

MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL: ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

MARIA CELESTE BUOMPADRE

Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires. Argentina

Dirección postal: María Celeste Buompadre, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

E-mail: mariabuompadre@gmail.com

Resumen

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son alteraciones estructurales que interrumpen el proceso normal de desarrollo cortical *in utero*. Se incluyen la microcefalia, con patrón giral simplificado/microlisencefalia, hemimegalencefalia, displasia cortical focal, lisencefalia, heterotopía, polimicrogiria y esquizencefalia. Se presentan con epilepsia farmacorresistente, retraso del desarrollo, déficit neurológico o compromiso cognitivo. El diagnóstico es complejo debido a la amplia variedad en su presentación y etiología. Aunque el diagnóstico definitivo es por anatomía patológica, las neuroimágenes cumplen un rol fundamental. Además, es sumamente importante conocer la alteración en el mecanismo molecular involucrado en la fisiopatogenia de la malformación. El creciente desarrollo de la biología molecular y de los estudios genéticos han mejorado el conocimiento de las causas genéticas de las MDC. Esto permitirá mejorar el pronóstico, consejo genético y probablemente las opciones terapéuticas.

Palabras clave: malformación del desarrollo cortical, epilepsia, lisencefalia, polimicrogiria, resonancia magnética

Abstract

Malformations of cortical development: What's new?

Malformations of cortical development (MCDs) are structural abnormalities that disrupt the normal process of cortical development *in utero*. MCDs include microcephaly with simplified gyral pattern/microlyssencephaly, hemimegalencephaly, focal cortical dysplasia,

lissencephaly, heterotopia, polymicrogyria, and schizencephaly. The debut of MCD can be with pharmacoresistant epilepsy, developmental delay, neurologic deficits, or cognitive impairment. The diagnostic pathway for MCDs is complex owing to wide variations in presentation and etiology. Although the definitive diagnosis of MCD depends on histopathology, neuroimages have an important role in this process. Furthermore, knowing the disturbance of the molecular pathway involved is important. Increased understanding of the molecular biology and recent advances in genetic testing have caused rapid growth in the knowledge of the genetic causes of MCDs, allowing for information on prognosis, recurrence risk, and prediction of treatment outcomes.

Key words: malformations of cortical development, epilepsy, lissencephaly, polymicrogyria, magnetic resonance imaging

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son alteraciones estructurales que interrumpen el proceso normal de desarrollo cortical. El espectro clínico es amplio y pueden presentarse con epilepsia farmacorresistente, déficits neurológicos y compromiso cognitivo¹. Aunque el diagnóstico definitivo es anatomopatológico, en raras ocasiones es posible. El estudio debería comenzar con la neuroimagen seguido por el análisis genético del fenotipo clínico. Con *softwares* de resonancia (RM) más sofisticados, las probabilidades de identificar la MDC se han incrementado drásticamente².

Este artículo apunta a definir características específicas de las MDC en la RM y genes relacionados con el objetivo de mejorar el proceso diagnóstico.

La primera clasificación de las MDC fue propuesta por Barkovich y col. (1996) y fue modificada debido al surgimiento de estudios que evalúan el rol de la genética y las neuroimágenes en el desarrollo de la corteza normal y patológica. Una de las clasificaciones más usadas (2012) relaciona estadios del desarrollo embriológico de la corteza con el origen de la MDC³. Se establecen 4 grupos:

Grupo 1: Malformaciones derivadas de proliferación neuronal y glial anormal o apoptosis

A: Microcefalia

B: Megalencefalia

C: Displasia cerebral focal tipo II

Grupo 2: Malformaciones resultado de migración neuronal anormal

A: Heterotopías

B: Espectro lisencefalia

C: Heterotopía subcortical y displasia sublobar

D: Corteza en empedrado (*cobblestone*)

Grupo 3: Malformaciones por organización cortical/posmigracional anormal

A: Polimicrogiria

B: Esquizencefalia

C: Displasia cortical focal (I y III)

D: Microcefalia posmigracional

Grupo 4: Malformaciones del desarrollo cortical no clasificables de otra forma

A: Secundarias a errores congénitos del metabolismo

B: Otras malformaciones no clasificables²

Grupo 1: Malformaciones derivadas de proliferación neuronal y glial anormal o apoptosis

Microcefalia con patrón giral simplificado/microlisencefalia

La microcefalia primaria (perímetro cefálico < 3DS) es por reducción en el número de neuronas (neurogénesis). Las secundarias son el resultado de una disrupción posneurogénesis en el periodo antenatal, perinatal o postnatal.

Se han descripto múltiples genes, los más comunes MCPH1, CENPJ, CDK5RAP2, WDR62, NED1, ASPM, TUBA1A, TUBB2B, TUBB3, TUBG1.

RM (patrón giral simplificado): reducción en el número de giros con surcos más superficiales (< 50% de profundidad) pero con corteza de espesor normal. Puede asociarse con retraso de la mielinización y heterotopías, polimicrogiria (PMG) y disgenesia del cuerpo calloso. Cuando se asocia lisencefalia, existe aumento del grosor de la corteza con giros y surcos disminuidos (microlisencefalia)^{2,4}.

Hemimegalencefalia

La hemimegalencefalia (HME) ocurre por agrandamiento hamartomatoso de un hemisferio cerebral o parte de uno. Es causada por un incremento en la proliferación celular o disminución de la apoptosis. Mutaciones en la vía PI3K-AKT-mTOR están implicadas en el crecimiento displásico del cerebro⁵.

Puede ser aislada o asociarse con varios síndromes neurocutáneos como Proteus.

RM: sobrecrecimiento de un hemisferio completa o incompleta. Puede tener corteza normal o displásica con agrandamiento y deformidad del ventrículo ipsilateral. El hemisferio cerebeloso homolateral puede estar agrandado².

Displasia cortical focal

Existe una deslaminación de la corteza con o sin células anormales. Los pacientes con displasia cortical focal (DCF) presentan epilepsia farmacorresistente. La Liga Internacional contra la Epilepsia (2011) la clasificó en 3 subtipos⁶.

La DCF tipo II muestra deslaminación de la corteza con neuronas dismórficas. Se dividen anatomopatológicamente en: sin células balón (IIa) y con células balón (IIb)⁶. En estas DCF existen anomalías en la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria, provocando alto grado de epileptogénesis.

RM: engrosamiento de la corteza, borramiento de la unión gris-blanca, patrón de giros y surcos anormales, señal anormal de la corteza o área subcortical e hiperintensidad en T2/FLAIR en forma de embudo que se orienta radialmente y señala el ventrículo homolateral (signo tras-manto), característico de la tipo IIb. Puede encontrarse inflamación cortical en agudo y atrofia en fase crónica.

Diagnóstico diferencial: tumores corticales de bajo grado asociados con epilepsia. Hallazgos a favor de la DCF son la localización frontal, pre-

dominantemente en sustancia gris con poco o nada de edema/gliosis y sin captación de contraste⁵.

Grupo 2: Malformaciones resultado de migración neuronal anormal

Lisencefalia

Existe engrosamiento cortical con anormalidad en los giros, variando de agiria a paquigiria.

Tradicionalmente, se ha clasificado en tipo 1 y 2, donde el tipo 1 es la lisencefalia (LIS) clásica, y la 2 tipo *cobblestone*. Por fisiopatología diferente la LIS tipo 2 fue excluida de este grupo. La clasificación actual se basa en la gravedad, engrosamiento cortical, el gradiente de alteración giral y la asociación con otras malformaciones².

Clínicamente, existen 2 formas. En la forma completa, los pacientes pueden tener convulsiones y retraso madurativo mientras que en la incompleta aparece hipotonía, convulsiones, microcefalia o dismorfias faciales. Las convulsiones comienzan desde el primer mes en neonatos, como espasmos epilépticos, mioclonías y crisis tónicas. Los genes más estudiados en esta MDC son el *LIS1*, *reelin (RELN)* y el *DCX*⁵.

RM: agiria en la forma completa y en la incompleta frecuentemente agiria en áreas parietooccipitales y paquigiria en la región frontotemporal, aunque el gradiente puede variar. Existe engrosamiento de la corteza con adelgazamiento de la sustancia blanca subcortical. Se observa una banda circunferencial hiperintensa en T2 predominantemente en regiones parietooccipitales. Los hemisferios adquieren una forma en 8 debido a la profundidad de los valles silvianos^{2,5}.

Heterotopía subcortical en banda

Incluida dentro del espectro de la LIS. Forma leve de LIS clásica solo en mujeres (herencia ligada al X). Características: banda lisa de neuronas pobremente organizadas con migración detenida en la sustancia blanca subcortical o profunda debajo de la corteza.

RM: la banda de sustancia gris heterotópica está separada de la corteza y de la pared ventricular por una capa de sustancia blanca, antes conocida como doble corteza^{2,5}.

En base a su localización la banda subcortical puede ser global, anterior o posterior. Las mu-

taciones en el gen *DCX* se identifican en formas anteriores o completas.

Malformación *cobblestone* o empedrado

Por hallazgos anatomopatológicos se demostró migración exagerada de neuronas más allá de los límites de la glía externa en el espacio subaracnoideo.

La corteza tiene apariencia empedrada. En general, forma parte de distrofias musculares congénitas como síndrome de Walker-Warburg (más grave), síndrome músculo-ojo-cerebro (forma intermedia) y la distrofia muscular congénita de Fukuyama (forma leve). Se han descrito asociaciones con mutaciones en genes *LAMB1*, *LAMB2* y *GPR56*⁴.

RM: subsulcación de la superficie cerebral con engrosamiento de la corteza y borramiento de la unión gris-blanca además de múltiples estrías verticales. Dismorfias cerebelosas de grado variable, hipoplasia de tronco y anomalías oculares² (Fig. 1).

Heterotopías

Es la presencia de neuronas normales con localización anormal que va desde la región subependimaria a la corteza cerebral como resultado de una detención en la migración de los neuroblastos. Se presentan con epilepsia farmacorresistente y retraso del desarrollo. En base a su localización y morfología, las heterotopías pueden ser de varios tipos.

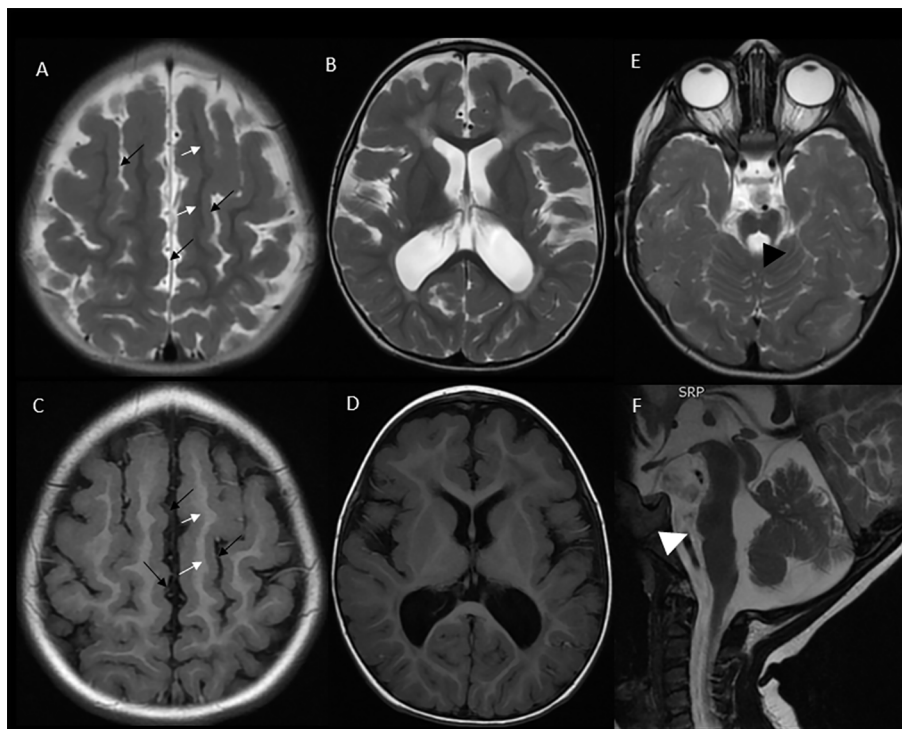
Heterotopía nodular periventricular

Se ubica próxima a la pared del ventrículo y más comúnmente en las astas occipitales y en el triángulo del ventrículo lateral. Se denomina también heterotopía nodular subependimaria. Si bien frecuentemente son bilaterales, existe una predilección por el lado derecho. Se asocian con mutaciones en los genes de la filamina-1 (*FLN-1*) y *ARF-GEF-2*, aunque la mayoría son esporádicos^{4,5}.

RM: nódulos ovoides o redondeados de localización subependimaria isointensos con la sustancia gris en todas las secuencias sin captación de contraste. Pueden estar ubicadas dentro de la pared ventricular o protruir al lumen o extenderse en la sustancia blanca periventricular.

Diagnóstico diferencial: nódulos subependimarios en esclerosis tuberosa, que no son isoin-

Figura 1 | Varón de 3 años con diagnóstico de distrofia muscular congénita (alfa-distroglicanopatía) asociada a mutación en el gen *POMT1*. Resonancia magnética de cerebro, secuencia T2 axial y T1. A-B: Muestra borde externo (flechas negras) e interno (flechas blancas) irregular. C-D: Asociado a ventriculomegalia y leucoencefalopatía. E: Hendidura de tronco (cabeza de flecha negra) F: Hipoplasia protuberancial (cabeza de flecha blanca), compatible con malformación en empedrado o *cobblestone*



tenso con la corteza y pueden tener calcificaciones o captación.

Heterotopía subcortical

Son neuronas dispersas en la sustancia blanca hemisférica. Son subcorticales o periventriculares profundas y muestran conexión con la corteza cerebral superpuesta o la pared ventricular⁷. Pueden ser nodulares, curvilíneas o de tipo mixto. Las heteropatías subcorticales (HS) nodulares se extienden desde el epéndimo a la sustancia blanca sin contigüidad con la corteza.

RM: nódulo isointenso a la sustancia gris que con extensión desde la blanca periventricular a la corteza, con adelgazamiento de la misma y separada por una banda de sustancia blanca. Se ha observado asociaciones con el gen de la filamina^{4,5}.

Las HS curvilíneas son conglomerados de sustancia gris heterogénea curvilínea que se extienden desde la corteza cerebral a la sustancia blanca y simulan una circunvolución.

Las formas mixtas muestran giros en la parte superficial y nódulo en la región periventricular.

Grupo 3: Malformaciones por organización cortical/posmigral anormal

Polimicrogiria

Apariencia de giros pequeños separados por surcos profundos. La (PMG) puede tener múltiples etiologías (infecciones prenatales, isquemia, tóxicos o anomalías cromosómicas). Puede encontrarse en un hemisferio cerebral o en ambos y puede ser simétrica o asimétrica. La región perisilviana es la más frecuente. La vía mTOR y genes de la tubulina se han implicado en su patogénesis⁴.

RM: dos patrones de PMG. El patrón I muestra corteza fina ondulada con grosor cortical normal, más en lactantes y en la región frontal. El patrón II muestra patrón sobreelevado con una

corteza engrosada, de localización más frontal, parietal o perisilviano⁸.

La PMG bilateral perisilviana muestra valles silvianos primitivos, venas de drenaje y opérculos displásicos. La PMG bilateral frontoparietal tiene patrón de gravedad de anterior a posterior (decreciente). El diagnóstico diferencial más importante es con la malformación en empedrado, que característicamente se asocia a distrofia muscular².

Esquizencefalia

Es una hendidura con LCR rodeada por sustancia gris displásica y que va del espacio subaracnoideo a los ventrículos. Es la consecuencia de un insulto que ocurre durante el periodo de organización cortical. Se asocia con ausencia de *septum pellucidum*, displasia septoóptica y PMG.

RM: dos tipos, a labio cerrado y labio abierto. Cuando la sustancia gris que rodea la hendidura no se apoya en la opuesta y se observa LCR es a labio abierto. Los genes *EMEX2* se han implicado en la patogénesis^{2,5}.

Diagnóstico diferencial: quistes porencefálicos cuya pared está rodeada de sustancia blanca.

Displasia cortical focal I y III

Tipo I: se caracteriza por alteraciones de la migración radial de las neuronas (Ia), composición laminar/tangencial de la neocorteza (Ib), con características de ambas (Ic). Estas lesiones son radiológicamente sutiles u ocultas. En el tipo Ia, un hallazgo relativamente específico es la asimetría en la mielinización subcortical⁶.

La DCF tipo III incluye la DCF tipo I en conjunto con otra lesión del mismo lóbulo. Puede clasificarse en IIIa con esclerosis hipocampal, IIIb con tumor, IIIc con malformación vascular o IIId cuando existe lesión de forma temprana. Se han asociado a mutaciones en la vía PI3K-AKT-mTOR^{2,5}.

Grupo 4: Malformaciones del desarrollo cortical no clasificables de otra forma

Disgiria

Es la giración anormal. Es la corteza con espesor variable y un patrón de giros anormal. En la mayoría de los casos, el término disgiria describe una corteza no lisencefálica y no polimicrogírica (espectro de las tubulinopatías)⁹.

En la Tabla 1 se describen las MDC y genes asociados.

Estudios genéticos

-Microarray cromosómico

Primer estudio a solicitar. Las más comunes son las deleciones del 22q11 y 1p36 asociadas con PMG y la deleción del 17p13.3 (incluyendo *LIS1*, *YWHAE* y otros genes) que causan el síndrome de Miller-Dieker y la LIS aislada¹⁰.

-Estudio de gen único

Ha sido reemplazado por paneles de genes. El rédito de búsqueda de gen varía ampliamente dependiendo del tipo de MDC y su extensión. Por ejemplo, para la HSB el rédito del estudio es alto (variantes patogénicas en el *DCX* o *LIS1* en el 79%). Las variantes patogénicas en el *FLNA* asociadas a heterotopía nodular periventricular (HNP) son más frecuentes en mujeres combinadas con hipoplasia cerebelosa y/o megacisterna magna. El rédito va de 80-100% en los casos femeninos familiares y del 9-26% en los esporádicos¹⁰.

Las variantes patogénicas del *ASPM* son la causa genética más común de microcefalia primaria.

-Paneles de genes

Poca evidencia

-Exoma

Se ha descrito un rédito entre el 30 al 48%¹⁰.

Es recomendable realizar el diagnóstico etiológico en cada paciente con una MDC ya que primero, explica la causa de la malformación, finaliza la búsqueda diagnóstica y previene de futuros estudios innecesarios. Segundo, informa sobre pronóstico y el riesgo de recurrencia. Tercero, predice respuesta a los tratamientos (ej. grado de éxito de la cirugía de la epilepsia en relación a la causa genética). Cuarto, orienta al manejo del paciente (por ej. controles cardiovasculares en pacientes con HNP y mutaciones en *FLNA* y *ARFGF2*).

Deberían solicitarse estudios metabólicos en pacientes con microcefalia, PMG o corteza en empedrado. Trastornos peroxisomales, aciduria glutárica, déficit de fumarasa, se asocian con MDC¹⁰.

Repetir las neuroimágenes, especialmente si se realizó antes de que se completara la mielinización o es de baja resolución. Eventualmente, realizar una neuroimagen a los padres.

Tabla 1 | Clasificación de las malformaciones del desarrollo cortical y genes asociados

Malformaciones del desarrollo cortical	Tipo	Genes reconocidos
Grupo 1: Proliferación neuronal y glial anormal o apoptosis	Microcefalia (microlisencefalia)	<i>MPCH: ANKLE2, ASPM, CASC5, CDK5RAP2, CENPJ, CIT, COB2, CEP135, CEP152, CDK6, CENPE, KIF14, LIS1, MAP11, MCPH1, MFSD2A, NCAPD2, NCAPD3, NCAPH, NDE1, NUP37, PHC1, TUBA1A, TUBB2B, TUBB3, TUBG1, RTTN, SASS6, STIL, WDFY3, WDR62 y ZNF335</i> Asociados a enanismo: <i>ATR, CDC45L, CDC6, CDT1, CENPJ, CEP152, CEP63, DNA2, DONSON, GMNN, MCM5, NIN, NSM-CE2PCNT, ORC1, ORC4, ORC6, RBBP8, RNU4ATAC y TRAIP</i>
	Espectro megalencefalia y sobrecrecimiento cerebral	<i>PI3KCA, AKT3, CCND2, PIK3R2, AKT1, PTEN, MTOR, RHEB, STRADA, TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRLE, NPRL2, NF1, RIN2, PTCH1, KIF7, GLI3, NSD1, EZH2 y GPC3</i>
	DCF tipo IIa, DCF tipo IIb/tuber cortical (células balón)	<i>AKT3, DEPDC5, MTOR, NPRL2, NPRL3, PI3KCA, RHEB, TSC1 y TSC2</i>
Grupo 2: Migración neuronal anormal	Lisencefalia, agiria-paquigiria. Heterotopía subcortical en banda	<i>ACTB, ACTG1, APC2, ARX, CRADD, CTNNA2, DCX, CDK5, DYNC1H1, KIF2A, KIF5C, LIS1, LIŠ1-YWHAE, NDE1, MAST1, MACF1, RELN, TUBA1A, TUBA8, TUBB2A, TUBB2B, TUBB3, TUBB, TUBG1, TUBGOC2 y VLDRL</i>
	Heterotopia subcortical/heterotopía nodular periventricular	<i>AKT3, APC2, ARGEF2, C6orf70, CENPJ, COL12A1, CRB2, DCHS1, EML1, FAT4, FLNA, GPSM2, KATNB1, INTS8, MAP1B, MCPH1, MOB2, NEDD4L, OFD1, PLE-KHG6, RAI1 y TUBB</i>
	Corteza en empedrado	Distroglíconopatías: <i>B3GALNT2, B4GAT1, B3GNT2, DAG1, DOLK, DPM1, DPM2, DPM3, FKTN.FKRP, GMPPB, ISPD, LARGE, POMGNT1, POMGNT2/GTDC2, POMK/GTDC2, POMK/SGK196, POMT1, POMT2 y TMEM5/RXYLT1</i> <i>COL3A1, GPR56, LAMA2, LAMB1, LAMB2, GPR56 LAMC3 y TMTC3</i>
Grupo 3: Organización cortical anormal/posmigracional anorma	Polimicrogria	<i>AHI1, AKT3, ATP1A2, ARX, BICD2, COL4A1, COL4A2, COL18A1, DYNC1H1, EML1, EOMES, EZH2, FIG4, GRIN1, KDM6A, KBP, KIF5C, MAP1B, MLL2, NDE1, NEDD4L, NSDHL, OCLN1, OFD1, PIK3CA, PIK3R2, PIK4A, RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB18, RTTN, SNAP29, SPSM2, TMX2, TUBA8, TUBB2B, TUBB3, TUBB, WDR62, mTOR, Tubulinopatías</i>
	Esquizencefalia DCF tipo I y II	<i>COL4A1, COL4A2, EMEX2 Tubulinopatías</i> <i>SLC35A2 (somáticas)</i>
Grupo 4: Malformaciones del desarrollo cortical no clasificables de otra forma	Disgria	<i>ACTA2, FGFR3, FGFR2 y tubulinas (TUBB2B y TUBB3)</i>

DCF: *displasia cortical focal*

Conclusiones

El diagnóstico de las MDC es complejo debido a la amplia variedad en su forma de presentación y la etiología. Las neuroimágenes cumplen un rol fundamental en la caracterización de la MDC y conocer el mecanismo molecular comprometido en la fisiopatogenia, es de gran valor. El creciente

desarrollo de la biología molecular y de los estudios genéticos han mejorado el conocimiento de las causas genéticas de las MDC. Esto permitirá mejorar el pronóstico, consejo genético y probablemente las opciones terapéuticas.

Conflicto de intereses: Ninguno a declarar

Bibliografía

1. Chang BS, Walsh CA. Mapping form and function in the human brain: the emerging field of functional neuroimaging in cortical malformations. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 618-25.
2. Khandelwal A, Aggarwal A, Sharma A, Malik A, Bose A. Magnetic resonance imaging of malformations of cortical development: a comprehensive review. *World Neurosurg* 2022; 159: 70-9.
3. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012; 135: 1348-69.
4. Desikan RS, Barkovich AJ. Malformations of cortical development. *Ann Neurol* 2016; 80: 797-810.
5. Buompadre MC. Epilepsias en las malformaciones del desarrollo cortical. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 Supl 3: 37-41.
6. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et. al. The clinico-pathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011; 52: 158-74.
7. Barkovich AJ, Raybaud CA. Neuroimaging in disorders of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am* 2004; 14: 231-54.
8. Takanashi J, Barkovich AJ. The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 788-93.
9. Mutch CA, Poduri A, Sahin M, Barry B, Walsh CA, Barkovich AJ. Disorders of microtubule function in neurons: imaging correlates. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37: 528-35.
10. Oegema R, Barakat TS, Wilke M, et al. International consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 618-35.