

Esquizencefalia en neonatos e implicaciones clínicas. Reporte de casos

Jorge L. Alvarado-Socarras^{1*}, Andrés F. Jiménez², Óscar Peñuela-Vásquez³ y Salva T. Feris-Teherán⁴

¹Departamento de Pediatría, Unidad de Neonatología; ²Departamento de Pediatría, Postgrado de Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad de Santander; ³Servicio de Neuropediatría, Hospital Internacional de Colombia. Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca; ⁴IPS San Diego, Salud Ocupacional y del Trabajo, Bucaramanga. Santander, Colombia

Resumen

Introducción: La esquizencefalia es una alteración congénita de la arquitectura de la corteza cerebral, y su diagnóstico en el periodo neonatal estará determinado por el diagnóstico prenatal o la gravedad de los casos. **Casos clínicos:** Presentamos tres casos neonatales con expresión clínica variable y hallazgos electroencefalográficos. Caso 1: neonato a término, nacido por cesárea por preeclampsia, que presentó dificultad respiratoria temprana. En el examen clínico se evidenció macrocefalia, por lo cual se realizó tomografía computarizada (TC) de cráneo que evidenció esquizencefalia de labio abierto bilateral. Presentó crisis tempranas asociadas a hipotonía y trastorno de la succión-deglución, con poca mejoría a pesar de las intervenciones y se decidió manejo paliativo. Caso 2: neonato de 36 semanas con diagnóstico prenatal de esquizencefalia y parto por cesárea por monitoreo fetal alterado. Bajo peso y requiere ventilación a presión positiva. Al día 2 se realiza TC que confirma el diagnóstico prenatal y con estudio de videoelectroencefalograma normal. Se logra progresión de enteral, sin deterioro neurológico, y egresa con recomendaciones de seguimiento. Una resonancia magnética ambulatoria confirma el diagnóstico. Caso 3: pretérmino gemelar de 34 semanas, con diagnóstico prenatal de ventriculomegalia. Al nacer, sin lograr metas de saturación de forma temprana, en el examen clínico con gran macrocefalia y con estudio de TC que mostró una imagen sugestiva de esquizencefalia de labio abierto, asociado a hidrocefalia y disgenesia/agenesia del cuerpo calloso. Crisis clínicas de difícil control y requirió derivación ventriculoperitoneal. **Conclusiones:** La expresión clínica neonatal es variable y las crisis epilépticas son relevantes. Pueden ser necesarias otras valoraciones de forma temprana, incluyendo concepto de genética.

Palabras clave: Esquizencefalia. Trastorno de migración neuronal. Neonato. Neurología. Desarrollo de la corteza cerebral. Crisis convulsivas.

Schizencephaly in neonates and clinical importance. Cases report

Abstract

Background: Schizencephaly is a congenital alteration of the architecture of the cerebral cortex, and its diagnosis in the neonatal period will be determined by prenatal diagnosis or severity of the cases. **Clinical cases:** We present three neonatal cases with variable clinical expression and electroencephalographic findings during clinical course. Case 1: term neonate, born by cesarean section due to pre-eclampsia and presenting early respiratory distress. On clinical examination, macrocranial

***Correspondencia:**

Jorge L. Alvarado-Socarras
E-mail: jorgealso2@yahoo.com

Fecha de recepción: 10-05-2024
Fecha de aceptación: 04-10-2024
DOI: 10.24875/BMHIM.24000064

Disponible en internet: 23-06-2025
Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(3):180-190
www.bmhim.com

1665-1146/© 2024 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

was clear, so a cranial tomography (CT) scan was performed showing bilateral open-lip schizencephaly. He early presented recurrent seizure, associated with hypotonia, and swallowing disorder with little improvement despite interventions, and palliative management was decided. Case 2: 36-week-old neonate with a prenatal diagnosis of schizencephaly and delivery by cesarean section due to altered fetal monitoring. Low birth weight and requiring positive pressure ventilation. On day 2, CT scan confirmed the prenatal diagnosis and the video electroencephalogram was normal. Progression of enteral feeding was achieved, without neurological deterioration, and the patient was discharged with recommendations for follow-up. An outpatient magnetic resonance imaging confirms the diagnosis. Case 3: preterm twin of 34 weeks, with prenatal diagnosis of ventriculomegaly. At birth without achieving early saturation goals and on clinical examination with large macrocrania and CT scan showing an image suggestive of open-lipped schizencephaly, associated with hydrocephalus, dysgenesis/agenesis of the corpus callosum. Seizure of difficult control, and required ventriculoperitoneal shunt. **Conclusions:** Neonatal clinical course is variable but seizures are relevant. Other assessments may be needed early, including genetic concepts.

Keywords: Schizencephaly. Neuronal migration disorder. Neonate. Neurology. Development of the cerebral cortex. Seizures.

Introducción

La esquizencefalia es una alteración del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por una o más hendiduras de la corteza cerebral, desde el revestimiento pial de la corteza hasta la superficie endodiverticular, rodeada por sustancia gris, anormalmente constituida y usualmente asociada a polimicrogiria. La hendiduras pueden ser uni- o bilaterales, y cerradas (tipo I) o abiertas (tipo II)¹. Es una condición rara, con una prevalencia de 1.48 casos por cada 100,000 nacidos vivos, que se desarrolla en el segundo trimestre gestacional e inicia desde la fase de migración de neuroblastos subependimarios y continúa en la etapa de organización cortical después de la semana 22^{2,3}. No hay datos locales sobre la incidencia de esta alteración.

Su etiología no está clara, pero se cree que va asociada a problemas de disrupción vascular y compromiso hipóxico-isquémico secundarios en periodos críticos del desarrollo neuronal. Esta posibilidad está soportada por la asociación con otros fenómenos disruptivos gastrointestinales, como gastrosquisis y atresia intestinal, entre otros⁴. Algunas posibles asociaciones son el consumo de cocaína, alcohol o ciertos fármacos (como la warfarina) durante la gestación, infecciones *in utero* del complejo TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, herpes simple) y parotiditis, trombocitopenias y trombofilias; sin embargo, en la mayoría de los casos no hay una causa clara y son eventos esporádicos¹. La expresión clínica temprana (periodo neonatal) vendrá determinada por la extensión de la lesión, y esto con la posibilidad de un diagnóstico prenatal^{5,6}. Por defectos pequeños o sin diagnóstico prenatal, muchos casos son diagnosticados de forma tardía e incluso en la vida adulta. La sintomatología clásica de estas alteraciones

son trastorno motor, discapacidad intelectual y convulsiones⁷. Hay poca información sobre el espectro clínico en el periodo neonatal.

El objetivo de este reporte es, por su baja frecuencia, la posibilidad de un diagnóstico prenatal cada vez más frecuente, el abordaje neonatal y la expresión clínica temprana. Además, faltan estudios sobre la epidemiología propia de esta alteración neurológica. Presentamos tres casos que ilustran el abordaje inicial y las pautas tempranas según las manifestaciones clínicas, con implicaciones medicas y éticas.

Caso clínico 1

Recién nacido de sexo masculino, producto de madre de 22 años, G5P4C1V5, sin controles prenatales. Sin embargo, al momento del ingreso se realizaron estudios serológicos para evaluar infecciones perinatales (TORCH), los cuales fueron negativos. Niega consumo de medicaciones durante la gestación o consumo de drogas psicoactivas. Cesárea en la semana 40, por preeclampsia. Al nacer, con buena adaptación, pero presentó dificultad respiratoria y requirió oxígeno por cámara cefálica. Peso de 3140 g, macrocraña con perímetro cefálico de 38.5 cm (Z: + 2.43 SD Fenton). En la exploración física, fontanelas amplias, diástasis de sutura metópica, facies inexpresiva, sugestiva de parálisis del VI y VII pares craneales, hipertelorismo, pupilas de 3 mm no reactivas, paladar ojival, exotropía ocular bilateral, hipertonia de forma global, ausencia de reflejos de succión y de Moro, y reflejo de presión palmo-plantar débil. Durante su estancia presentó eventos recurrentes de hipoxemia y taquipnea, secundario a mal manejo de secreciones, requiriendo asistencia respiratoria recurrente (oxígeno, aspiración de secreciones) y alimentación por sonda.

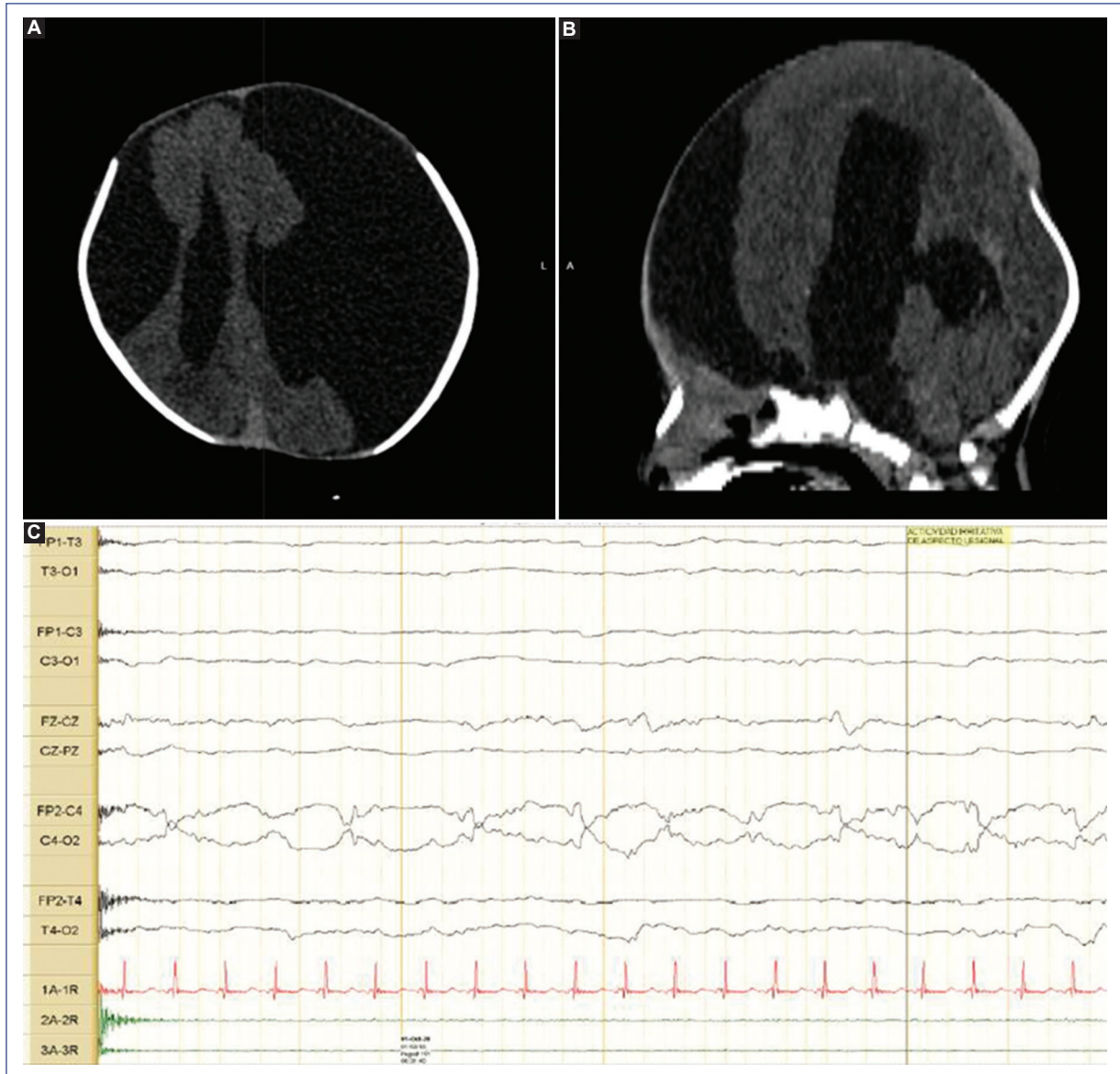


Figura 1. Caso 1. **A y B:** tomografía computarizada de cráneo simple, cortes axial y sagital. Se observan una hendidura que compromete las regiones frontotemporales de ambas convexidades (**A**), comunicación del espacio subdural con los ventrículos laterales y ausencia del septo pelúcido; imágenes compatibles con esquizencefalia de labio abierto bilateral con tercer ventrículo dilatado (**B**). **C:** videoelectroencefalograma con registro de actividad interictal de ondas agudas y asimetría central derecha con posterior evidencia de evoluciones bilaterales hasta por 20 segundos; clínicamente, realización de movimientos clónicos del brazo izquierdo.

Por el compromiso neurológico, se realizó una tomografía computarizada (TC) de cráneo simple que evidenció una hendidura que comprometía las regiones frontotemporales de ambas convexidades, comunicación del espacio subdural con los ventrículos laterales y ausencia del septo pelúcido, y el tercer ventrículo dilatado. Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de esquizencefalia de labio abierto bilateral (Fig. 1 A y B). Presentó crisis epilépticas dentro de las

primeras 24 horas de vida, por lo cual se inició manejo con fenobarbital con dosis de impregnación de 20 mg/kg y luego de mantenimiento entre 5 y 7.5 mg/kg/día. Se realizó un videoelectroencefalograma que mostró pobre diferenciación del ciclo sueño-vigilia, actividad epileptiforme de aspecto lesional central derecha y dos progresiones eléctricas bilaterales hasta por 20 segundos con manifestación clínica de movimientos clónicos del brazo izquierdo (Fig. 1C). Por lo anterior, se

adicionó levetiracetam a dosis de 30 a 60 mg/kg/día, pero persistió la clínica de crisis epilépticas, por lo cual se adicionó vigabatrina a dosis de 50 mg/kg/día cada 12 horas. Por su inestabilidad clínica no se pudo realizar resonancia magnética (RM) cerebral. Los estudios complementarios, como ecocardiograma y ecografía abdominal, fueron normales. La valoración de oftalmología reportó el hallazgo de sinequias posteriores, pupila fija adherida al cristalino e hipoplasia del nervio óptico bilateral. Fue valorado por genética, donde solicitaron cariotipo bandeado G como estudio inicial, el cual fue 46,XY. Durante su estancia cursó con trastorno grave de la succión y la deglución, y convulsiones recurrentes de difícil manejo. Teniendo en cuenta el deterioro clínico, el compromiso grave por TC y el mal pronóstico funcional del paciente, el caso fue llevado a junta de ética, donde se determinó iniciar cuidado paliativo y 33 días después del ingreso falleció.

Caso clínico 2

Recién nacida de sexo femenino, producto de madre de 19 años, G1C1V1, con diagnóstico prenatal en la semana 25 de malformación cerebral tipo esquizencefalia del lado izquierdo. Estudio de TORCH negativo. Niega consumo de medicación por patologías y de drogas psicoactivas. Parto por vía cesárea en la semana 36 debido a presentación podálica y estado fetal no satisfactorio. Al nacimiento, peso de 1940 g, talla de 48 cm y perímetro cefálico de 30.5 cm (Z: -1.19 SD Fenton). Presentó cianosis temprana, hipotonía y esfuerzo respiratorio pobre, por lo cual se inició ventilación a presión positiva, con mejoría progresiva. Apgar de 2, 5 y 10 a 1, 5 y 10 minutos de vida, respectivamente. En la exploración clínica se evidenció retraso del crecimiento intrauterino simétrico, soplo cardíaco II/VI, pie equino varo bilateral y leve hipotonía. Al día 2 de vida se le realizó una TC de cráneo simple que reportó doble esquizencefalia frontal izquierda de labio abierto y esquizencefalia de labio abierto en la transición parietooccipital-temporal derecha, displasia del septo interventricular y adelgazamiento del cuerpo caloso. Ambulatoriamente se realizó una RM cerebral que corroboró los hallazgos de esquizencefalia frontal bilateral, ambas de labio abierto, rodeadas de sustancia gris heterotópica de predominio izquierdo y asociadas a polimicrogiria frontoparietal bilateral de predominio izquierdo, ausencia de cavidad del septo pelúcido y ligera irregularidad del nervio óptico izquierdo (Fig. 2 A y B). El tallo cerebral, el cerebelo y los núcleos grises de la base no mostraban otras

alteraciones. Se realizó un primer videoelectroencefalograma que reportó buen patrón de sueño y vigilia para la edad, con ocasional actividad epileptiforme sobre la región centrottemporal derecha, sin evoluciones ictales ni crisis clínicas (Fig. 2C). La paciente evolucionó durante sus primeros días de vida con estabilidad cardiopulmonar y progresión de tolerancia al aporte enteral sin complicaciones. No hubo deterioro neurológico, con adecuada succión y sin crisis clínicas. Se inician terapias de rehabilitación integral y es dada de alta con indicación de seguimiento por neuropediatría. Durante los controles se evidenciaron espasmos infantiles y videoelectroencefalograma 1 mes después con patrón de hipsarritmia (Fig. 2D), por lo que requiere tratamiento anticonvulsivante con vigabatrina a dosis inicial de 50 mg/kg/día, logrando un aceptable control de las crisis.

Caso clínico 3

Recién nacido de sexo masculino, hijo de madre de 26 años, G1C1V1, de alto riesgo por embarazo gemelar bicorial y biamniótico. En el gemelo 1 se hizo diagnóstico prenatal de macrocránea y ventriculomegalia. Estudio de TORCH negativo. Nace a las 34.5 semanas de gestación por vía cesárea ante el inicio prematuro de trabajo de parto y por trastorno hipertensivo del embarazo. Al nacimiento, peso de 2920 gramos, talla de 46 cm y perímetro cefálico de 45 cm (Z: + 9.29 SD Fenton). Durante la adaptación requiere oxígeno a flujo libre por no cumplir las metas de oximetría de pulso y presentar cianosis con Apgar de 7, 9 y 10 a 1, 5 y 10 minutos, respectivamente. Al inicio con mal manejo de secreciones, requiriendo aspiración frecuente en los primeros minutos de vida. En la exploración física destaca macrocránea con fontanelas amplias normotensas. En la primera evaluación con ecografía transfontanelar se describe un gran aumento en el volumen del sistema ventricular, con desviación del septo interventricular a la derecha e importante disminución del espesor del parénquima cerebral. Hay aparente hipoplasia del parénquima cerebeloso. Al tercer día de vida se realiza una TC de cráneo simple que reporta trastorno de la migración neuronal con extensa esquizencefalia de labio abierto, asociada a hidrocefalia, disgenesia/agenesia del cuerpo caloso y marcada alteración de las estructuras de la fosa posterior (Fig. 3 A y B). No se pudo realizar RM cerebral para confirmar los hallazgos tomográficos y posibles diagnósticos diferenciales. Presentó crisis epilépticas desde el primer día de vida, con necesidad de

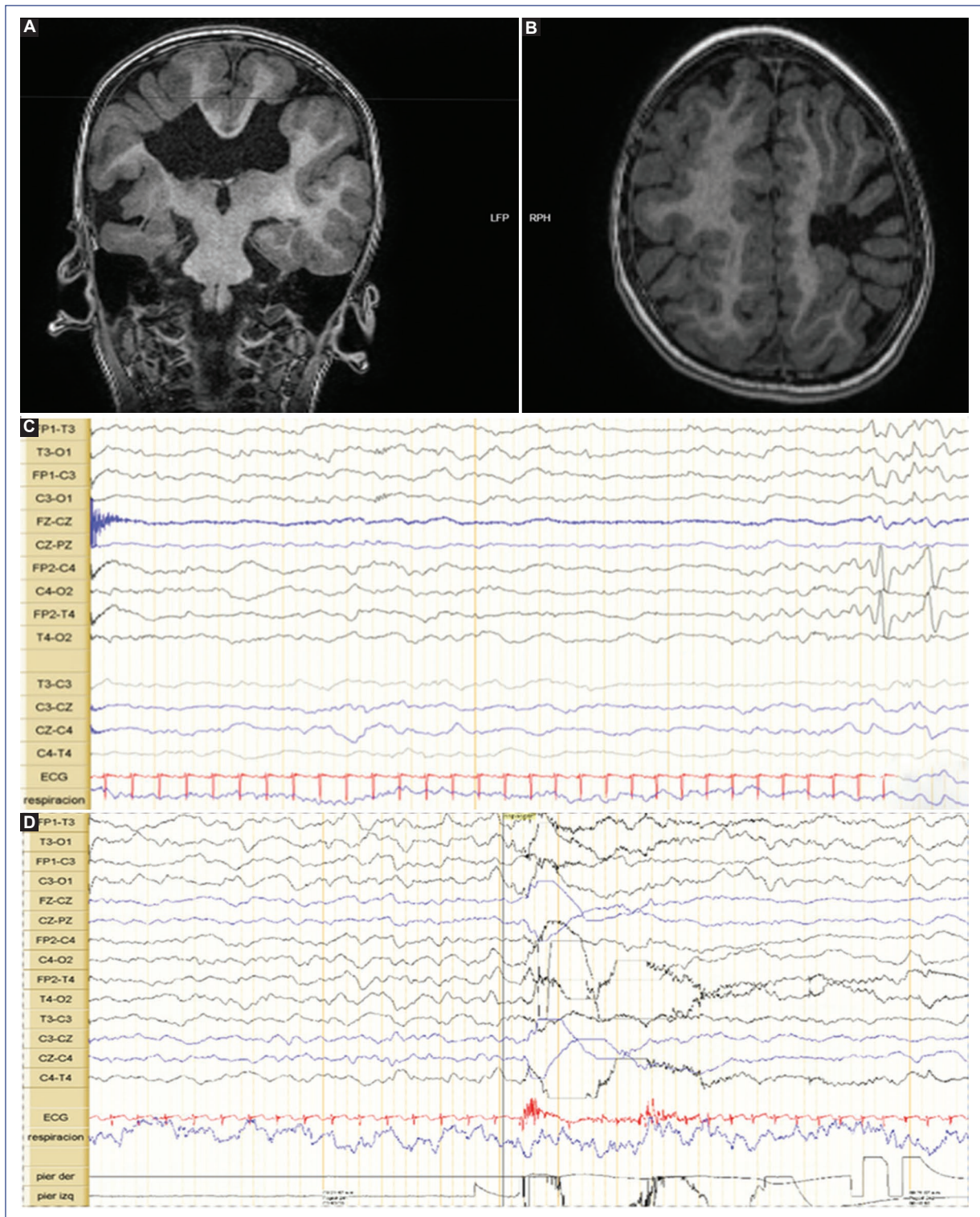


Figura 2. Caso 2. **A y B:** resonancia cerebral simple, cortes coronal y axial. Se observan esquizencefalia de labio abierto en las regiones frontal izquierda y en la transición parietotemporal derecha, con polimicrogiria frontoparietal bilateral de predominio izquierdo y ausencia del septo pelúcido. **C y D:** videoelectroencefalograma que muestra actividad interictal ocasional en forma de complejo punta onda irregular de mediana amplitud en la región centrottemporal derecha (**C**), y registro de espasmos epilépticos (**D**) sin patrón de hipsarritmia.

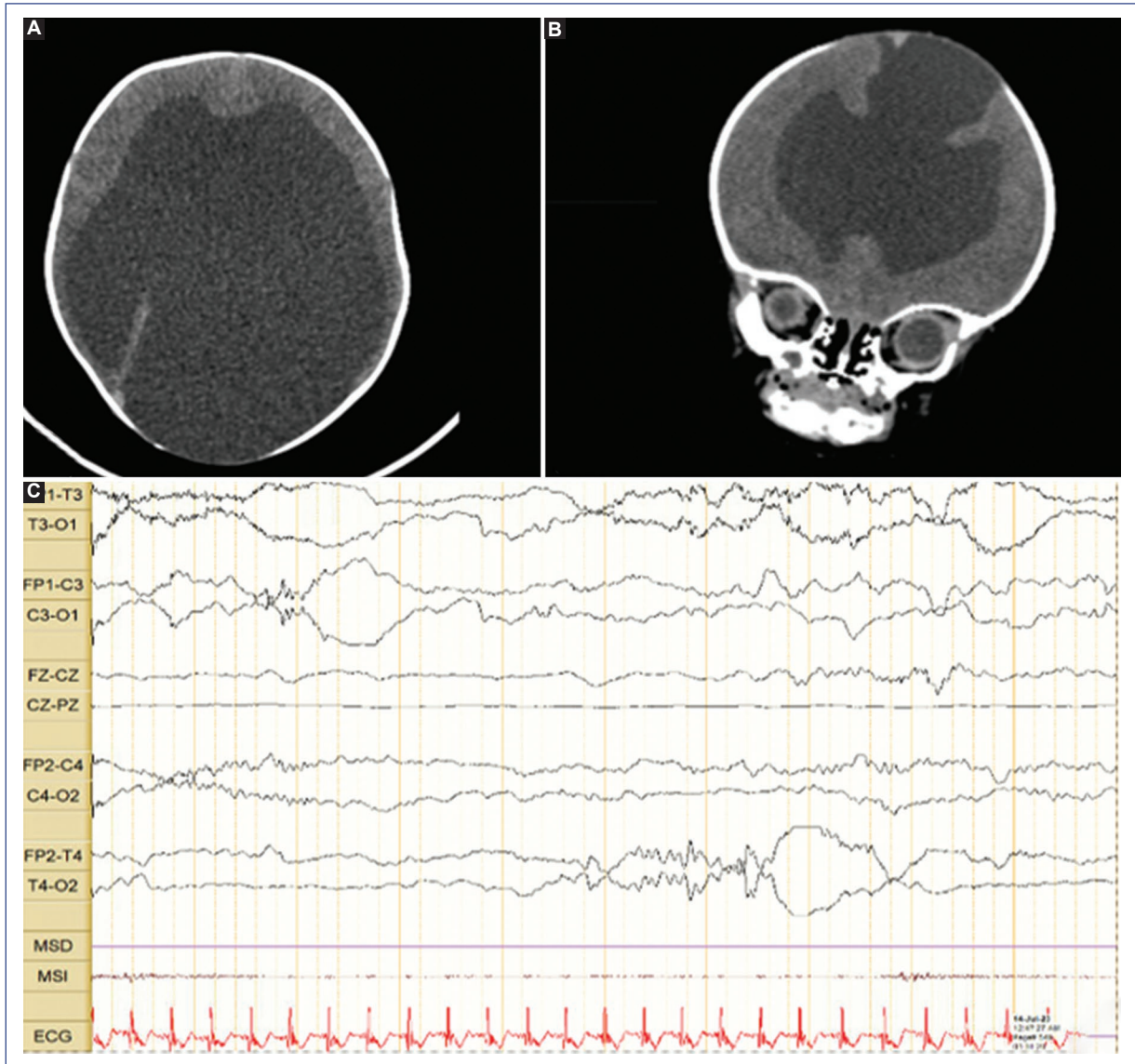


Figura 3. Caso 3. **A y B:** tomografía computarizada de cráneo simple, cortes axial y sagital. Se observan esquizencefalia de labio abierto con compromiso de la región parietooccipital derecha (**A**) e hidrocefalia grave asociada con marcada disminución de volumen de la corteza cerebral (**B**). **C:** electroencefalograma con actividad interictal aislada e irregular en forma de ondas agudas y punta onda lenta de mediana amplitud, con mayor compromiso frontocentral bilateral y temporal derecho.

tratamiento anticonvulsivante intravenoso con fenobarbital a dosis de 15 mg/kg/dosis en de impregnación y con mantenimiento de 5 mg/kg/día. Se realizó monitorización videoelectroencefalográfica, que fue anormal por atenuación de los ritmos de fondo esperados para la edad y lentificación de estos, compatible con un grado de encefalopatía moderado a grave, y además correlacionados con signos de atrofia cortical o compromiso estructural craneal, con evidencia de descargas aisladas e irregulares de onda aguda y punta onda

lenta de mediana amplitud que se producen de manera intermitente con zonas de mayor compromiso frontocentral bilateral con actividad irritativa focal en esta localización (Fig. 3C). Por difícil control de las crisis requirió reimpregnación con fenobarbital a dosis de 20 mg/kg, ajustando el mantenimiento a 7.5 mg/kg/día, y se adicionó levetiracetam a dosis de 30 mg/kg/día, logrando el control de las crisis. Además, presentó un aumento del perímetro cefálico por encima de 2 desviaciones estándar para su edad, que requirió derivación

ventriculoperitoneal. Fue valorado por oftalmología, con único hallazgo de papila hipoplásica con indicación de seguimiento ambulatorio. Inició terapia de rehabilitación y logró adecuada succión. Con esto y el control de las crisis, fue egresado con recomendaciones de seguimiento multidisciplinario.

Discusión

El diagnóstico de esquizencefalia en el periodo neonatal está determinado por un diagnóstico prenatal, como en los casos 2 y 3, además de los síntomas tempranos por la gravedad de la lesión. A la fecha, la gran mayoría de los reportes de esquizencefalia en niños son fuera del periodo neonatal; sin embargo, con la mejoría del diagnóstico prenatal es posible un diagnóstico cada vez más temprano^{6,8-10}. Se puede establecer un diagnóstico prenatal ultrasonográfico desde la semana 24, pero con mayor frecuencia a partir de la semana 28. Es probable que el tipo o la gravedad de la lesión estructural determinen la posibilidad del diagnóstico prenatal^{11,12}. El ultrasonido es la clave en la sospecha diagnóstica inicial. Hay mejoría en los últimos años con la sensibilidad de establecer un diagnóstico prenatal, y este puede ser complementado por RM fetal, que podría confirmar el diagnóstico, establecer marcadores de pronóstico o permitir el diagnóstico diferencial con holoprocensefalia o hidranecefalia, asociado a otras anomalías como displasia septo-óptica o ausencia del septo pelúcido¹⁰. Estudios complementarios como la determinación de los niveles de alfa-fetoproteína sérica materna y en líquido amniótico se han usado como marcadores de defectos del tubo neural. Sin embargo, no son específicos de esta condición y otras alteraciones fetales pueden asociarse a su elevación, como el corioangioma, los defectos de la pared abdominal, el síndrome nefrótico, algunos síndromes genéticos relacionados con esquizencefalia, la porfiria y la aplasia cutis congénita, entre otras. Hoy son de ayuda cuando no se confirman los defectos del tubo neural y para el diagnóstico de otras causas, incluyendo síndromes genéticos, algunos de ellos asociados a esquizencefalia¹³.

En el año 2012, Howe et al.¹⁴, en su estudio basado en registros de esquizencefalia, reportaron que más de la mitad de los casos fueron diagnosticados antenatalmente, en especial desde el segundo trimestre de gestación. Además, ello permite determinar estudios complementarios para citomegalovirus, una de las infecciones asociadas a la esquizencefalia^{12,14,15}. La importancia del diagnóstico temprano está relacionada

con remisiones oportunas, cuidados posnatales por el riesgo de compromiso respiratorio (tal como se presentó en los tres casos que describimos) y crisis neonatales tempranas, pero además por el riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales, como asfisia perinatal, amenaza de aborto, hipertensión gestacional y líquido amniótico meconial, entre otras⁹.

Los pacientes neonatos pueden ser asintomáticos o presentar compromiso neurológico grave temprano¹², como ocurrió en nuestros casos, relacionado con el daño cerebral grave y extenso. Pueden existir alteraciones del perímetro cefálico (macro- o microcránea), hemiparesia congénita y crisis convulsivas de inicio temprano, como en todos los casos clínicos descritos. También pueden presentar otros signos, como problemas de succión, dificultad respiratoria y algunos con alteraciones hidroelectrolíticas como hipoglucemia e hiponatremia¹². Ante la sospecha clínica, es relevante establecer la gravedad clínica por medio una exploración minuciosa, la evaluación de posibles síndromes genéticos y estudios de extensión que permitan definir la gravedad, entre ellos la RM cerebral para evaluar con mayor precisión la condición anatómica alterada¹⁶. La ausencia de RM cerebral en dos de nuestros pacientes y una evaluación genética profunda en todos los casos, son una gran limitación de nuestro reporte. Las condiciones técnicas y del sistema de salud retrasan la realización de los estudios anotados, los cuales se indicó realizar de forma ambulatoria. Algunas características genéticas asociadas son los síndromes de Adams-Oliver, Aicardi, Arima, Delleman, Galloway-Mowat y Vici, la displasia septo-óptica y el síndrome de alcohol fetal (Tabla 1)¹⁷⁻²¹; algunos de ellos con gran compromiso neurológico temprano que condiciona la muerte precoz^{5,12}. A pesar del conocimiento actual y de los avances en biología molecular, aún no se ha logrado establecer una asociación genética. Inicialmente se planteó una mutación en el gen Homeobox EMX2, localizado en el cromosoma 10q26.1. Sin embargo, no se ha podido mantener una fuerte relación entre esta alteración y la esquizencefalia¹². No obstante, recientes estudios genéticos reportan otras alteraciones genéticas asociadas a defectos de la migración neuronal. Una de estas es la mutación COL4A1, que codifica la cadena alfa 1 del colágeno tipo IV de las membranas basales y se ha relacionado con esquizencefalia y porencefalia, aunque el mecanismo que lleva al trastorno neurológico no está del todo claro. También se han sugerido otros factores genéticos en su patogenia, como SHH y SIX3, que podrían actuar como factores de susceptibilidad²².

Tabla 1. Síndromes asociados a esquizencefalia o convulsiones

Características clínicas y genotípicas	Adams Oliver	Aicardi	Delleman	Galloway Mowat	Vicci	Displasia Septo-óptica	Trastorno del espectro alcohol/fetal
Genes asociados	ARHGAP31 (3), NOTCH1 (4,5), DLL4 (6) o RBPJ (7) ->	Cariotipo y estudio genético normal— gen ligado al cromosoma Xp22	Casos aislados	WDR73, LAGE3, OSGEP, TP53RK, TPRKB, GON7, WDR4 o NUP133	EPG5	HESX1	
Identificador OMIM	[OMIM100300, ORPHA 974]	[OMIM304050, ORPHA: 50]	[OMIM164180, ORPHA: 1647]	[OMIM251300, ORPHA: 2065]	[OMIM242840, ORPHA1493]	[OMIM182230]	
Hallazgos neurológicos	Convulsiones intracraneales Parálisis cerebral Microcefalia Displasia cortical Mielinización retardada	Espasmos infantiles en flexión* Agenesia de cuerpo calloso* Microftalmía y otras anomalías oculares Displasias corticales Heterotropía periventricular Quieste intracraneales interhemisférico Papiloma de plexo coroideo	Convulsiones Agenesia del cuerpo calloso Trastornos del desarrollo psicomotor Polimicrogiria, colpocefalia. Malformación del sistema ventricular Hidrocefalia Cavidades quísticas en los hemisferios cerebrales o cerebello	Microcefalia* Microcefalia Pérdida auditiva	Microcefalia Pérdida auditiva	Ausencia del septum pelucidum. Agenesia o hipoplasia de estructuras de la línea media cerebral. Hipopituitarismo	Microcefalia hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso Atrofia cortical Tamaño reducido de los ganglios basales y del vermis cerebelar
Faciales y oculares	Vascularización Cataratas Vascularización retiniana incompleta o anormal Sangrado retiniano Desprendimiento de retina Esotropía	Coloboma del disco óptico Lacunas coriorretinianas*	Anoftalmia/ microftalmia Quiestes orbitales y colobomas del iris Paladar hendido Alas nasales con muescas Asimetría facial	Atrofia del nervio óptico Nistagmos Deformidades craneofaciales.	Hipertelorismo Implantación baja de orejas Micrognatia	Atrofia óptica	Ptois palpebral Hipotelorismo, estrabismo. Fisuras palpebrales cortas. Puente nasal aplanado y ancho Pliegue epicanto, hipoplasia de maxilar, nariz corta, labio superior delgado, micrognatia,

(Continúa)

Tabla 1. Síndromes asociados a esquizencefalia o convulsiones (continuación)

Características clínicas y genotípicas	Adams Oliver	Aicardi	Delleman	Galloway Mowat	Vicci	Displasia Septo-óptica	Trastorno del espectro alcohol/fetal
Tórax	Malformaciones cardíacas Estenosis de la vena pulmonar Hipertensión pulmonar Irrigación sanguínea intestinal deficiente Vasos aberrantes de vellosidades coriónicas placentarias	Costillas fusionadas	Displasia costal	-Cardiopatías congénitas	Cardiomiopatía dilatada Hipertrofia del ventrículo izquierdo Falla cardíaca	No asociados	Defectos septales cardíacos
Osteomuscular	Defectos terminales trasversales de las extremidades* Dedos hipoplásicos Braquidactilia Ectrodactilia.	Vértebras en mariposa – Hemivértebras Espina bífida Escoliosis	Luxación congénita de cadera	Anomalías del desarrollo esquelético	Hipotonía Miopatía	Talla Baja	Hemivertebra Escoliosis
Piel y otros	Cutis marmorata Telangiectasia Aplasia cutis congénita*	Lipomas del cuero cabelludo Nevos múltiples Máculas hipopigmentadas Marcas cutáneas	Aplasia/hipoplasia dérmica focal Apéndices cutáneos (peri orbitaria, cara, tórax, rara vez en el tronco) Defectos cutáneos en forma de punzón	Hernia Hiatal* Síndrome nefrótico* Hipotiroidismo	Hipopigmentación cutánea Albinismo cutáneo Candidiasis mucocutánea crónica	Deficiencia de hormona de crecimiento Anomalías endocrinas	Alteraciones en los pabellones auriculares

* Corresponde al signo clínico característico descrito como criterio del síndrome principal.
Fuente: *Elaboración propia.*

A pesar de estas posibles asociaciones genéticas, en la mayoría de los casos es una condición esporádica y no heredada, lo que hace difícil determinar la etiología en la gran mayoría de los casos. Algunos factores asociados han sido infecciones urinarias o respiratorias durante la gestación, ciertos teratógenos como cocaína, tabaco y warfarina, y exposición a rayos X y alcohol, los cuales deberían ser explorados en los antecedentes. Por otro lado, las mujeres jóvenes parecen ser más afectadas^{23,24}. Lo anterior condicionaría una falla local en la inducción de la migración neuronal o necrosis por isquemia focal con destrucción glial radial en el primer y el segundo trimestres de la gestación²⁴.

El tratamiento de la esquizencefalia es sintomático, basado en aportar confort, apoyo respiratorio según el grado de compromiso, soporte nutricional y detección temprana de crisis por la clínica o por estudios de videoelectroencefalografía. La rehabilitación integral precoz es importante para promover la activación de los mecanismos de plasticidad cerebral y disminuir las secuelas^{10,11} (casos 2 y 3). En algunos casos se requiere manejo quirúrgico de la hidrocefalia (caso 3), que podría condicionar hipertensión endocraneana o epilepsia refractaria. La esquizencefalia de labio abierto ocasiona una comunicación unidireccional de tipo valvular, que provoca un gradiente de presión con aumento del líquido cefalorraquídeo que termina en hidrocefalia. Esta podría desarrollarse de forma temprana o tardía, y la derivación ventriculoperitoneal podría mejorar algunas condiciones clínicas²⁴. No obstante, persistirán las secuelas propias de la enfermedad, como son cuadriparesia espástica, retraso mental y alteraciones visuales y del lenguaje. La gravedad de estas determinará un manejo interdisciplinario, soporte y comunicación familiar de forma continua por las condiciones cambiantes en la evolución clínica. Sin embargo, existen marcadores pronósticos tempranos que podrían predecir un compromiso neurológico grave a corto y largo plazo. Algunos de estos son microcefalia, agenesia del cuerpo calloso y compromiso del nervio óptico⁶ (casos 2 y 3). Por los datos actuales, se reconoce que un 70.4% tendrán retraso motor, un 55.7% déficit neurocognitivo y un 74.1% crisis convulsivas. Cuando el compromiso neurológico es grave y se asocia con falla ventilatoria u otro trastorno orgánico significativo, se debe considerar el manejo paliativo; no obstante, existe una mejoría de la sobrevivencia de los neonatos con malformaciones congénitas en las últimas décadas²⁵. Los manejos deben ser individualizados de acuerdo con el

daño neurológico establecido, además del soporte del sistema sanitario y familiar.

Las convulsiones son manifestaciones clínicas tempranas en neonatos con estas malformaciones del SNC y van a depender de la extensión de ellas. En la actualidad, los estudios electroencefalográficos son una herramienta primordial en el abordaje inicial, dada la complejidad de la crisis clínicas en el periodo neonatal, siendo un desafío por la expresión clínica, como movimientos tónicos, clónicos o mioclónicos, pero también con formas tan sutiles como signos autonómicos y apneas, en ocasiones indetectables^{26,27}. De acuerdo con la literatura y lo aportado por nuestros casos, sugerimos la realización de videoelectroencefalograma de forma temprana en pacientes con anomalías estructurales del SNC como la esquizencefalia, incluso si no presentan convulsiones clínicas evidentes.

Conclusiones

La expresión clínica de la esquizencefalia en el periodo neonatal puede presentar signos y síntomas variables, desde casos asintomáticos hasta un compromiso sistémico grave relacionado con la extensión de la afectación cerebral que determine descartar de forma temprana convulsiones, en ocasiones con retos clínicos y éticos. Las convulsiones son un síntoma temprano y deben ser evaluadas durante las primeras horas de vida mediante videoelectroencefalografía, además de completar la evolución anatómica mediante RM cerebral. La valoración integral e interdisciplinaria es un objetivo prioritario, así como el seguimiento y el apoyo a los padres.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Referencias

1. Fernández-Mayoralas DMZ, Fernández-Jaén A, Jareño NM, Pérez BC. La esquizencefalia: malformación cerebral infrecuente. *Acta Pediatr Esp.* 2008;66:575-7.
2. Inan C, Sayin NC, Gurkan H, Atli E, Gursoy Erzincan S, Uzun I, et al. Schizencephaly accompanied by occipital encephalocele and deletion of chromosome 22q13.32: a case report. *Fetal Pediatr Pathol.* 2019;38:496-502.
3. Reghunath A, Ghasi RG. A journey through formation and malformations of the neo-cortex. *Child's Nerv Syst.* 2020;36:27-38.
4. Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet.* 2005;137:181-9.
5. Halabuda A, Klasa L, Kwiatkowski S, WYROBEK L, Milczarek O, Gergont A. Schizencephaly — diagnostics and clinical dilemmas. *Child's Nerv Syst.* 2015;31:551-6.
6. Braga VL, da Costa MDS, Riera R, dos Santos Rocha LP, de Oliveira Santos BF, Matsumura Hondo TT, et al. Schizencephaly: a review of 734 patients. *Pediatr Neurol.* 2018;87:23-9.
7. Vélez-Domínguez LC. Trastorno de migración neuronal. *Rev Med MD.* 1998;134:207-15.
8. Bibas Bonet H, Fajre L, Sialle M, Coronel ANAM, Fauze R, Fagalde J, et al. Esquizencefalia : fenotipo clínico y neuroimágenes en 26 casos pediátricos. *Rev Neurol Argent.* 2009;32:126-32.
9. Mejía L, Gómez JC, Carrizosa J, Cornejo JW. Caracterización fenotípica de 35 niños colombianos con diagnóstico imaginológico de esquizencefalia. *Rev Neurol.* 2008;47:71-6.
10. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Víaño J, Quiñones D. Esquizencefalia. Estudio de 16 pacientes. *Neurología.* 2012;27:491-9.
11. Huertas E, Aquino Dionisio R, Armas de los Ríos D, Esteban Blas A, Ventura W, Castillo W. Prenatal diagnosis of schizencephaly. Case report and literature review. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2020;66:89-93.
12. Griffiths PD. Schizencephaly revisited. *Neuroradiology.* 2018;60:945-60.
13. Głowska-Ciemny J, Szmyt K, Kuszarska A, Rzepka R, von Kaisenberg C, Kocylowski R. Fetal and placental causes of elevated serum alpha-feto-protein levels in pregnant women. *J Clin Med.* 2024;13:466.
14. 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.
15. Ortega Rivera V, Arango Bedoya LM, Pineda Jiménez LM, Suárez Escudero JC. Integridad cognitiva y motora-sensorial en un niño con esquizencefalia de labio abierto unilateral derecho: reporte de caso. *Acta Neurol Colomb.* 2018;34:59-63.
16. Venti V, Consentino MC, Smilari P, Greco F, Oliva CF, Fiumara A, et al. Malformations of cortical development, cognitive involvement and epilepsy: a single institution experience in 19 young patients. *Children.* 2021;8:2-8.
17. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Omim.org. 2019. Available from: <https://www.omim.org/>
18. Morales OL, Díaz JM, Montoya JH. Síndrome de Adams-Oliver y complicaciones asociadas: reporte de una familia en Colombia y revisión de la literatura. *Biomedica.* 2022;42:554-61.
19. Chen Y, Yang Y, Yang Y, Rao J, Bai H. Diagnosis delay a family of Galloway-Mowat syndrome caused by a classical splicing mutation of *Lage3*. *BMC Nephrol.* 2023;24:29.
20. Byrne S, Dionisi-Vici C, Smith L, Gautel M, Jungbluth H. Vici syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:1-9.
21. Reyna-Villasmil E. Diagnóstico prenatal de síndrome de Delleman-Oortuys. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2022;68(2).
22. Neri S, Ferlazzo E, Africa E, Versace P, Ascoli M, Mastroianni G, et al. Novel COL4A2 mutation causing familial malformations of cortical development. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:898-905.
23. Vargas-Cárdenas A, García-Martínez K, Bautista-Vargas S. Esquizencefalia de diagnóstico prenatal: reporte de caso. *Medicas UIS.* 2022;35(3).
24. Hernández Y, Palma D, Aguilera M, Varela D. Schizencephaly complicated with hydrocephalus. *Arch Med.* 2016;12:1-5.
25. Glinianaia SV, Morris JK, Best KE, Santoro M, Coi A, Armario A, et al. Long-term survival of children born with congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *PLoS Med.* 2020;17:1-55.
26. Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 2012;29:441-8.
27. Kadivar M, Moghadam EM, Badv RS, Sangsari R, Saeedy M. A comparison detection of neonatal seizures. *Med Devices Evid Res.* 2019;12:489-96.