

HETEROTOPIA EN BANDA O DOBLE CORTEZA. REPORTE DE CASO

MELCÓN CARLOS MARIO¹, CONSALVO DAMIÁN^{1,2}, CENTURIÓN ESTELA¹,
PAPAYANNIS CRISTINA¹, KAUFFMAN MARCELO¹, KOCHEN SILVIA¹

Centro de Derivación de Epilepsia. División Neurología. Hospital JM Ramos Mejía. Buenos Aires Argentina¹.
Fundación FEMIEN (Fundación para el Estudio de las Enfermedades de la Mielina y Neurooncológicas),
Buenos Aires, Argentina²

Resumen *Introducción:* Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son responsables de un amplio espectro de procesos que tienen clínicamente en común la presencia de retardo mental y *epilepsia*. Dentro de las MDC la incidencia de epilepsia es alta, su aparición es precoz y la frecuencia de crisis aumenta con la edad. Cuanto más grande es la banda heterotópica peor es el pronóstico y mayor es la frecuencia de crisis. *Observación Clínica:* Reportamos dos casos de epilepsia refractaria sintomática a una heterotopía en banda, donde los estudios de IRM muestran una lesión típica, que aparece como una banda homogénea de sustancia gris situada entre los ventrículos laterales y la corteza cerebral. *Discusión:* Estas malformaciones pueden ser diagnosticadas "in vivo" a través de las IRM. Aunque la constelación de datos clínicos y el EEG son sugestivos para el diagnóstico, los hallazgos en las imágenes son el único elemento que permite su caracterización. En los pacientes que presentan epilepsia refractaria se debe considerar como probable diagnóstico sintomático a las MDC.

Palabras claves: diagnóstico etiológico, epilepsia refractaria, heterotopía en banda, malformaciones del desarrollo, resonancia magnética

Summary *Introduction:* Cortical developmental malformations (CDM) are responsible for a number of clinical conditions that have mental retardation and seizure as a common clinical feature. The incidence of seizure among patients with CDM is high. Seizures are typically early in onset and its frequency increases with age. The frequency of seizures and prognosis are directly related with the size of the heterotopic band (large heterotopic bands are associated with high frequency of seizure and poor prognosis). *Clinical Observation:* Here, we report two cases of refractory symptomatic epilepsy due to band heterotopia. The MRI exam of the brain showed a typical lesion of homogeneous bands of grey matter situated between the lateral ventricle and the cerebral cortex. *Discussion:* The clinical and EEG findings are suggestive of CMD. IRM is the only test that can confirm the diagnosis in "in vivo". CDM should be considered as a possible diagnosis in patients with refractory epilepsy.

Key words: band heterotopia, developmental malformations, magnetic resonance imaging, refractory epilepsy

Introducción

Entre el 3° y 5° mes de gestación, ocurre la migración de las neuronas desde la pared ventricular hacia la corteza cerebral guiadas por procesos gliales, en base a señales químicas predeterminadas. Algunos de estos eventos moleculares subyacentes al patrón temporo-espacial de desarrollo del sistema nervioso están mediados por genes "reguladores"¹. Una variedad de eventos intrauterinos y

perinatales - como infecciones, falta de oxígeno, exposición al alcohol o drogas psicotrópicas - pueden alterar tanto la migración de las neuronas en sí, como la expresión del material genético de estos genes "reguladores" produciendo las malformaciones del desarrollo cortical (MDC).

Dentro de las MDC causadas por anomalías de la migración neuronal se incluyen a las anomalías producidas no sólo en el momento de la migración neuronal, sino también en la fase previa de proliferación neuronal y en la posterior de organización cortical, teniendo todas ellas el carácter común de una corteza cerebral anómala. Estas son el espectro Lisencefalia, Heterotopía Subcortical en Banda (doble corteza), el complejo "Cobblestone" y las heterotopías subependimarias (periventriculares) o subcorticales². **Las heterotopías en**

Recibido: 12/02/2008

Aceptado: 10/10/2008

Correspondencia: Melcón Carlos Mario: Centro de Derivación de Epilepsia. División Neurología. Hospital JM Ramos Mejía, Urquiza 609, (1221), Buenos Aires, Argentina. Fax: (54-11) 4932-6101. Correo electrónico: carlos-melcon@hotmail.com

El siguiente reporte no se ha presentado en ninguna reunión científica.

banda o doble corteza, son incluidas en este grupo al comprobarse que el aspecto interno de la banda heterotópica es liso y semejante a la agiria-paquiria^{1,3}.

Las MDC son responsables de un amplio espectro de procesos que tienen clínicamente en común el retraso mental, trastornos motores y *epilepsia*. Dentro de las MDC la incidencia de epilepsia es alta (60%), su aparición es precoz (10% neonatales, 42% antes del año) y la frecuencia de crisis aumenta con la edad⁴.

Reportamos dos casos de epilepsia refractaria sintomática a una heterotopía en banda.

Observación clínica

Caso Nº 1: Paciente de sexo femenino, de 29 años de edad, con antecedentes de retardo en la adquisición de pautas madurativas y sin antecedentes familiares de importancia. Presento su primera crisis a los 3 años de edad. Las crisis se interpretaron como parciales simples y complejas en ocasiones secundariamente generalizadas con una zona sintomatogénica que sugirió una localización frontoparietal. Al examen neurológico no se evidenciaron signos deficitarios focales. El EEG de vigilia interictal muestra actividad lenta generalizada sin evidencia de focos ni paroxismos. En los estudios de IRM (figuras 1 y 2), la lesión aparece como una banda homogénea de sustancia gris situada entre los ventrículos laterales y la corteza cerebral, separados por capas de sustancia blanca normal teniendo la corteza superficial un aspecto también normal. En su historia farmacológica, la paciente ha recibido múltiples esquema de tratamiento en mono y politerapia de acuerdo a tolerancia y respuesta clínica. Actualmente recibe Clobazam 40 mg/d, Lamotrigina 300 mg/d y Carbamazepina 1400 mg/d, con persistencia de una elevada frecuencia de crisis que afectan su calidad de vida.

Caso Nº 2: Paciente de 16 años de edad, sexo femenino, antecedentes de retardo moderado en la adquisición de las pautas madurativas. No tiene antecedentes familiares de importancia. Al examen neurológico no presenta signos deficitarios focales. Su primera crisis la presentó a los 4 años



Fig. 1.- Corte coronal en secuencia IR mostrando una densa capa de tejido isointenso a la corteza cerebral en las regiones frontosubcorticales.

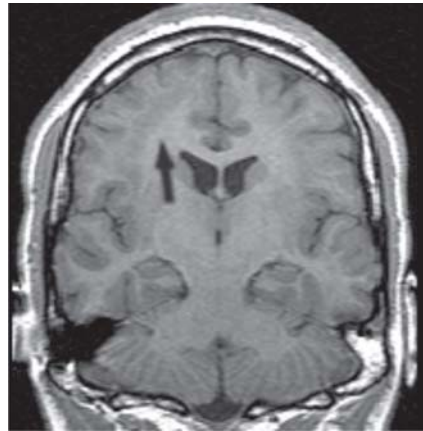


Fig. 2.- Corte coronal en secuencia T1 FFE mostrando la banda de neuronas subcorticales a predominio frontal derecho.

de edad. De acuerdo a la clasificación de los tipos de crisis la paciente presenta crisis parciales simples que se hacen complejas y a veces generalizan, como así también crisis generalizadas de inicio. El EEG interictal de vigilia presenta una actividad de ondas lentas en áreas fronto-parieto-centrales bilateral de un discreto predominio derecho, también se observa en forma esporádica un foco de ondas agudas en áreas centro parietales a izquierda. En las IRM se observa una banda homogénea de sustancia gris subcortical, predominando en las regiones anteriores (Figura 3). A diferencia del caso anterior la banda heterotópica muestra un mayor grosor y la corteza superficial muestra un patrón un poco más simplificado. La historia farmacológica de la paciente revela que ha recibido múltiples esquemas terapéuticos en mono o politerapia, sin respuesta a los mismos, manteniendo una alta frecuencia de crisis, afectando su calidad de vida. El tratamiento actual es con Ácido Valproico 1500 mg/d, Oxcarbazepina 1200 mg/d, Lamotrigina 400 mg/d y Clonazepam 5 mg/d.

Discusión

Las causas genéticas de las heterotopías en banda se deben a un mosaicismo somático, mayormente en hombres, o una mutación germinal del gen doblecortina⁵. La alteración genética de esta anomalía ha sido localizada en la región xp22.3-q23, en el gen XLIS o DCX que se denomina doblecortina. Este gen codifica una proteína íntimamente relacionada con el desarrollo cortical^{6,7}. La Doblecortina es una fosfoproteína intracelular que une, estabiliza y promueve el ensamble de los microtúbulos⁸. La mutación en este gen provoca una lisencefalia en los varones, que se asocia a un cuadro muy severo de retraso mental, desarrollo de epilepsia refractaria y un mal pronóstico. Sin embargo, las mujeres presentan retardo mental y una forma de epilepsia menos severa, traduciéndose estructuralmente en una heterotopía neuronal en banda^{9,10}.

Las heterotopías en banda están prácticamente ligadas al sexo femenino, habiéndose comprobado como los hijos varones de mujeres afectadas pueden presentar

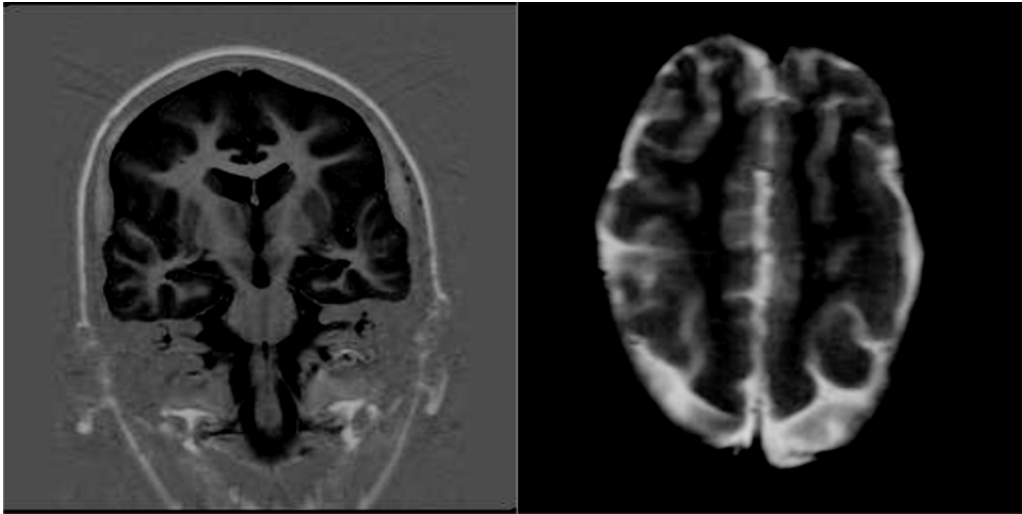


Fig. 3.– IRM del segundo caso clínico donde se observa una banda homogénea de sustancia gris subcortical, predominando en las regiones anteriores.

liscencefalia clásica lo que evidentemente apoya el hecho de que se trata de un proceso ligado al cromosoma X⁶. Cuando la banda heterotópica muestra un mayor grosor, peor es el pronóstico y mayor es la frecuencia de crisis. Las heterotopías pueden encontrarse asociadas a diferentes procesos genéticos como el Síndrome de Aicardi o trastornos peroxisomales; pero también pueden presentarse de manera aislada o ser asintomáticas. Los pacientes con afectación esporádica pueden tener mutaciones sin sentido (nonsense) o de sentido erróneo (missense), mientras que los que tienen el antecedente familiar poseen mutaciones de sentido erróneo⁹. Varios autores han descrito pacientes que son normales excepto por el hecho de tener algunas crisis epilépticas¹¹.

Estas malformaciones pueden ser diagnosticadas “in vivo” a través de las IRM. Aunque la constelación de datos clínicos y el EEG son sugestivos para el diagnóstico, los hallazgos en las imágenes son el único elemento que permite su caracterización¹².

En los pacientes que presentan epilepsia refractaria se debe considerar como probable diagnóstico sintomático a las MDC.

Bibliografía

1. Barkovich A, Kuzniecky R, Jackson G, Guerrini R and Dobyns W. Classification system for malformations of cortical development: Update 2001. *Neurology* 2001; 57: 2168-78.
2. Schaefer G, Bodensteiner J, Thompson J, Wilson D. Clinical and morphometric analysis of the hypoplastic corpus callosum. *Arch Neurol* 1991 Sep; 48: 933-6.
3. Guerrini R, Carozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure* 2001; 10:532-47.
4. Campos-Castelló J. Manifestaciones epilépticas en las alteraciones de la migración neuronal. *Rev de Neurología* 1999; 2, S 1: 514-519.
5. Mochida G, Walsh C. Genetic Basis of Developmental Malformations of the Cerebral Cortex. *Arch Neurol* 2004; 61: 637-640.
6. Portes V, Pinard J, Billuart P, Vinet MC, Koulakoff A, Carrié A, et al. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998; 92: 51-61.
7. Gleeson J, Lin P, Flanagan L, Walsh C. Doublecortin is a microtubule-associated protein and is expressed widely by migrating neurons. *Neuron* 1999; 23: 257-71.
8. Gleeson J, Allen K, Fox J, Lamperti ED, Berkovic S, Scheffer I, et al. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signalling protein. *Cell* 1998; 92: 63-72.
9. Gleeson J, Minnerath S, Fox J, Allen KM, Luo RF, Hong SE, et al. Characterization of mutations in the gene doublecortin in patients with double cortex syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 146-53.
10. Palmi A, Andermann F, Aicardi J, Dulac O, Chaves F, Ponsot G, Pinard J, Goutieres F, Livingston J, Tampieri D, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the ‘double cortex’ syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41: 1656-62.
11. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G, Kalifa G, N’Guyen T, Parmeggiani A, et al. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol* 1994; 36: 609-17.
12. Consalvo D, Kochen S, Alurralde A, Centurión E, Salgado P, Saidón P, Sica R. Periventricular nodular and subcortical neuronal heterotopia in adult epileptic patients. *Medicina* 2006; 66: 101-7.