la placenta y

del cordón, así como la ausencia de hemorragias, intoxicaciones maternas, etc., no permiten una sospecha patológica prenatal fundada. El diagnóstico de la malformación cerebral se hacía de forma segura con RM3D, pero también podía realizarse con otras secuencias de RM con aparatos de 1,5 T y 3,0 T. Las crisis epilépticas de predominio focal se presentaron en el 50% de los pacientes. En general, había una buena respuesta a la medicación antiepiléptica, que se controló en todos los pacientes excepto en uno con malformación bilateral de labios abiertos de grandes proporciones. Tanto la sintomatología motriz como la intelectual estaban directamente relacionadas con el grado de la malformación. En todos los pacientes con esquisencefalia unilateral de labios cerrados se observaba una hemiparesia contralateral relativamente leve y un nivel intelectual que podía considerarse «límite» o normal-bajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yakovlev PI, Walsworth RC. Schizencephalies: A study of the congenital defects in the cerebral mantle I. Clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1946;5:116–30.
2. Yakovlev PI, Walsworth 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.
3. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viaño J. Esquisencefalia vs. porencefalia. *Rev Neurol.* 2011;52:623–4.
4. Henderson-Tilton A, Krywanio ML, Green C, Nadel JA. Schizencephaly: a familial occurrence. *Neurology.* 1980;38(Suppl 1):398.
5. Hilburger AC, Willis JK, Bouldin E, Henderson-Tilton A. Familial schizencephaly. *Brain Dev.* 1993;15:234–6.
6. Haverkamp F, Zerres K, Ostertum B, Emons D, Lentze MJ. Familial schizencephaly: further delineation of a rare disorder. *J Med Genet.* 1995;32:242–4.
7. Hosley MA, Abrams IF, Regland RL. Schizencephaly: case report of familial incidence. *Pediatr Neurol.* 1992;8:148–50.
8. Senol U, Karaali K, Aktekin B, Yilmaz S, Sindel T. Dizygotic twins with schizencephaly and focal cortical dysplasia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:1520–1.
9. Granata T, Farina L, Faiella A, Cardini R, D'Incerti L, Boncinelli E, et al. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology.* 1997;48:1403–6.
10. Reiss-Zimmermann M, Weber D, Sorge I, Merkenschlager A, Hirsch W. Developmental malformations of the cerebral cortex. *Rofo.* 2010;182:472–8.
11. Mathew T, Srikanth SG, Satishchandra P. Malformations of cortical development (MCDs) and epilepsy: experience from a tertiary care center in south India. *Seizure.* 2010;19:147–52.
12. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viaño J, Martínez V, Palencia R. Malformaciones del desarrollo cortical y su repercusión clínica en una serie de 144 casos. *Rev Neurol.* 2003;37:327–44.
13. 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.
14. Szabó N, Gyurgyinka G, Kóbor J, Bereg E, Túri S, Sztriha L. Epidemiology and clinical spectrum of schizencephaly in south-eastern Hungary. *J Child Neurol.* 2010;25:1335–9.

15. Brunelli S, Faiella A, Capra V, Nigro V, Simeone A, Cama A, et al. Gerline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. *Nat Genet.* 1996;12:94–6.
16. Tietjen I, Erdogan F, Currier S, Apse K, Chang BS, Hill RS, et al. EMX2-independent familial schizencephaly: clinical and genetic analyses. *Am J Med Genet A.* 2005;135:166–70.
17. Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization, and myelination. En: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn.* 3rd ed. 1995. p. 55–68.
18. Fernandez-Mayorales DM, Fernandez-Jaen A, Jiménez-De la Peña M, Recio-Rodriguez M, Muñoz Jareño N, Arroyo-Gonzalez N, et al. Pre and postnatal magnetic resonante Imaging. *J Child Neurol.* 2010;25:1020–3.
19. Sener RW. Schizencephaly congenital cytomegalovirus infection. *J Neuroradiol.* 1998;25:151–2.
20. Iannetti P, Nigro G, Spalice A, Faiella A, Boncinelli E. Cytomegalovirus infection and schizencephaly: case report. *Ann Neurol.* 1998;43:123–7.
21. Landrieu P, Lacroix C. Schizencephaly, consequence of a developmental vasculopathy? A clinicopathological report. *Clin Neuropathol.* 1994;13:192–6.
22. Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology.* 1997;48:1427–34.
23. Barkovich AJ, Chuang SH, Normom D. MR of neuronal migration anomalies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1987;8:1009–17.
24. Barkovich AJ, Fram EK, Norman D. Septo-optic dysplasia: MR Imaging. *Radiology.* 1989;171:189–92.
25. Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992;13:85–94.
26. Aniskiewicz AS, Frumkin LN, Brady DE, Moore JB, Pera A. Magnetic resonance imaging and neurobehavioral correlates in schizencephaly. *Arch Neurol.* 1990;47:911–6.
27. Landy HJ, Ramsay RE, Ajmone-Marsan C, Levin BE, Brown J, Pasarin G. Temporal lobectomy for seizures associated with unilateral schizencephaly. *Surg Neurol.* 1992;37:477–81.
28. Brown MC, Levin BE, Ramsay RE, Landy HJ. Comprehensive evaluation of left hemisphere type 1 schizencephaly. *Arch Neurol.* 1993;50:667–9.
29. Silbergeld DL, Miller HW. Resective surgery for medically intractable epilepsy associated with schizencephaly. *J Neurosurg.* 1994;80:820–5.
30. Bisgard C, Herning M. Severe schizenphaly without neurological abnormality. *Seizure.* 1993;2:151–3.
31. Cho WH, Seidenwurm D, Barkovich AJ. Adult-onset neurologic dysfunction associated with cortical malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:1037–43.