

Heterotopia nodular subependimaria y epilepsia

V. Mateos, J. Salas-Puig, B. Fernández-Mariño*, C. Martínez**, L.M. Guisasola y C.H. Lahoz

Servicio de Neurología. *Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General de Asturias. Oviedo.

**Sección de Neurología. Hospital de Cabueñes. Gijón.

Entre las etiologías responsables de una epilepsia focal deben considerarse los trastornos de la migración y/o giración neuronales, en los que, junto a las manifestaciones puramente epilépticas, coexisten con frecuencia retraso mental y déficit neurológicos de diferente índole. Sin embargo, el trastorno de migración neuronal puede expresarse exclusivamente mediante un síndrome epiléptico. Esto es lo habitual en la heterotopia nodular subependimaria de la que presentamos 5 casos.

Se valora la posible delimitación de esta entidad como un síndrome epiléptico bien definido: presentación prácticamente exclusiva en pacientes de sexo femenino, presencia casi constante de crisis epilépticas, inicio de las crisis en la segunda-tercera década de la vida, agregación familiar de casos, correlación clínico-EEG indicativa de origen focal temporal, ausencia de deterioro cognitivo o déficit motor asociados y habitual buen control de las crisis.

Palabras clave:

Heterotopia nodular subependimaria. Trastornos migración neuronal. Epilepsia.

Nodular subependymal heterotopia and epilepsy

Neuronal migration disorders may manifest as epilepsy alone and this is usually the case in nodular subependymal heterotopia, of which we present 5 cases.

We consider this entity to be a well-defined epileptic syndrome because it is found nearly exclusively in women and is characterized by nearly constant seizures which start in the second or third decade of life, familial aggregation of cases, a clinical and EEG profile that suggests a temporal focus and the absence of associated cognitive or motor deficits. Seizures are usually controllable with medication.

Key words:

Nodular subependymal heterotopia. Neuronal migration disorders. Epilepsy.

INTRODUCCIÓN

En el desarrollo y maduración de la corteza cerebral uno de los pasos primordiales lo constituye la migración de los neuroblastos desde la matriz germinal, situada en las paredes del sistema ventricular, hasta su asiento definitivo en la corteza. Este proceso migratorio se produce entre las semanas 8 y 20 de la vida intrauterina y en el mismo interviene, de una manera primordial, la glía radial que hará las funciones de "guía" de los neuroblastos. Posteriormente, y una vez concluida esta fase, tendrán lugar, sucesivamente, la diferenciación neuronal y la conformación de la citoarquitectura cortical, el crecimiento axonal y dendrítico y el posterior establecimiento de las sinapsis neuronales. La interrupción parcial o total de cualquiera de estos pasos, por causas genéticas o ambientales, dará lugar a diferentes entidades histopatológicas cuya expresividad clínica es variada, aunque la existencia de

crisis epilépticas suele ser un denominador común a todas ellas¹⁻³.

Las heterotopias consisten en acumulaciones de sustancia gris anómalamente dispuestas a lo largo del primitivo trayecto de migración radial entre la zona germinativa y la corteza. Su existencia puede deberse, bien a una detención precoz de la migración (motivada por una agresión previa a las fibras gliales, la transformación precoz de éstas en astrocitos o la posible interferencia con una molécula surfactante responsable de la adecuada adhesión de los neuroblastos a la glía)² o, por el contrario, tal como invocan otros autores⁴, a un fallo en el mecanismo de muerte celular programada de los neuroblastos en la matriz germinativa. En función del lugar en el que se localicen las acumulaciones neuronales anómalas pueden clasificarse en: nodular subependimaria (HNS), focales subcorticales y difusas (o "en banda"⁵). Su diagnóstico, así como el del resto de trastornos de la migración neuronales, era, hasta fechas recientes, únicamente neuropatológico. La RM, al permitir una adecuada visualización de las sustancias blanca y gris, así como de la conformación y giración de esta última, ha permitido que sea relativamente fácil diagnosticar estas entidades⁶⁻⁹ y, en función de ello, establecer el diagnóstico etiológico en

Correspondencia y solicitud de separatas: Dr. V. Mateos Marcos. Servicio de Neurología. Hospital General de Asturias. 33006 Oviedo.

Recibido el 7-3-95.

Aceptado para su publicación el 29-5-95.

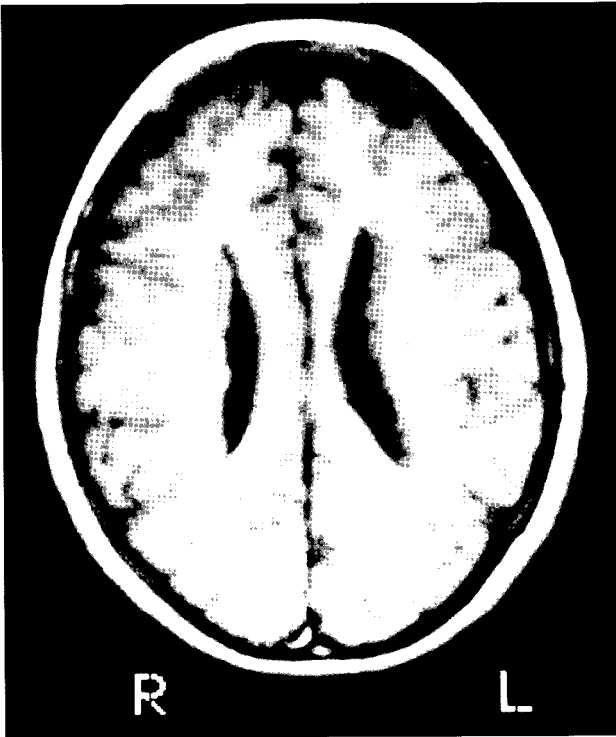


Fig. 1. RM correspondiente al caso 1. Corte sagital. Secuencias ponderadas en T1. Se aprecian múltiples improntas en la superficie del sistema ventricular isointensas con sustancia gris cortical.

un número significativo de pacientes epilépticos previamente considerados como afectados de epilepsias focales criptogénicas o de epilepsias idiopáticas¹⁰⁻¹³.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 26 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Su primera crisis (de tipo parcial motor con posterior generalización) se produjo a los 15 años. La TC craneal sólo puso de manifiesto un discreto aumento del sistema ventricular. Se inició tratamiento con 100 mg/d de PB. A pesar de ello, siguió presentando, de forma esporádica, crisis de tipo parcial motor referidas generalmente a hemicara y mano izquierdas. Las exploraciones neurológicas y general fueron normales. Los registros EEG mostraron anomalías focales referidas a la región temporal posterior (fundamentalmente izquierda). Se inició tratamiento con 600 mg/d de carbamazepina, con lo que se obtuvo un control completo de las crisis en los siguientes 3 años. Tras un intento de retirada paulatina de la medicación se asistió a la reaparición de las crisis. La RM craneal confirmó el diagnóstico de HNS (fig. 1). A lo largo de estos años la paciente ha presentado dos abortos. Por otra parte, su única hija ha sufrido una convulsión febril simple a los 2 años de edad.

Caso 2

Mujer de 37 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares destacables. A los 24 años de edad sufrió una pri-

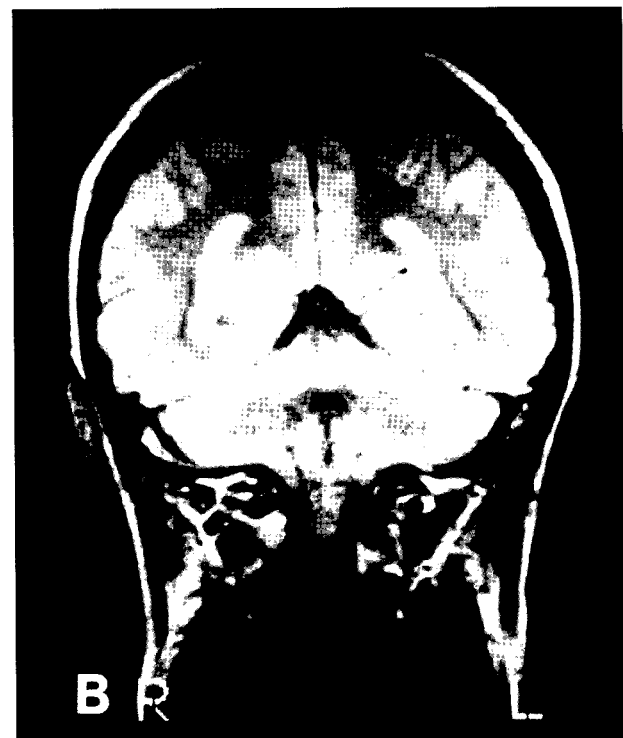
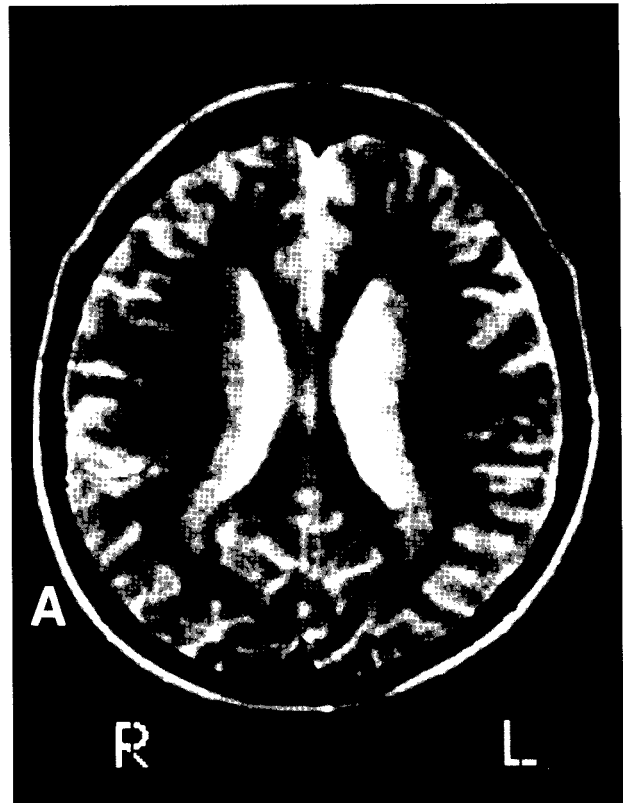


Fig. 2. RM correspondiente al caso 2. A) Corte sagital. Secuencias ponderadas en T2. B) Corte coronal. Secuencias ponderadas en densidad protónica. Se aprecian múltiples nódulos de localización periventricular bilateral isointensos con sustancia gris cortical.

mera crisis convulsiva durante el sueño. La exploración neurológica y la TC craneal fueron normales. El estudio EEG mostró ondas lentas angulares referidas a la región temporal izquierda. En las semanas posteriores siguió presentando algunas crisis de tipo parcial simple y se inició tratamiento con PHT (300 mg/día) con lo que la paciente se mantuvo asintomática durante unos 10 años. Al proceder a la retirada paulatina de la medicación se asistió a una recaída en forma de una crisis convulsiva generalizada al despertar. En el EEG persistían las anomalías focales temporales izquierdas. Se practicó una RM craneal que mostró múltiples lesiones nodulares isointensas con la sustancia gris en todas las secuencias realizadas y de disposición periventricular indicativas de HNS (fig. 2). Se reinició tratamiento antiepiléptico (en esta ocasión con CBZ a la dosis de 800 mg/día) y desde entonces (3 años) la paciente se ha mantenido asintomática.

Caso 3

Mujer de 26 años de edad. Dos hermanos afectados de convulsiones febriles en la infancia. A los 17 años de edad padeció una primera crisis convulsiva aparentemente generalizada. Posteriormente tuvo múltiples crisis de tipo parcial complejo (malestar epigástrico, desconexión del medio, automatismos) que motivaron diferentes pautas de tratamiento, generalmente en biterapia. Las exploraciones neurológicas y general fueron normales. Diferentes EEG mostraron anomalías focales temporales de predominio izquierdo. La RM craneal confirmó el diagnóstico de HNS. Actualmente realiza tratamiento combinado con 1.000 mg/día de CBZ y 2.000 mg/día de VGB presentando de forma esporádica crisis parciales complejas como las descritas previamente.

Caso 4

Mujer de 28 años de edad, sin antecedentes personales de interés salvo hipertelorismo intervenido quirúrgicamente. Una prima hermana epiléptica (desconocemos síndrome). A los 18 años de edad tuvo su primera crisis que se caracterizó por breve desconexión del medio, automatismos orolinguales y posterior convulsión generalizada. Cinco meses más tarde presentó otra crisis de similares características. La exploración neurológica fue normal. El EEG mostró anomalías intercríticas tipo punta lenta de predominio frontotemporal izquierdo. En la TC craneal se apreció una discreta dilatación del sistema ventricular con contorno irregular del mismo. Se inició tratamiento con 600 mg/día de carbamazepina con buena evolución. En dos ocasiones se produjeron sendas crisis coincidentes con abandonos del tratamiento. La RM craneal demostró la existencia de una HNS.

Caso 5

Mujer de 25 años de edad. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. Desde los 17 años aquejaba crisis caracterizadas por sensaciones disestésicas referidas a brazo derecho con posterior bloqueo del lenguaje. Estas crisis duraban pocos segundos y sólo ocasionalmente se acompañaban de clonías en miembro superior derecho. En dos ocasiones se asoció pérdida de conciencia. Los estudios realizados (TC y EEG) fueron normales. Se inició tratamiento con 1.000 mg/día de VPA a pesar del cual siguió refiriendo frecuentes crisis de predominio nocturno. La exploración neurológica

sólo mostró una leve hemiatrofia facial derecha. Los estudios de RM mostraron la existencia de una HNS asociada a la presencia de megacisterna magna y discreta hipoplasia de hemisferio cerebeloso izquierdo. El SPECT sólo reveló áreas hipoactivas temporoparietales posteriores izquierdas. Nuevos registros EEG de vigilia y sueño no han mostrado alteraciones. La persistencia de las crisis ha aconsejado iniciar biterapia (asociando lamotrigina al tratamiento previo).

DISCUSIÓN

Estos 5 casos ilustran adecuadamente el perfil cada vez mejor conocido de la HNS. Esta entidad viene definida por la presencia de acumulaciones neuronales dispuestas a lo largo de las paredes del sistema ventricular como resultado de una incompleta migración radial². El diagnóstico se realiza mediante RM al constatar múltiples nódulos, de límites bien definidos, que hacen impronta en los ventrículos laterales⁷. Estos nódulos heterotópicos suelen adoptar una distribución simétrica y son característicamente isointensos con la sustancia gris en todas las secuencias utilizadas, lo cual permite realizar el diagnóstico diferencial con los nódulos hamartomatosos de la esclerosis tuberosa que además presentan la peculiaridad de su tendencia a la calcificación y a la captación de contraste paramagnético^{2, 14, 15}.

Aunque escasamente documentada en la literatura, 43 casos en la reciente revisión de Raymond et al⁵, la HNS puede representar, al menos en individuos adultos, la forma más frecuente de heterotopia de sustancia gris¹⁶. Desde el punto de vista clínico, las crisis epilépticas son la manifestación más común, y con frecuencia la única, de esta entidad. Habitualmente el inicio de la epilepsia se demora hasta la segunda o tercera décadas de la vida expresándose, generalmente, bajo la forma de una epilepsia focal con crisis parciales y eventual generalización secundaria. Como excepción se han documentado pacientes con crisis generalizadas "tipo ausencias" y con registros EEG indicativos de una epilepsia generalizada idiopática (patrón generalizado de PO a 3-4 Hz)⁵, por lo que resulta difícil establecer si se trata de una mera coincidencia o por el contrario existe una relación causa-efecto entre ambas y se plantea, una vez más, el dilema de las microdisgenesias corticales, no descartables en pacientes con un trastorno de la migración neuronal, y su posible implicación en la génesis de las epilepsias "generalizadas idiopáticas"¹⁷. Hasta qué punto los nódulos heterotópicos son los generadores de las crisis o por el contrario se trata de un simple "marcador" de un evento temporal responsable final tanto de la epilepsia como del trastorno de la migración neuronal está pendiente de dilucidar¹⁶. Se ha comprobado, mediante registros con electrodos intracerebrales en pacientes con heterotopia nodular subcortical, que estas acumulaciones neuronales aisladas tienen la capacidad de generar potenciales epileptógenos confirmando la epileptogenicidad intrínseca de la sustancia gris heterotópica, extensiva por tanto a los pacientes con HNS¹⁸.

La HNS representa, junto con la heterotopia "en banda" o "síndrome del doble córtex" y el síndrome de Aicardi, el tercer trastorno de la migración neuronal con una marcada predilección por afectar a pacientes de sexo femenino. Así, de la revisión realizada por Raymond et al⁵, sobre un total de 43 casos recopilados de la literatura, 30 eran mujeres frente a 4 varones (en el resto de las publicaciones no se especificaba el sexo). En la última década, además, se han descrito algunas familias en las que varios de sus miembros (todos ellos mujeres) mostraban el binomio HNS-epilepsia^{15, 19, 20} ocasionalmente asociado a la presencia de una megacisterna magna²¹. Por otra parte, la constatación, en algunas de estas pacientes o en sus madres, de una historia de abortos de repetición, permite considerar la hipótesis de una herencia dominante ligada al sexo con una posible letalidad masculina intraútero^{19, 22}, aparte del papel que el cromosoma X y los esteroides sexuales puedan desempeñar en el desarrollo y maduración cerebrales⁵. En nuestra serie pudimos constatar, por una parte, una historia de abortos de repetición en una de las pacientes y por otra la presencia de "convulsiones febriles" en familiares de primer grado de algunas de las pacientes. Ignoramos la relación que este último dato pueda tener con la HNS.

Tomando como base los datos extraídos de nuestra serie, que confirman a grandes rasgos lo descrito en la literatura, consideramos que la HNS se configura como un síndrome propio y claramente diferenciado del resto de trastornos de la migración neuronal: presentación prácticamente exclusiva en mujeres, ocasional agregación familiar de casos, presencia casi constante de crisis epilépticas, aparición de éstas en la segunda-tercera décadas de la vida, ausencia de otras alteraciones neurológicas, que es preciso conocer por cuanto nos puede explicar algunos casos de epilepsias temporales familiares^{12, 22, 23}. En este sentido, es de destacar la similitud existente entre la HNS y el síndrome de la "epilepsia familiar del lóbulo temporal" propuesto por Berkovic et al²⁴. Por último, y en cuanto a la respuesta al tratamiento, algunos autores han constatado una rebeldía terapéutica manifiesta⁵. En nuestras pacientes el control clínico fue satisfactorio en monoterapia (salvo dos de ellas) aunque hemos de destacar las recidivas precoces ante los intentos de retirada de la medicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Pollei SR, Boyer RS, Crawford S, Harnsberger HR, Barkovich AJ. Disorders of migration and sulcation. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 1988; 9: 231-236.
- Barkovich AJ, Gressens P, Evrard P. Formation, maturation and disorders of brain neocortex. *AJNR* 1992; 13: 423-446.
- Aicardi J. Disorders of neuronal migration. A spectrum of cortical abnormalities. *Int Pediatr* 1993; 8: 162-170.
- Barkovich AJ, Jackson DE, Boyer R. Band heterotopias: A newly recognized neuronal migration anomaly. *Radiology* 1989; 171: 455-458.
- Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Sisodiya SM, Alsanjari N, Shorvon SD. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1.195-1.202.
- Martín A, Moreno JM, Garrido A, Esteban F. Heterotopias de sustancia gris: Una causa infrecuente de epilepsia. *Arch Neurobiol* 1989; 52: 140-143.
- Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MR of neuronal migration anomalies. *AJR* 1988; 150: 179-187.
- Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Neurology* 1992; 182: 493-499.
- Arias M, Pereiro I, Requena I, Ventura M, Iglesias C. Trastornos de la migración neuronal: Manifestaciones clínicas y de neuroimagen en 21 pacientes. *Neurología* 1994; 9: 125-132.
- Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, Wright G. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: A study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991; 30: 741-749.
- Brodtkorb E, Nilssen G, Smevik O, Rinck PA. Epilepsy and anomalies of neuronal migration: MRI and clinical aspects. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 24-32.
- Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Melanson D, Eisher R. Neuronal migration disorders: A contribution of modern neuroimaging to the etiologic diagnosis of epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 580-587.
- Guerrini R, Dravet C, Raybaud C, Roger J, Bureau M, Battaglia A, Livet MO, Gambarelli D, Robain O. Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: Electroclinical-morphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 706-718.
- Altman NR, Purser RK, Post MJD. Tuberos sclerosis: Characteristics at CT and MR imaging. *Radiology* 1988; 167: 527-532.
- DiMauro FJ, Cobb RJ, Ramsby GR, Leicher C. Familial band heterotopias simulating tuberous sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 1.424-1.426.
- Smith AS, Weinstein MA, Quencer RM, Muroff LR, Stonesifer KJ, Li FC, Wener L, Solomon MA, Cruse RP, Rosenberg LH, Berke JP. Association of heterotopic gray matter with seizures: MR imaging. *Radiology* 1988; 168: 195-198.
- Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy. A study of eight cases. *Epilepsia* 1984; 25: 8-21.
- Morrell F, Whistler WW, Hoepfner TJ. Electrophysiology of heterotopic gray matter in the "double cortex" syndrome. *Epilepsia* 1992; 33 Supl 3: 76.
- Huttenlocher PR, Taravath S, Mojtahedi S. Periventricular heterotopia and epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 51-55.
- Dubeau F, Lee N, Radtke R, Tampieri D, Andermann E, Leblanc R, Villemure JG, Andermann F. Periventricular nodular heterotopia (PNH): Genetic aspects and strategies for surgical treatment on intractable seizures. *Neurology* 1993; 43: 469S.
- Oda T, Nagay Y, Fujimoto S, Sobajima H, Kobayashi M, Togai H, Wada Y. Hereditary nodular heterotopia accompanied by mega cisterna magna. *Am J Med Genetics* 1993; 47: 268-271.
- Andermann E, Andermann F, Dubeau F, Lee N. Periventricular nodular heterotopia. *Neurology* 1994; 44: 581-582.
- Ottman R. Genetics of the partial epilepsies: A review. *Epilepsia* 1989; 30: 107-111.
- Berkovic SF, Howell RA, Hopper JL. Familial temporal lobe-epilepsy: a new syndrome with adolescent/adult onset a benign course. En: Wolf P, editor. *Epileptic seizures and syndromes*. Londres: John Libbey & Company Ltd., 1994; 257-263.