

## SÍNDROME DE LISENCEFALIA DE MILLER-DIEKER, CONOCERLO ES ABORDARLO CORRECTAMENTE

### RESUMEN

Estrada-Corona Pedro <sup>(1)</sup>  
 Villasmil-Gómez María <sup>(2)</sup>  
 Romero-Tortorici Amizaday <sup>(2)</sup>  
 Pacheco-Rojas Oriana <sup>(2)</sup>  
 Ramos-Mendoza Rosanny <sup>(2)</sup>  
 Yépez-Rodríguez Rosalex <sup>(2)</sup>  
 Ramírez-Azuaje Ely <sup>(2)</sup>

- (1) Médico Patólogo y Genetista.  
 Departamento Genética Médica,  
 Decanato de Ciencias de la Salud  
 Dr. Pablo Acosta Ortiz,  
 Universidad Centroccidental  
 Lisandro Alvarado, Barquisimeto,  
 Estado Lara, Venezuela.
- (2) Estudiantes de Medicina Humana  
 Departamento Genética Médica,  
 Decanato de Ciencias de la Salud  
 Dr. Pablo Acosta Ortiz,  
 Universidad Centroccidental  
 Lisandro Alvarado, Barquisimeto,  
 Estado Lara, Venezuela.

Eventos Presentados: VI  
 Congreso Científico Facultad de  
 Medicina Dr. Eduardo Mora La  
 Cruz 2.015, Universidad del  
 Zulia; IV Congreso y XLIX  
 Jornadas Pineda 2.015.

### CONTACTO

[mariagabrielavg@yahoo.com](mailto:mariagabrielavg@yahoo.com)  
 Teléfono: 0255-4452793,  
 04263578962.

Recepción: 06/11/2016  
 Aprobación: 15/04/2017



El síndrome de Miller-Dieker forma parte de un grupo de patologías genéticas de baja prevalencia que involucran trastornos en la migración neural; en específico, caracterizada por presentar Lisencefalia tipo I en asociación a malformaciones craneofaciales. Se manifiesta con retraso grave y epilepsias de difícil manejo, por lo que se resulta una patología de mal pronóstico con mortalidad temprana, de alta recurrencia familiar y de difícil diagnóstico y manejo debido a su poca sospecha y conocimiento. En Venezuela se conocen muy pocos reportes hasta la fecha, por lo que en esta presentación abordamos el caso de una preescolar en el Estado Lara, que presenta convulsiones y retardo global del desarrollo a quién se le realiza el diagnóstico. El manejo médico de las raras formas de malformaciones corticales es importante; conocerlas y diagnosticarlas de manera precoz favorece la evolución del paciente, y un abordaje multidisciplinario que mejore la calidad de vida de estos y sus familiares.

**Palabras clave:** Lisencefalia, Síndrome de Miller-Dieker, Agiria, Discapacidades del Desarrollo, Epilepsia.

### MILLER-DIEKER'S LISENCEFALIA SYNDROME, KNOWING IT IS CORRECTLY ADDRESSED

### ABSTRACT

The Miller-Dieker syndrome is part of a group of genetic diseases of low prevalence disorders involving neural migration. Specifically, characterized by having lissencephaly type I in association with craniofacial malformations. It has severe retardation and epilepsy difficult to manage. Is a disease of poor prognosis with early mortality, high familial recurrence and difficult diagnosis and management due to its low suspicion and knowledge. In Venezuela few reports to date are very known. In this presentation the case of a preschool in Lara state is approached. She has convulsions and overall developmental delay who will make the diagnosis. The medical management of rare forms of cortical malformations is important; know them and diagnose them precociously favors the evolution of the patient and a multidisciplinary approach that improves the quality of life of these and their families.

**Keywords:** lissencephaly, Miller-Dieker syndrome, Agiria, Developmental Disabilities, Epilepsy.



## INTRODUCCIÓN

Hasta la actualidad se han descrito más de 25 síndromes que resultan de una migración neuronal anormal, dentro de los cuales merece especial importancia mencionar la Lisencefalia. Su origen deriva de las palabras griegas "Lisses" (liso) y "Encephalus" (cerebro), es una malformación cerebral severa caracterizada por una superficie cerebral lisa, producto de la desaceleración de la migración neuronal aproximadamente en las semanas 10 y 14 de gestación y que en el 88% de los pacientes ha demostrado la presencia de deleciones en el cromosoma 17p13.3.

En 2005, Barkovic clasificó las lisencefalias basándose en características patológicas, genéticas y neuroimágenes<sup>5</sup>. La lisencefalia puede ser tipo I en la que el córtex sólo se constituye de 4 capas y Lisencefalia tipo II en la que se determina anatopatológicamente la presencia de una mezcla de agiria, paquigiria y micropoligiria. A continuación, se subclasifica la Lisencefalia tipo I en Lisencefalia aislada (ISL) y el síndrome de Miller-Dieker (SMD).

El SMD está causado en la mayoría de los casos por deleciones contiguas en el gen *LIS1*, situado en el cromosoma 17p13.3 que en su máximo defecto genera esta entidad. La minoría de los casos, no relacionados claramente con el cromosoma 17, pueden tener causas infecciosas (citomegalovirus) o vasculares entre la décima y la décimosexta semana de gestación. Se caracteriza por presentar lisencefalia y dismorfias faciales, su prevalencia es de 11,7 casos por millón de nacimientos. Los niños con el MDS manifiestan un severo retraso del desarrollo, epilepsia y en algunos, problemas de alimentación. Representa la condición más extrema del espectro de Lisencefalias con

agiria generalizada, o agiria y algo de paquigiria frontal; esto lo diferencia de la lisencefalia clásica o aislada.

Es una enfermedad de difícil tratamiento debido a su compleja presentación, su rara o esporádica ocurrencia y a los mecanismos moleculares implicados en su etiopatogenia, lo que trae como consecuencia el desconocimiento en general de muchos de los aspectos que involucra esta enfermedad, esto se complica aún más con la escasa existencia de casos en el país. El pronóstico de vida de estos pacientes es de 2 años, un diagnóstico temprano resulta de gran utilidad para el abordaje multidisciplinario que estos pacientes necesitan, y la mejora de su calidad de vida. Por lo que el presente trabajo pretende contribuir al conocimiento médico a través de la descripción de aspectos inherentes a esta enfermedad y de la presentación del siguiente caso clínico en Venezuela.

## CASO CLÍNICO

Se describe a continuación el caso de una preescolar femenina de 4 años, quien fue remitida a consulta de Genética Médica de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado por presentar convulsiones y retardo global del desarrollo. Antecedentes prenatales y de parto: Producto de primera gesta, de madre de años, embarazo simple, a término, controlado (6 consultas), complicado con amenaza de aborto en segundo trimestre, infecciones urinarias en 2 oportunidades y oligoamnios. Obtenido por cesárea segmentaria a las 38 semanas por circular de cordón, complicado con síndrome de dificultad respiratoria que ameritó incubadora posterior al parto. Antecedentes Neonatales: RN quien respiró al nacer espontáneamente, Peso al nacer: 1,680Kg. Talla al nacer: 49cm. Presentó ictericia neonatal donde se aplicó fototerapia por 4 días, retardo global del

desarrollo, convulsiones desde el nacimiento. Antecedentes familiares: Madre de 23 años de edad, aparentemente sana, Padre de 26 años de edad, aparentemente sano, niegan consanguinidad o caso similar en la familia. Medio Hermano Paterno, aparentemente sano. Al Examen Físico presenta rasgos de hipertelorismo poco acentuado, micrognatia, nariz con puente nasal estrecho, orejas de baja implantación, con retardo del crecimiento y del desarrollo motor, disfagia y déficit cognitivo severo que impide el habla (afasia). Exámenes Solicitados: Cariotipo (no realizado), Alteraciones en Electroencefalograma, RMN: se observa superficie cerebral lisa: Lisencefalia.

## DISCUSIÓN

Miller en el año de 1963 describe una condición en un hermano y una hermana de padres sin consanguinidad, con rasgos de microcefalia, micrognatia, disfagia, postura de decorticación y descerebración, dismorfias faciales observadas también en el presente caso como: occipucio prominente, frente estrecha, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, nariz con puente nasal estrecho, mentón pequeño, además de retraso del crecimiento, retraso cognitivo y convulsiones, lo cual también presenta el paciente en estudio. Los hallazgos descritos en este caso, al igual que lo reportado en la literatura, confirman que el diagnóstico anterior planteado.

El diagnóstico de Lisencefalia se realizó a partir de RMN, asociándose al Síndrome de Miller Dieker por las características clínicas que presenta el paciente.

Los cambios craneoencefálicos evidentes clínicamente, y una sorprendente homogeneidad del cerebro evidenciada por neuroimágenes, permiten que el SMD pueda ser diferenciado del resto de malformaciones

en los que igualmente existe un desorden de la migración neuronal que afecta el desarrollo de la corteza cerebral, dentro de los que podemos incluir a la Polimicrogiria, heterotopia subcortical focal y otros síndromes lisencefálicos, tales como la ILS, Síndrome de Robert Norman, Síndrome de Walker Warburg y la Lisencefalia Centro Cerebelar, en la mayoría de los cuales el individuo presenta una apariencia facial normal.

Para el diagnóstico destaca la importancia de las neuroimágenes en las cuales se observa una superficie cerebral lisa, indicios de una migración neuronal incompleta. Por otro lado, el diagnóstico etiológico resulta complejo debido a que principalmente tienen causas genéticas, no pudiendo establecerse en éste caso por la inaccesibilidad a las pruebas. Por lo que el compromiso cerebral observado en la neuroimagen nos puede orientar hacia la etiología de la Lisencefalia aunado a las características clínicas observables y que son propias del síndrome de Miller Dieker. Dentro de las pruebas diagnósticas paraclínicas se incluyen el electroencefalograma (EEG) que permite mostrar anomalías de la disfunción eléctrica difusa, la resonancia magnética nuclear (RMN) para confirmar el desarrollo de desórdenes de la corteza cerebral y el cariotipo. Las dismorfias sugerentes de alteraciones genéticas y 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.

El tratamiento para pacientes que padecen de este síndrome es sintomático, debido a su origen genético y está dirigido a disminuir la frecuencia e intensidad de las convulsiones y controlar a la hidrocefalia, en caso de presentarse, para mejorar la calidad de vida. Del mismo modo podría ser necesario apoyo

asistencial para proporcionar comodidad a los pacientes.

Debido a que las Lisencefalías son patologías de mal pronóstico, que se manifiestan en el primer año de vida y en la mayoría de los pacientes causa epilepsia refractaria y retraso grave del desarrollo psicomotor, resulta importante el estudio genético y con neuroimágenes de alta resolución para realizar un diagnóstico precoz, predecir la evolución y ofrecer asesoramiento genético.

## REFERENCIAS

- Página: Descriptores de Ciencias de la Salud. [http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&interface\\_language=e&previous\\_page=homepage&previous\\_task=NULL&task=start](http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&interface_language=e&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start)
- Allanson J., Ledbetter H., Dobyns W. Classical lissencephaly syndromes: does the face reflect the brain? *J Med Genet.* 1998 nov; [fecha de consulta 22 abril 2015]; 35(11): 920–923. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1051485/>
- Dobyns W., Curry C., Hoyme H., Turlington L., Ledbetter D. Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991 Mar; [fecha de consulta 22 abril 2015]; 48(3): 584–594. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682996/>
- Hernández M., Bolte L: Lisencefalia y epilepsia en pediatría- Revista chilena en pediatría [revista en línea] 2007 [fecha de consulta 22 abril 2015]; 78 (6): 615-620. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062007000700007](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062007000700007)
- López J., García R; Pérez M.A. Lisencefalia tipo I: síndrome de Miller-Dieker- Revista Mexicana de Pediatría [revista en línea] 1999 Ago. [fecha de consulta 22 abril 2015]; Vol. 66, Núm. 4, pp 157-160. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-1999/sp994g.pdf>
- Mckusick, V, Kniffin, C. Miller-Dieker lissencephaly syndrome; mdls. miller-dieker syndrome chromosome región, included; mdr, included. Online Mendelian Inheritance in Man [database] 6/3/2010 [fecha de consulta 22 abril 2015] Disponible en: <http://omim.org/entry/247200>.
- Iglesias, G., Carrasco M.L., Martín F., Martínez N., Rodríguez L., Martínez M.L. Síndrome de Miller-Dieker. Miller-Dieker syndrome. *Revista anales de pediatría [revista en línea]* marzo-2009. [fecha de consulta 25 abril 2015] Disponible en: <http://www.analesdepediatría.org/es/sindrome-miller-dieker/articulo/S1695403308000751/>
- Dyment Dal, Sawyer SI, Chardon Jw, Boycott Km. Recent advances in the genetic etiology of brain malformations. *Pubmed-* Agosto 2013[fecha de consulta 25 abril 2015] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23793931>
- Murilo M.; Hertz A.; Gruetzmacher C.; Blattes S.; Barros E.; Vosgerau R.; Laroca H.; Kowacs P. Epilepsy and malformations of cortical development disorders. *Scielo [revista en línea]* Sept. 2006. [fecha de consulta 25 abril 2015] *J. epilepsy clin. neurophysiol.* vol.12 no.3 Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-26492006000500007&lang=es](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492006000500007&lang=es)
- Gálvez M., Rojas G., Cordovez J., Ladrón D., Campos M., López I., Displasias Corticales Como Causa DE Epilepsia Y Sus Representaciones En Las Imágenes. Suplemento De Revista Chilena De Radiología. [Revista En Línea] Octubre, 2009. [Fecha De Consulta 25 Abril 2015] Disponible En: <http://Www.Scielo.Cl/Pdf/Rchradiol/V15s1/Art05.Pdf>
- Kingston H., Ledbetter D., Tomlin P., Gaunt L., Miller-Dieker syndrome resulting from rearrangement of a familial chromosome 17 inversion detected by fluorescence in situ hybridization [revista en línea] [fecha de consulta 25 abril 2015] Disponible en: <http://jmg.bmj.com/content/33/1/69.long>
- Ledbetter S., Kuwano A., Dobyns W., Ledbetter D., Microdeletions of Chromosome I7p13 as a Cause of Isolated Lissencephaly. Institute for Molecular Genetics, Baylor College of Medicine, Houston; and TDepartments of Neurology and Medical Genetics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis. 1992 [fecha de consulta 25 abril 2015] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682541/pdf/ajhg00072-0186.pdf>
- Stouffer M., Golden J, Francis F., Neuronal migration disorders: Focus on the cytoskeleton and epilepsy. *Pubmed [revista en línea]* Epub 2015 Aug 20. [fecha de consulta 25 abril 2015] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299390>