

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE ESQUIZENCEFALIA CON EVOLUCIÓN PROGRESIVA UNILATERAL A BILATERAL – UN CASO CLÍNICO

RENATO MURTA, MARCOS FARIA, LUCCA PENNA FARIA, BRUNO PENNA FARIA, HEVERTON PETTERSEN

RESUMEN

La esquizencefalia es una malformación congénita rara del sistema nervioso central (SNC). Perteneciente al grupo de defectos de migración de células del SNC, aparece entre el 2º y el 5º mes de gestación, caracterizada por una sustancia gris dismórfica que delinea las hendiduras en la corteza cerebral que se extienden medialmente desde el espacio subaracnoideo comunicando con el ventrículo cerebral ipsilateral. Este caso clínico es de un feto que fue derivado con el diagnóstico de ventriculomegalia y en el examen morfológico fue identificada una patología rara del SNC, la esquizencefalia unilateral tipo II.

Durante el monitoreo, evolucionó para una forma bilateral con aumento progresivo de la hendidura, espacio subaracnoideo, ventrículo cerebral e identificación de anomalías cerebrales asociadas. Esta evolución de la forma unilateral a la bilateral no está descrita en la literatura médica. Puede presumirse que el diagnóstico fue muy precoz y, aunque el evento hubiese sido bilateral, su manifestación tardó un cierto tiempo para tornarse identificable en el examen ultrasonográfico. Será abordada la etiología, las anomalías asociadas, el diagnóstico diferencial y los factores pronósticos en la esquizencefalia.

PALABRAS CLAVE: ESQUIZENFALIA, DIAGNÓSTICO, PRENATAL, ULTRASONIDO, EVOLUCIÓN, ETIOLOGÍA, FACTORES PROGNÓSTICOS.

INTRODUCCIÓN

La esquizencefalia es una malformación congénita rara del sistema nervioso central (SNC), con una prevalencia de 1.5: 100.000 nacimientos vivos^{1,2}. Fue descrita por primera vez en 1946 por Yakovlev y Wadworth cuando definieron la esquizencefalia como una hendidura congénita en el manto cerebral en un estudio post mortem³.

Perteneciente al grupo de defectos de migración celular del SNC, surge entre el 2º y el 5º mes de gestación, y se caracteriza por una sustancia gris dismórfica delineando las hendiduras en la corteza cerebral. Estas hendiduras se extienden medialmente desde el espacio subaracnoideo, comunicándose con el ventrículo cerebral ipsilateral. La identificación de la sustancia gris que bordea la hendidura es una característica patognomónica de la lesión, que la diferencia de la porencefalia severa.

La esquizencefalia unilateral es más frecuente (60%) que la hendidura bilateral y en el 75-95% de los casos la ubicación anatómica predominante es en los lóbulos frontal y parietal³⁻⁵.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de esquizencefalia son esporádi-

cos y desconocidos, sin una causa etiológica reconocida. Se han sugerido teorías como la migración neuronal anómala y la obstrucción de la arteria cerebral media como resultado de un proceso inflamatorio intrauterino, como en la infección por citomegalovirus^{3,4}.

La teoría de la migración neuronal anormal precoz implica el plisado y la fusión de las capas de la piamadre con el epéndimo. La Figura 1 ilustra la sección histológica coronal a las 10, 17 y 28 semanas de gestación, exhibiendo el plegamiento y la fusión de las capas de la piamadre con el epéndimo, y el posterior desarrollo de la corteza cerebral⁵.

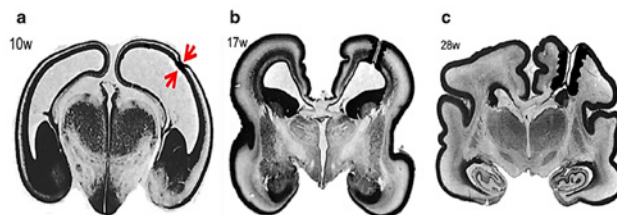


Figura 1. Ilustra el plisado y la fusión de las capas de la piamadre y del epéndimo en la corteza cerebral a las 1, 17 y 28 semanas de gestación⁵.

GENUS – Grupo de Ensino em Ultrassonografia – Belo Horizonte

GENNUS – Núcleo de Medicina Fetal
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Dirección para correspondencia:

Renato Murta
Rua Jaceguai, 208, sl.1022 - Prado
Belo Horizonte - CEP 30.411-040
Email: renato.jardim@hotmail.com

La figura 2 ilustra los cambios en la corteza cerebral y su evolución durante el embarazo. En la figura, el cuadrado rojo representa el daño focal de toda la espesura de la corteza cerebral precoz y la posterior destrucción del tejido cerebral. Durante el período de migración neuronal, aproximadamente en la semana 28, se forman regiones de polimicrogiria, que se observan en los bordes de la hendidura de la esquizencefalia⁵.

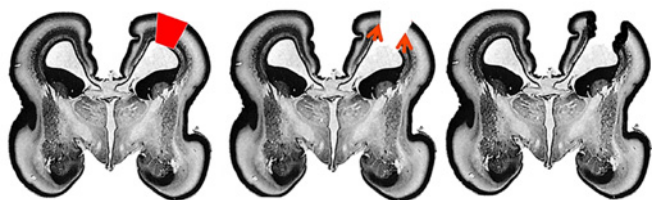


Figura 2. Ilustra las modificaciones en la corteza cerebral y su evolución en el transcurso de la gestación⁵.

Por otro lado, si el evento ocurre después del sexto mes de gestación, no existe migración neuronal adecuadamente suficiente para contornar la lesión existente y, por lo tanto, no hay suficiente organización para desarrollar polimicrogiria.

De esta forma, el daño cerebral se produce por la reabsorción del tejido lesionado y, debido a la migración neuronal inadecuada, hay una ausencia de sustancia gris en los bordes de las lesiones, lo que resulta en la formación de quistes porencefálicos, diferentes de la esquizencefalia. Por otro lado, la teoría de la obstrucción vascular de la arteria cerebral media corrobora el hecho de que la mayoría de la esquizencefalia es vista en la región del surco lateral del cerebro, territorio irrigado por la arteria cerebral media, incluso en las formas bilaterales^{3,4}.

Algunos autores señalan ciertos factores genéticos como etiología, como las mutaciones en el gen EMX2 que regulan el desarrollo estructural del prosencéfalo. La mutación causa una lesión en la matriz germinativa periventricular, lo que afecta la migración celular entre las semanas 6-7^a del embarazo^{4,6}.

Otros genes como el EPG5 y el COL4A1 que causan vulnerabilidad en la pared vascular se consideran responsables de la esquizencefalia^{7,8}.

Otros factores relacionados fueron la edad menor de 20 años, abuso de alcohol, estupefacientes, exposición a solventes orgánicos, muerte de un gemelo, trombocitopenia aloinmune, trombofilia, infecciones congénitas, trauma materno y warfarina⁸.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La esquizencefalia se divide en dos tipos clínicos: tipo I o de labio cerrado donde la hendidura cerebral no se comunica con el ventrículo y el diagnóstico prenatal es difícil. Griffiths PD realizó una revisión con 11 fetos y encontró esquizencefalia tipo I (cerrada) en el 45% de los casos al utilizar estudio de resonancia magnética⁵.

La tipo II o de labio abierto, donde la hendidura se comunica con el ventrículo siendo llenada por líquido y con características que pueden ser descritas en la atención prenatal, ocurriendo en el 55-60% de los casos⁵. Los márgenes de la hendidura están rodeados por sustancia gris displásica y heterotópica^{1,8}.

Ambos tipos de esquizencefalia pueden ser unilaterales o bilaterales. La forma unilateral se caracteriza por un curso notablemente más suave; pudiendo ser asintomática o presentar crisis epilépticas, defectos motores leves y visión anormal. La bilateral es una malformación grave e irreversible del SNC que se manifiesta con crisis convulsivas difíciles de controlar, retraso mental severo, ceguera, diversos grados de defectos motores⁸.

No existen relatos de esquizencefalia diagnosticada por ultrasonografía antes de las 20 semanas de gestación. Howe et al evaluaron 18 casos de esquizencefalia prenatal y todos tenían una edad gestacional mayor que 21 semanas de gestación⁸.

ANOMALÍAS ASOCIADAS

La literatura describe la asociación de la esquizencefalia con anomalías cromosómicas, síndromes genéticos, infecciones congénitas y muerte gemelar monocoriónica. Otras patologías cerebrales concomitantes han sido descritas como hidrocefalia (30% de los casos y casi exclusivamente con tipo II), ventriculomegalia (85%), agenesia del cuerpo calloso y septo pelúcido (40-70%), atrofia del nervio óptico (30%), quiste aracnoideo y malformaciones cerebelosas, displasia cortical, heterotopia, paquigiria, polimicrogiria, leucomalacia periventricular^{1,8}.

Griffiths PD reportó ausencia o interrupción del septo pelúcido en el 64% de los fetos con tendencia a su ausencia en fetos con esquizencefalia tipo II (abierta)⁵.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe hacerse con agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, holoprosencefalia, encefalocele, quiste aracnoideo y porencefalia. La lesión porencefálica es un desafío aparte, especialmente en el tipo I, que se diferencia de la esquizencefalia, en la resonancia magnética, debido a la ausencia de sustancia gris en el contorno de la lesión.

RELATO DE CASO:

Paciente con ARSC, 19 años, blanca, ciclo regular, concepción natural, primípara, fecha de la última menstruación desconocida; sin antecedentes de patologías previas. Fue derivada a nuestro servicio con un diagnóstico de ventriculomegalia unilateral severa.

El 31.12.2019, fue realizado el primer examen ultrasonográfico en la gestante, identificando una hendidura unilateral izquierda que comunicaba el sistema ventricular con el espacio subaracnoideo en la región del lóbulo parietal - (figuras 3). El diagnóstico fue de esquizencefalia unilateral tipo II. No se observó ninguna otra anomalía estructural mayor asociada.

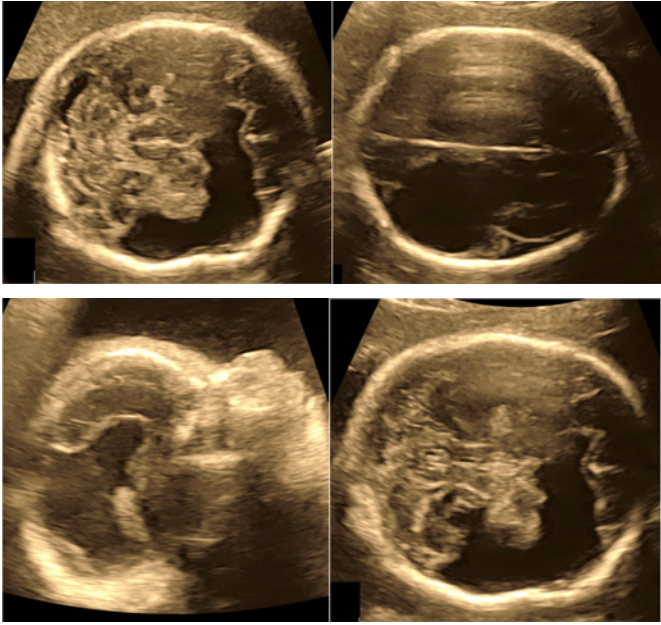


Figura 3. Imágenes ultrasonográficas exhiben área anecoica en región del lóbulo parietal izquierdo (esquizencefalia tipo II unilateral).

El 28.01.2020, fue realizado el segundo examen, siendo observada una evolución de unilateral a bilateral; comunicando los sistemas ventriculares a los espacios subaracnoideos bilateralmente - (figuras 4). No se ha identificado ninguna otra anomalía estructural importante asociada.

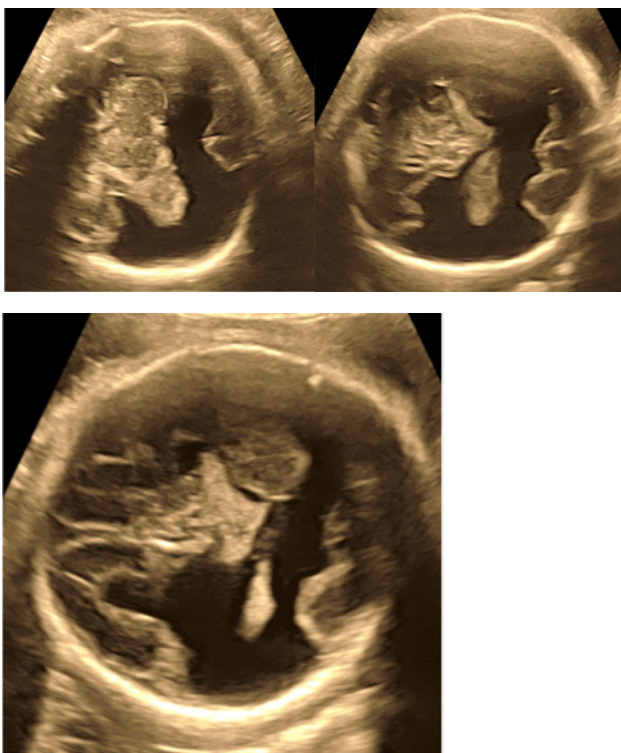


Figura 4. Imágenes ultrasonográficas exhiben área anecoica en región del lóbulo parietal bilateral (esquizencefalia tipo II bilateral).

El 14.02.2020, fue realizado un tercer examen ultrasonográfico, en el que se observó una imagen anecoica, comunicando el espacio subaracnoideo derecho al ventrículo derecho, imagen anecoica de las mismas características comunicando el espacio subaracnoideo izquierdo al ventrículo izquierdo y la ausencia de cavidad del septo pelúcido, observándose aumento de las comunicaciones desde los espacios subaracnoideos a los ventrículos. Sin otras anomalías estructurales importantes asociadas.

El 10.03.2020, se realizó un cuarto examen de ultrasonográfico, que reveló un aumento progresivo en el espacio subaracnoideo, de la hendidura y de los ventrículos cerebrales, ausencia de cavidad del septo pelúcido. El plexo coroideo se ve flotando en la cavidad ventricular - (figuras 5).

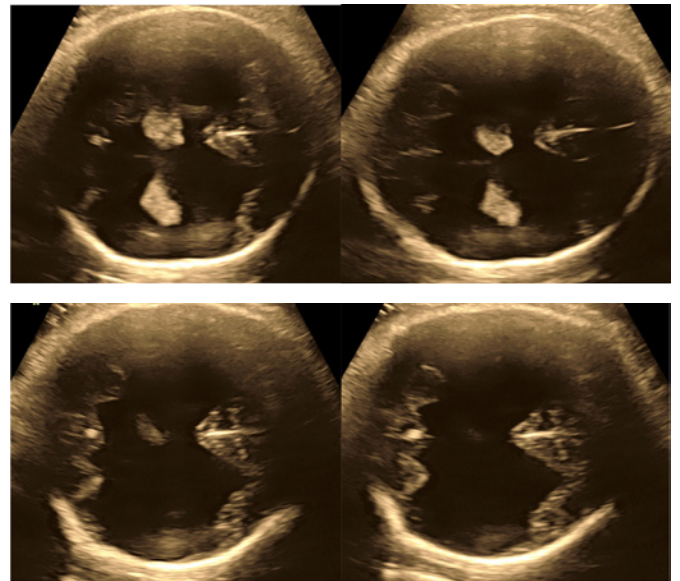


Figura 5. Imágenes ultrasonográficas exhiben área anecoica en región del lóbulo parietal bilateral (esquizencefalia tipo II bilateral).

DISCUSIÓN:

La esquizencefalia generalmente se asocia con otras malformaciones del SNC, como ventriculomegalia, polimicrogiria, paquigiria, heterotopia, lisencefalia, ausencia de cavidad del septo pelúcido, agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del nervio óptico. Aunque el estándar de oro para el diagnóstico de esquizencefalia se estudie mediante resonancia magnética, existen casos raros descritos en la literatura. La serie más grande fue descrita por Nabavizadeh et al, quienes estudiaron 10 fetos con resonancia magnética intrauterina y confirmaron con un estudio postnatal, que incluyó ocho casos bilaterales. Un hallazgo interesante fue la discordancia en la clasificación entre prenatal y posnatal con el 47% de las esquizencefalia tipo II (abierta) detectadas intraútero convirtiéndose en tipo I (cerrada) en el período posnatal. Informaron que alrededor del 26% de las polimicrogurias fetales no fueron detectadas¹⁰.

Otra evidencia circunstancial en este trabajo de Nabavizadeh et al, es el hallazgo de depósito de hemosiderina y/o

hemorragia en la hendidura y en los ventrículos de fetos afectados por esquizencefalia en el estudio por resonancia magnética. Además, más de la mitad de los fetos presentaban microcefalia debido a la destrucción del tejido cerebral. Estos hallazgos corroboran la teoría de que la etiología principal para los casos de esquizencefalia se debe a hemorragia y/o destrucción de la matriz cerebral ¹⁰.

Las manifestaciones clínicas de la esquizencefalia incluyen diferentes niveles de retraso en el desarrollo, convulsiones neuropsicomotoras y diferentes grados de alteraciones en la visión y el habla. Hunt et al estudiaron a 21 pacientes con esquizencefalia (16 unilaterales y 5 bilaterales). La mayoría de los pacientes con déficit neurológicos se detectaron antes del año de edad, especialmente en hendiduras bilaterales. La presentación clínica principal fue hemiparesia en esquizencefalia unilateral y convulsiones en la forma bilateral.

Alrededor del 81% de los pacientes manifestaron convulsión epiléptica tónico-clónica generalizada, siendo que el 38% de los casos desarrollaron epilepsia refractaria. La mayoría de los pacientes desarrollaron deficiencias motoras, intelectuales y de lenguaje, especialmente en la esquizencefalia bilateral ¹¹.

Este caso clínico es de un feto que fue derivado con diagnóstico de ventriculomegalia y el examen morfológico identificó una patología rara del SNC a la esquizencefalia tipo II unilateral. Durante el monitoreo, evolucionó para una forma bilateral con un aumento progresivo de la hendidura, el espacio subaracnoideo, el ventrículo cerebral y la identificación de anomalías asociadas con la ausencia de cavidad del septo pelúcido y del cuerpo caloso. Esa evolución de forma unilateral a bilateral no está descrita en la literatura médica.

Puede suponerse que el diagnóstico fue muy precoz y, aunque el evento hubiese sido bilateral, su manifestación necesitó de un cierto tiempo para tornarse identificable en el examen de ultrasonográfico. El diagnóstico diferencial es realizado para distinguir este trastorno de la holoprosencefalia, la hidranencefalia y los quistes aracnoideos bilaterales. Los casos de esquizencefalia tipo I y porencefalia la mayoría de las veces solo podrán ser distinguidos en el examen de resonancia magnética en el que la sustancia gris displásica y heterotrópica rodea la lesión quística en la esquizencefalia tipo I.

En la mayoría de los casos la etiología no será identificada. El pronóstico a largo plazo dependerá del tamaño y la ubicación de la lesión, ya sea unilateral o bilateral y si existen malformaciones cerebrales asociadas. El recién nacido deberá ser evaluado por un neurólogo pediátrico y el seguimiento con resonancia magnética es recomendado.

Por lo tanto, un diagnóstico prenatal preciso es importante para una adecuada asesoría genético-reproductiva de los padres.

REFERENCIAS:

1. Howe DT, Rankin J, Draper ES. Schizencephaly prevalence, prenatal diagnosis and clues to etiology: A register based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 75-82.

2. Brant WE, Helms CA. *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 226-7.
3. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle; clefts with hydrocephalus and lips separated. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946; 5: 169-206.
4. Barkovich AJ, Norman D. MR imaging of schizencephaly. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 1391-6.
5. Griffiths PD. Schizencephaly revisited. *Neuroradiology*. 2018; 60(9): 945-60.
6. Tietjen J, Erdogan F, Currier S, Apse K, Chang BS, Hill RS et al. EMX-2 independent familial schizencephaly: Clinical and genetic analyses. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 166-70.
7. Sato Y, Shibasaki J, Aida N, Hiiragi K, Kimura Y, Akahira-Azuma M, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K. Novel COL4A1 mutation in a fetus with early prenatal onset of schizencephaly. *Hum Genome Var*. 2018; 24(5): 4.
8. Halabuda A, Klasa L, Kwiatkowski S, Wyrobek L, Milczarek O, Gergont A. Schizencephaly - diagnostics and clinical dilemmas. *Childs Nerv Syst*. 2015; 31(4): 551-6.
9. Dies KA, Bodell A, Hisama FM, Guo CY, Barry B, Chang BS, Barkovich AJ, Walsh CA. Schizencephaly: association with young maternal age, alcohol use, and lack of prenatal care. *J Child Neurol*. 2013; 28(2): 198-203.
10. Nabavizadeh SA, Zarnow D, Bilaniuk LT, Schwartz ES, Zimmerman RA, Vossough A. Correlation of prenatal and postnatal MRI findings in schizencephaly. *Am J Neuroradiol* 2014; 35(7): 1418-24.
11. Hung PC, Wanga HS, Choua ML, Lina KL, Hsieh MY, Choua IJ, Wong AM. Schizencephaly in children: A single medical center retrospective study. *Pediatrics & Neonatology*, 2018; 59(6): 573-80.