

# Hemimegalencefalia fetal asociada a mutación en *SENP7*. A propósito de un caso

Fetal hemimegalencephaly associated with *SENP7* mutation: about a case

Manuel Recio Rodríguez<sup>1</sup>

Alejandro Díaz Moreno<sup>2</sup>

Julia López Alcolea<sup>2</sup>

David García Castellanos<sup>3</sup>

<https://doi.org/10.53903/01212095.203>



## Palabras clave (DeCS)

Hemimegalencefalia  
Malformaciones del desarrollo cortical  
Malformaciones del sistema nervioso  
Imagen por resonancia magnética

## Key words (MeSH)

Hemimegalencephaly  
Malformations of cortical development  
Nervous system malformations  
Magnetic resonance imaging

## Resumen

Se presenta un caso de un feto de 26 semanas al cual se le diagnostica mediante resonancia magnética (RM) fetal hemimegalencefalia total izquierda, asociada con una mutación en el gen *SENP7* no descrita previamente en relación con esta patología. La hemimegalencefalia es una enfermedad rara, con muy pocos casos publicados diagnosticados mediante RM fetal, que consiste en un crecimiento hamartomatoso de todo el hemisferio cerebral afectado, debido a un trastorno de la proliferación y migración neuronal que conlleva alteraciones neurológicas graves. Se describen los hallazgos por RM de dicha patología.

## Summary

We present a case of a 26-week fetus diagnosed by *in utero* magnetic resonance imaging (MRI) with total left hemimegalencephaly, associated with a *SENP7* gene variant not previously described in this pathology. Hemimegalencephaly is a rare disease, with only a few published cases diagnosed by *in utero* MRI, which consists of an hamartomatous growth of the entire cerebral hemisphere affected, due to a neuronal proliferation and migration disorder which leads to severe neurological alterations. MRI findings of the pathology are described.

## Introducción

La hemimegalencefalia es una enfermedad congénita, rara, que tiene una mortalidad elevada. Se clasifica dentro de las malformaciones del desarrollo cortical secundarias a trastornos de la neurogénesis. Cursa con la macrocefalia, retraso del desarrollo y convulsiones de difícil control farmacológico.

Los principales hallazgos identificados mediante resonancia magnética (RM) son un excesivo crecimiento de parte o de todo un hemisferio cerebral, grados variables de paquigiria, polimicrogiria, heterotopias neuronales y gliosis de sustancia blanca. El principal hallazgo mediante la ecografía prenatal es la ventriculomegalia unilateral. Aun siendo una enfermedad poco frecuente, es importante sospecharla y conocerla para un correcto diagnóstico prenatal.

## Presentación del caso

Mujer de 29 años primigesta, sin antecedentes personales ni familiares relevantes, mostró en la ecografía prenatal de la semana 23 ventriculomegalia unilateral izquierda. Posteriormente, a la edad gestacional de 26 semanas y 3 días se le realizó una RM fetal (Optima 450w 1.5T General Electric) cuyos hallazgos fueron compatibles con hemimegalencefalia total izquierda, aumento de tamaño del hemisferio cerebral izquierdo con malformación del desarrollo cortical: superficie

cortical abollonada, surcos corticales anómalos y alteración en la opercularización de la ínsula izquierda, deformidad y alargamiento del asta frontal izquierda, que presentaba improntas en su pared secundarias a heterotopias y tracción del *cavum septum pellucidum* hacia el hemisferio izquierdo. Se identificó hipertrofia del pedúnculo cerebral izquierdo del mesencéfalo, de la hemiprotuberancia izquierda, del hemibulbo izquierdo y del hemisferio cerebeloso izquierdo. Mostró también hipertrofia del nervio olfatorio izquierdo, dilatación de las venas corticales izquierdas en el espacio extraaxial y del tercio posterior del seno longitudinal superior, del seno recto, de la prensa de Herófilo y del seno occipital, que disminuían el tamaño de la fosa posterior, y engrosamiento del cuerpo calloso, aunque su longitud era normal. Ninguno de estos hallazgos fueron visibles en la ecografía. También se observó dilatación del atrio ventricular izquierdo y del asta occipital izquierda, así como aumento de tamaño de la bóveda craneana izquierda y de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el espacio extraaxial (figura 1).

Las únicas alteraciones en la biometría fetal fueron una asimetría entre el diámetro occipitofrontal cerebral izquierdo (p 75-90) y el derecho (p 25-50); y un diámetro anteroposterior de la protuberancia elevado (p 75-90).

El resto del estudio fue normal. La paciente decidió interrumpir voluntariamente el embarazo y en el análisis genético del feto se identificó una variante de significado incierto de novo en el gen *SENP7*.

<sup>1</sup>Doctor en Medicina, Jefe asociado, Médico Radiólogo y Profesor asociado en Universidad Europea (Madrid), Hospital Universitario Quirónsalud, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España.

<sup>2</sup>Médico(a) residente de II año de Radiología, Hospital Universitario Quirónsalud, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España.

<sup>3</sup>Médico residente de I año de Radiología, Hospital Universitario Quirónsalud, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España.

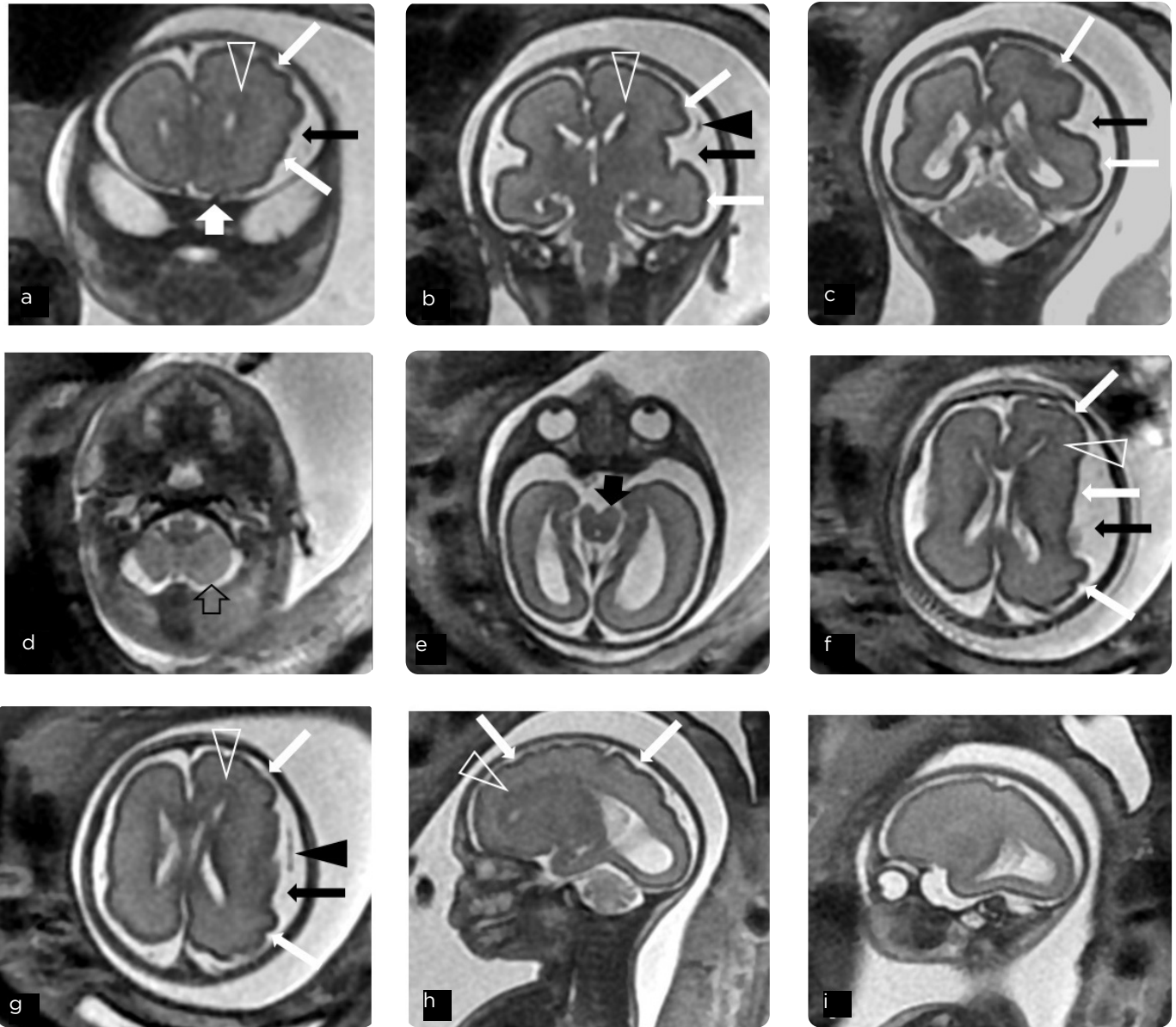


Figura 1. Hemimegalencefalia izquierda. Edad gestacional 26 semanas y 3 días. a, b y c) Coronal con información T2. d, e, f y g) Axial con información T2. h, i) Sagital con información T2. Aumento de tamaño del hemisferio izquierdo con malformación del desarrollo cortical con superficie cortical abollonada y surcos corticales anómalos (flechas largas blancas sólidas). Deformidad y alargamiento del asta frontal izquierda que presenta improntas en su pared por heterotopias (puntas de flecha blancas vacías). Hipertrofia del pedúnculo cerebral izquierdo del mesencéfalo (flecha corta negra sólida en e) y hemisferio cerebeloso izquierdo (flecha corta negra vacía en d). Hipertrofia del nervio olfatorio izquierdo (flecha corta blanca sólida en a), así como dilatación de venas corticales izquierdas (puntas de flecha negras sólidas) y aumento del espacio extraaxial izquierdo (flechas largas negras sólidas). Hemisferio cerebral derecho de características normales (i).

## Discusión

Las neuronas y la glía de la sustancia gris de los hemisferios cerebrales se originan en la capa ventricular (matriz germinal) del hemisferio entre la 5ª y 6ª semana, y deben migrar hasta su localización definitiva en la corteza o las estructuras profundas (1).

Las malformaciones del desarrollo cortical se clasifican en función de la afectación que causen en la neurogénesis, la proliferación, la diferenciación, la migración o la organización neuronal (2).

La hemimegalencefalia es una enfermedad rara esporádica, con una incidencia de 1-3 casos por 1000 niños epilépticos y una distribución por sexos equitativa (2).

Se caracteriza por el crecimiento excesivo de un hemisferio cerebral. También se conoce como *megalencefalia unilateral*; el término *megalencefalia focal* se usa cuando solo afecta parte del hemisferio (1). Se debe a una mutación somática de novo en algún componente de la vía *P13K-AKT-mTOR* (*PIK3CA*, *AKT1*, *AKT3*, *PIK3R2*, *PTEN*, *DEPDC5*, *TSC2*, *mTOR*) en los progenitores cerebrales dorsales, que resulta en una disminución de la restricción del crecimiento y supervivencia celular, la cual afecta la neurogénesis y la proliferación celular (3). Repercute posteriormente en la migración y/o diferenciación de las neuronas, provocando una desorganización de la arquitectura tisular con un patrón de giros alterado en dicho hemisferio (4).

Alrededor del 50 % de los casos se asocian a síndromes neurocutáneos (nevus epidérmicos, CLOVES, hipomelanosis de Ito, síndrome de Klippel-Weber-Trenaunay, neurofibromatosis 1 o esclerosis tuberosa) (4,5).

En la ecografía prenatal se observa ventriculomegalia unilateral, de predominio en el asta posterior del ventrículo lateral. También se observa un aumento del perímetro cerebral, desviación de la línea media (generalmente occipital) debido a la asimetría hemisférica, surcos anormales y engrosamiento cortical.

En la RM se observa un crecimiento excesivo de un hemisferio cerebral, con deformidad del ventrículo lateral y dilatación difusa y/o rectificación o colapso del asta frontal y/o dilatación desproporcionada del asta occipital (colpocefalia). La línea media puede estar desviada hacia el lado contralateral, especialmente en la región occipital. La sustancia blanca puede estar aumentada de tamaño y presentar un descenso de señal por heterotopia, gliosis o mielinización anormal. También se identifica un patrón de surcos anormal, que se manifiesta en forma de polimicrogiria, paquigiria y agiria. Las sustancias gris y blanca displásicas son heterogéneas, presentan un aumento de señal en secuencias potenciadas en T1 y un descenso de la señal en las potenciadas en T2. Puede haber un engrosamiento del cuerpo calloso en la zona afectada. También puede observarse restricción de la difusión debido al aumento de celularidad. En los casos leves, la distribución es principalmente lobar. En el 40 % de los casos se observa dilatación de las venas en el hemisferio afectado. El hemisferio cerebeloso (47 %) y el tronco del encéfalo (7 %) ipsilaterales pueden estar hipertrofiados. Las folias del cerebelo pueden estar alteradas bilateralmente. También pueden estar hipertrofiados los nervios olfatorio (26 %) y óptico (3 %) ipsilaterales (2).

Cursa con retraso del desarrollo, déficits psicómotores, hemiparesia progresiva, crisis epilépticas intratables y, si es grave, riesgo de muerte en el primer año de vida (6).

El diagnóstico diferencial se realiza con tumor o hemorragia intracraneal debido al aumento de volumen hemisférico y con anomalías de migración neuronal como heterotopias y polimicrogiria (2).

La peculiaridad del caso presentado radica en la identificación de una mutación en el gen *SENP7*, que hasta la fecha no se ha descrito en la literatura asociada a la hemimegalencefalía. La proteína *SENP7* es una proteasa SUMO (*small ubiquitin-like modifier*) que interviene en la vía *PI3K-AKT-mTOR* y se ha asociado, entre otros, con la sinapsis, enfermedades neurodegenerativas, neurogénesis en etapas precoces de la diferenciación neuronal (7).

En condiciones normales, en la vía *PI3K-AKT-mTOR*, *PTEN* puede eliminar un fosfato de la molécula de PIP3 para convertirlo en PIP2, inhibiendo así la señalización a través de esta vía. *PTEN* es el regulador negativo más importante de esta vía y uno de los supresores tumorales de mayor importancia.

La proteína *SENP7* también es un regulador de esta vía, puesto que facilita la SUMOilación/ubiquitinación y posterior degradación de *PTEN* (8). Al degradar al principal regulador negativo de la vía se consigue como resultado final una activación de la señalización.

La mutación de significado incierto de este caso no afecta al dominio catalítico ni a otros dominios conocidos o descritos de la proteína, pero sí puede resultar en una conformación inadecuada de la misma. Sin embargo, no se puede predecir *a priori* si eso conllevaría una degradación de la proteína o simplemente un malfuncionamiento. Así

pues, la mutación podría tener efectos negativos sobre la función de *SENP7*, en cuanto no se realiza el proceso normal de degradación de *PTEN*, que podría afectar la neurogénesis y la diferenciación neuronal, lo cual explicaría la etiología de la hemimegalencefalía. No obstante, son necesarias futuras investigaciones que arrojen luz sobre este asunto.

## Conclusiones

La hemimegalencefalía es una patología infrecuente que conlleva alteraciones neurológicas graves, por lo que es importante familiarizarse con sus hallazgos radiológicos y ayudar en el manejo y en la definición del pronóstico fetal. Es difícil diagnosticarla mediante ecografía prenatal, por lo que debe considerarse realizar una RM fetal en caso de observar en la ecografía ventriculomegalia unilateral, especialmente si se asocia con asimetría o desviación de la línea media.

## Agradecimientos

A Mario García Domínguez, investigador del laboratorio de diferenciación celular del Centro Andaluz de Biología Molecular & Medicina Regenerativa, por su contribución intelectual.

## Referencias

- Williams F, Griffiths PD. The diagnosis of hemimegalencephaly using in utero MRI. *Clin Radiol*. 2014;69(6):e291-7. doi: 10.1016/j.crad.2014.01.026.
- Kline-Fath B, Bulas D, Lee W. *Fundamental and advanced fetal imaging: Ultrasound and MRI*. 2nd. Ed. LWW. 2020.
- Mirzaa G, Campbell C, Solovieff N, et al. Association of MTOR mutations with developmental brain disorders, including megalencephaly, focal cortical dysplasia, and pigmentary mosaicism. *JAMA Neurol*. 2016;73(7):836-45. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0363>
- Jaiswal V, Hanif M, Sarfraz Z, Nepal G, Naz S, Mukherjee D, et al. Hemimegalencephaly: A rare congenital malformation of cortical development. *Clin Case Rep*. 2021;9(12):e05238. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.5238>.
- Gökçe E, Beyhan M, Ocak Karataş ŞF. Magnetic resonance imaging findings of two cases with west syndrome and hypomelanosis of Ito with hemimegalencephaly: a report of two cases. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2022;53(136). doi: <https://doi.org/10.1186/s43055-022-00809-w>
- Kakish D, Tominna M, Krishnan A. Hemimegalencephaly: Evolution from an atypical focal early appearance on fetal MRI to more conventional MR findings. *Cureus*. 2022;14(8):e27976. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.27976>.
- Juárez-Vicente F, Luna-Peláez N, García-Domínguez M. The Sumo protease *SENP7* is required for proper neuronal differentiation. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(7 Pt A):1490-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2016.03.028>.
- Wu Z, Huang H, Han Q, Hu Z, Teng XL, Ding R, et al. *SENP7* senses oxidative stress to sustain metabolic fitness and antitumor functions of CD8+ T cells. *J Clin Invest*. 2022;132(7):e155224.

## Correspondencia

Julia López Alcolea  
Hospital Universitario QuironSalud Madrid  
C/ Diego de Velazquez 1, 28223  
Pozuelo de Alarcón, Madrid. España  
[lopezalcolea@gmail.com](mailto:lopezalcolea@gmail.com)

Recibido para evaluación: 26 de mayo de 2022

Aceptado para publicación: 10 de septiembre de 2022