

PATOLOGIA DE LAS MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO

Fabiana Lubieniecki¹, Silvana Sandrone¹, Marcelo Bartuluchi², Hugo Pomata², Ana L. Taratuto¹

¹Servicio de Patología y ²Neurocirugía. Hospital de Pediatría J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) comprenden un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por una desorganización de la arquitectura normal de la corteza cerebral, que incluye desde cambios microscópicos sutiles a extensas lesiones que pueden comprometer un hemisferio entero o conformar síndromes genéticos definidos. Múltiples esquemas de clasificación han sido propuestos para catalogar pacientes con malformaciones del desarrollo en subgrupos, basados en criterios de imágenes y hallazgos patológicos. Sin embargo aun hoy, la bibliografía es muy confusa en cuanto a su nomenclatura y/o a los criterios utilizados para evaluar la reproducibilidad. En algunos casos puede ser difícil distinguir estas lesiones de un tumor (ganglioglioma o Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico) por la posible coexistencia de ambas lesiones y la representatividad de las muestras. La utilización del tejido humano de las resecciones quirúrgicas provee una fundamental herramienta tanto para esclarecer la patogénesis como para futuras investigaciones. Nuestra experiencia en patología de la epilepsia relacionada con malformaciones del desarrollo a lo largo de 20 años en un hospital público pediátrico incluye patología del lóbulo temporal y extratemporal, con lesiones puras malformativas, patología dual y otras asociaciones.

Palabras clave: malformaciones del desarrollo cortical (MDC), displasia cortical focal (DCF), alteraciones de la migración neuronal.

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC), comprenden un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por una desorganización de la arquitectura normal de la corteza cerebral y clásicamente se evidencian por epilepsia de difícil control y variable retraso en la adquisición de pautas madurativas, retraso intelectual y déficit neurológico. A diferencia de otras lesiones del SNC que causan epilepsia, las MDC tienden a manifestarse más precozmente, tener un pronóstico menos favorable y tendencia a afectar zonas extratemporales. La bibliografía es muy confusa en cuanto a su nomenclatura, referida también como displasia cortical o alteraciones de la migración neuronal e incluye, desde lesiones microscópicas muy sutiles a extensas lesiones que pueden comprometer un hemisferio entero o conformar síndromes genéticos definidos^{1,2}. Existe así, un amplio espectro de cambios estructurales, que pueden resultar de alteraciones en la proliferación, migración, diferenciación y apoptosis de neuronas y sus precursores durante el desarrollo cortical³. Múltiples asociaciones etiológicas han sido sugeridas: genéticas, vasculares, tóxicas, etc.⁴.

En los últimos años se ha progresado en el conocimiento de genes y bases moleculares del desarrollo cortical, identificándose un gran número de defectos genéticos responsables de múltiples síndromes⁵. La naturaleza de la mutación genética y el tiempo, tipo y severidad del insulto pueden determinar las características, extensión y grado de la MDC. El impacto del

producto de un gen anormal en diferentes estadios del desarrollo cerebral influiría en la expresión de los hallazgos patológicos de estas lesiones.

Múltiples esquemas de clasificación han sido propuestos para catalogar pacientes con malformaciones del desarrollo en subgrupos basados en criterios de imágenes y hallazgos patológicos⁵⁻¹⁰.

Taylor y colaboradores en 1971¹¹, delinearon el término displasia cortical focal en base al estudio de 10 especímenes de lobectomía en pacientes adultos con epilepsia intratable, con variable expresión macroscópica (normal, corteza "lisa" sin surcos, engrosamiento del giro o falta de delimitación entre sustancia gris y blanca) (Fig. 1).

Histológicamente, los hallazgos predominantes son alteraciones tanto en la arquitectura como en la composición celular de la corteza, con pérdida de la laminación, de aspecto anárquico e hipercelular con neuronas grandes o de aspecto dismórfico, en cualquier capa de la corteza excepto en la I (Fig. 2). Las neuronas pueden presentar pérdida de polaridad y anomalías en el citoesqueleto, arborización dendrítica aberrante y grá-

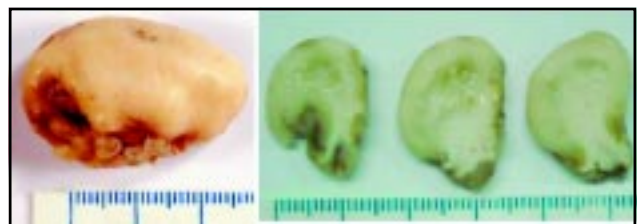


Fig. 1. Nótese el aspecto pseudocavitado de la sustancia blanca que corresponde a falta de mielina (aspecto pseudoquistico en las neuroimágenes).

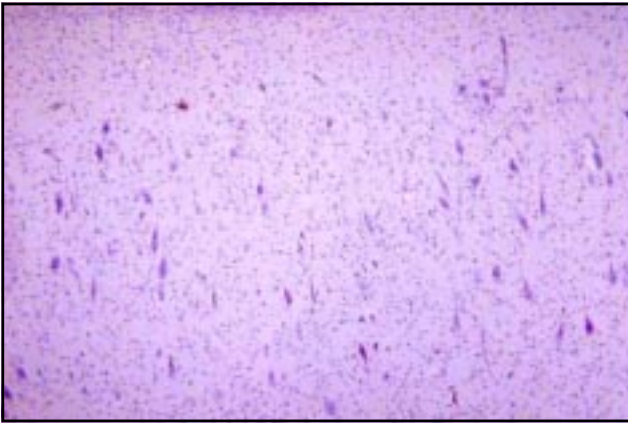


Fig. 2. DCF: alteración de la laminación con neuronas gigantes, displásicas y aislada ballon.

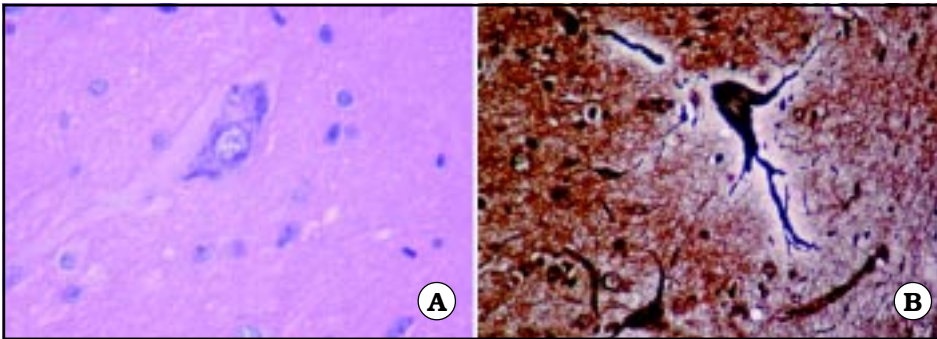


Fig. 3. DCF: neuronas displásicas con anomalías del citoesqueleto y de la sustancia de Nissl. A. H-E. B. Bielschowsky.

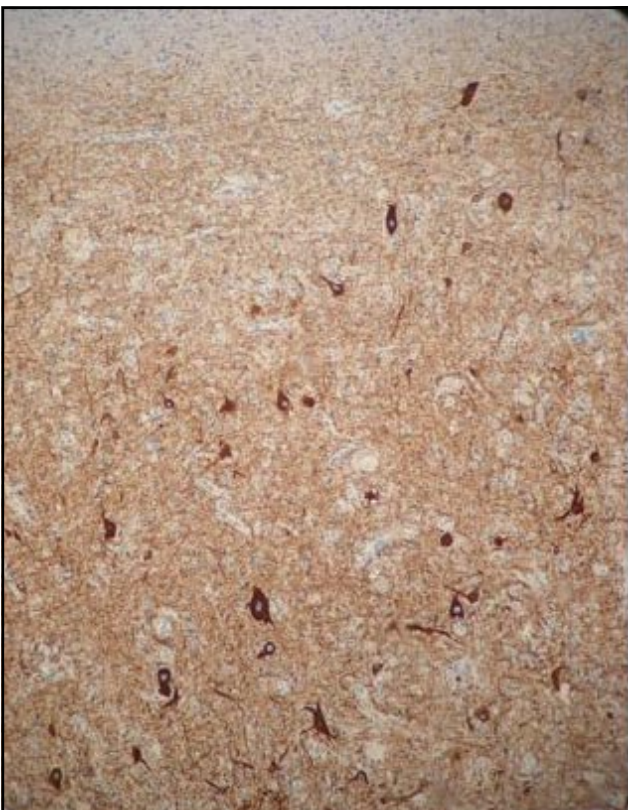


Fig. 4. Inmunomarcación con NF fosforilado.

nulos de Nissl irregulares (Fig. 3). Estas neuronas citomegálicas y displásicas pueden evidenciarse con anormal inmunorreactividad del soma neuronal con anticuerpo para neurofilamento fosforilado¹² (Fig. 4). En una gran proporción de los casos se acompaña de células grandes balonzadas con citoplasma amplio eosinófilo, con escasos procesos, similares a las observadas en los túberes corticales de pacientes con Esclerosis Tuberosa, con diferenciación glial, neuronal o ambas, generalmente con coexpresión para vimentina y nestina¹³ e inmunorreactividad para el marcador de citoesqueleto tau¹⁴ (Fig. 5). La positividad del CD34 es de utilidad para diferenciarlas de astrocitos reactivos. Además, puede reconocerse células con un fenotipo intermedio o indiferenciado. La hiperplasia astrocítica es variable, así como neuronofagia focal sugestiva de muerte neuronal. Se ha descrito hipomielinización de la

sustancia blanca subyacente, con acúmulo de células balonzadas radialmente orientadas¹³. En algunos casos puede ser difícil distinguir estas lesiones de un ganglioglioma, particularmente en la periferia, si el componente astrocítico es marcado. Además, áreas de displasia cortical focal pueden coexistir con un tumor neuroepitelial disembrionárico (DNT) y gangliogliomas (Fig. 6). A los hallazgos descritos pueden sumarse heterotopía glioneuronal marginal en el espacio subaracnoideo, persistencia de neuronas en capa 1 de la corteza, incremento de neuronas en sustancia blanca subcortical y heterotopía neuronal nodular en sustancia blanca subcortical profunda⁶.

Se ha sugerido un rol del gen *TSC1*, en el desarrollo de la displasia cortical focal con células balonzadas con relación patogénica entre esta forma de displasia y el complejo de esclerosis tuberosa (TSC)¹⁵. Es aun controvertido si estas dos lesiones son entidades diferentes o si la displasia cortical focal con células balonzadas (DCF-BC), representa una forma frustrada de esclerosis tuberosa. Hallazgos morfológicos, clínicos, de imágenes y moleculares presentan similitud entre ambas¹³⁻¹⁵. El TSC es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por túberes corticales cerebrales que corresponden a áreas focales de displasia cortical asociados a epilepsia, considerada como una alteración de la proliferación neuronal¹². Estos túberes corresponden a lesiones hiperdensas, de consistencia aumentada, caracterizadas por marcada desorganización afectando todo el espesor de la corteza, con abundantes células balonzadas, neu-

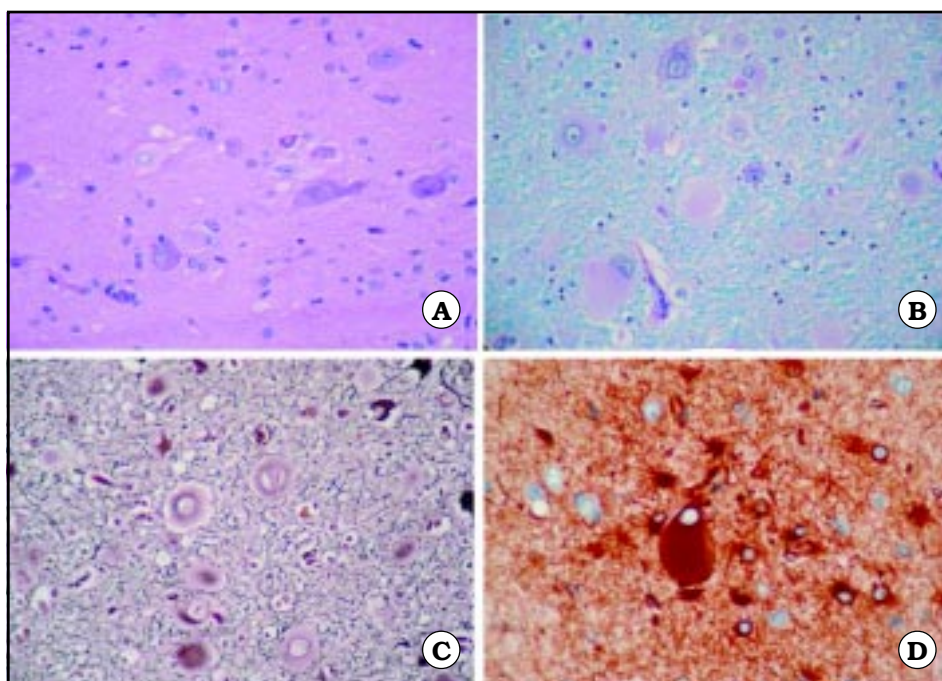


Fig. 5. DCF con células balloon. A. H-E. B. Luxol-F-B-PAS. C. Bielschowsky. D. Vimentina.

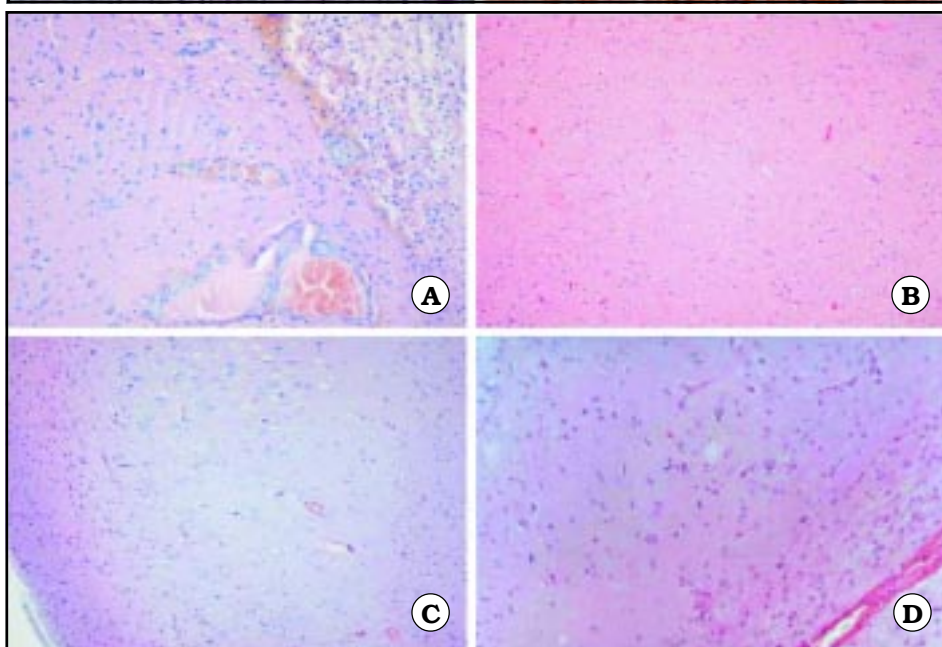


Fig. 6. Ganglioma, alteración cortical, EMT. A. Tumor infiltrado leptomeninges. B. Corteza desorganizada y despoblada. C. EMT. D. Corteza desorganizada.

ronas gigantes y displásicas, e hiperplasia astro y microglial, indistinguible de las DCF-BC. Resulta de la mutación de uno de 2 genes no homólogos *TSC1* y *TSC2*, considerados genes de supresión de tumores. El gen *TSC1*, localizado en el cromosoma 9q34 codifica a una proteína denominada **hamartina**, sin homología conocida en genes de vertebrados. El gen *TSC2*, en el cromosoma 16p13.3 codifica a la **tuberina** de 200kD, expresada en forma abundante y difusa en líneas de cultivo, en el SNC. Ambas proteínas pueden estar sobreexpresadas en neuronas dismórficas, tanto en túberes corticales en TSC, como en displasias corticales esporádicas. La pérdida de función de hamartina o tuberina como resultado de mutaciones en el *TSC1* o *TSC2* llevarían a un incre-

mento de la proliferación de precursores neurales y astrocíticos, a una incompleta diferenciación celular y a un aumento del tamaño celular característico de las neuronas displásicas y gigantes observadas en los túberes corticales. A su vez, la pérdida de la función de ambas proteínas puede, independientemente alterar la migración neuronal. Se han reportado anomalías de la glia radiada en relación con la patogénesis de las lesiones cerebrales en estos pacientes. Evidencias recientes relacionan la patogénesis de las malformaciones del desarrollo con alteraciones en la señalización celular a través de la vía mTOR ("mammalian target of rapamycin") exhibiendo una hiperactividad de la señal, involucrada en mecanismos de crecimiento y proliferación celular así

como en la regulación de la expresión de proteínas relevantes para la migración neural y el crecimiento dendrítico. Varios modelos animales sustentan a esta cascada y la regulación a través de la vía TSC1-TSC-2 como pivot para el estudio de la patogénesis de las DCF asociadas a epilepsia. La modulación del mTor se lleva a cabo a través de diferentes rutas (incluyendo IGF-1, PI3kinasa y Akt entre otros), cuyo efecto bioquímico se demuestra morfológicamente con el fenotipo patológico de las células del tuber, con cuerpos celulares gigantes e incremento de astrocitos. Actualmente se ha sugerido que los túberes, la DCF tipo II y la HMG esporádica podrían ser parte de un espectro de enfermedades relacionadas a la señalización por mTOR, denominadas "TORopatías", con la tríada de dislaminaación cortical, citomegalia y convulsiones^{16,17}.

Jay y Becker¹⁸ observaron alteraciones, que denominaron de la migración neuronal, en 1/3 de 52 lobectomías y resecciones neocorticales temporales en pacientes pediátricos con un amplio espectro de anomalías (Cuadro 1).

La clasificación de Barcovich de las malformaciones del desarrollo cortical¹⁹ basada en conocimientos embriológicos, genéticos, de imágenes y de patología, ha sido universalmente aceptada y las divide en 3 grandes grupos (Cuadro 2).

Basados en esta clasificación, un estudio en 76 pacientes con MDC señaló que la displasia cortical focal (grupo 1, 21 casos) está asociada con epilepsia más severa y frecuente, así como menor asociación con eventos prenatales o genéticos. El grupo 2, que incluye heterotopías y agiria/paquigiria, en 19 pacientes presentó mayor predisposición genética, y los 36 pacientes del grupo 3 con polimicrogria y esquicencefalia, presentaron menos epilepsia, pero mayor asociación genética y eventos prenatales²⁰.

La clasificación de Palmi et al⁹ publicada en el 2004 y ampliamente difundida recomienda el término

de "malformaciones debido a un desarrollo cortical anormal", sugiriendo que la denominación "displasias corticales" sólo debe referirse a un tipo haciendo hincapié en establecer los diferentes tipos de células anormales en MDC, eliminar el término "microdisgenesias" y reemplazarlo por "Leves Alteraciones del Desarrollo Cortical" (incluyendo: desorganización laminar cortical, neuronas en capa molecular, capa granular subpial persistente, heterotopia glioneuronal marginal, mínimos agregados de neuronas heterotópicas en sustancia blanca subcortical) y redefiniendo el concepto de "Displasias Corticales Focales".

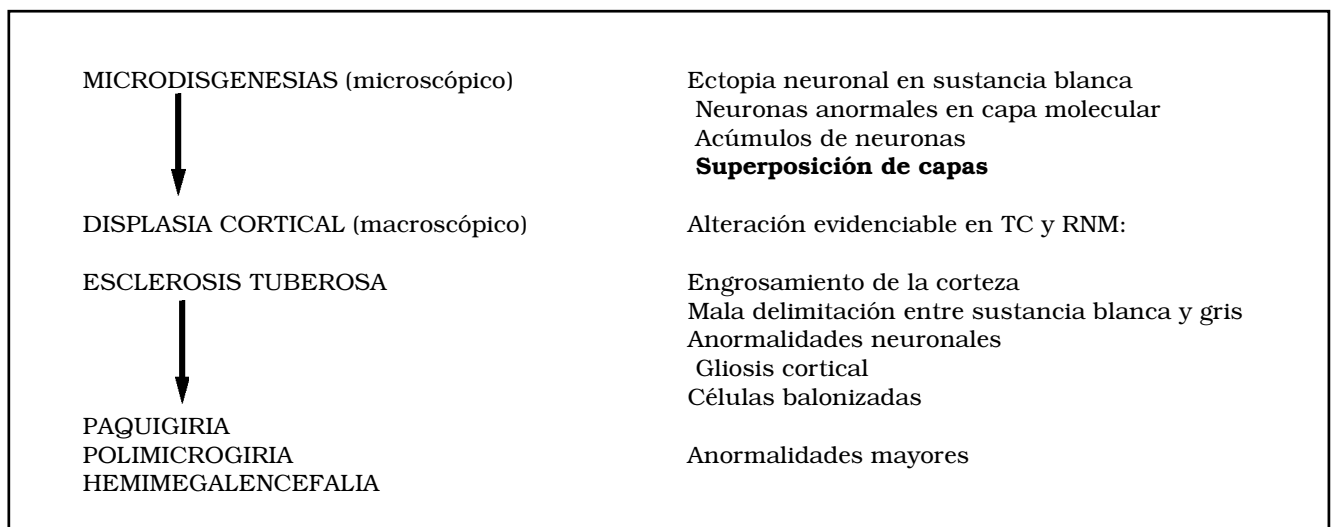
Las anomalías celulares para definir displasia cortical focal incluyen:

Neuronas dismórficas: con forma anormal, polaridad alterada, citoarquitectura anormal y citoesqueleto anormal.

Células balonizadas (neuronales o gliales): células

- Proliferación neuronal y glial anormal (frecuente y severa)
 - Displasia cortical focal
 - Hemimegalencefalia (HMG)
 - Tumores "displásicos" (DNT)
 - Esclerosis tuberosa
- Migración neuronal anormal
 - Banda periventricular heterotópica
 - Paquigiria/Agiria
 - Heterotopias (focal/subcortical laminar)
- Organización cortical anormal
 - Polimicrogria (PMG)
 - Esquicencefalia
 - Síndrome perisilviano bilateral congénito

Cuadro 2. Clasificación de Barcovich¹⁹ de las malformaciones del desarrollo cortical.



Cuadri 1. Anormalidades observadas por Jay y Becker¹⁸ en pacientes pediátricos

con citoplasma eosinófilo amplio, núcleo excéntrico (pueden ser bi o multinucleadas).

Neuronas gigantes: presentan incremento del tamaño, con núcleo central y conservación de la morfología piramidal.

Neuronas inmaduras: pueden identificarse en nódulos heterotópicos; son ovoides o redondas, con núcleos grandes y delgado borde citoplasmático. No impresionan dismórficas ni gigantes y pueden verse en asociación con ellas.

□

Se estableció como consenso⁹ que las lesiones clasificadas como displasias corticales focales deben incluir una o más de las siguientes alteraciones: dislaminaación y otra anomalía leve (anomalía estructural), neuronas "inmaduras", neuronas gigantes, neuronas dismórficas y células balonizadas. Combinando estos hallazgos, se establecieron diversos patrones en gradiente creciente de severidad:

- **Anormalidades arquitecturales aisladas (dislaminaación):** corresponde a las lesiones más leves dentro del espectro de las MDC e incluyen lesiones intracorticales de dislaminaación y desorganización columnar. Se ha descrito en esta categoría las *anormalidades del plegamiento del giro dentado del hipocampo*.

- **Anormalidades arquitecturales asociadas a neuronas gigantes:** definida por la presencia de neuronas gigantes, sin neuronas dismórficas ni células tipo balloon.

- **Anormalidades arquitecturales asociadas con neuronas dismórficas:** estas células definen este patrón, independientemente de la presencia de neuronas gigantes o inmaduras.

- **Anormalidades arquitecturales asociadas a neuronas dismórficas y células balonizadas:** conjuga la presencia de células balonizadas entremezcladas con neuronas dismórficas en un patrón de desorganización arquitectural y corresponde al extremo más severo de DCF. La clasificación así establecida se resume en el Cuadro 3.

<p>Leves malformaciones del desarrollo cortical</p> <p>Tipo I: con neuronas ectópicas en o cercanas a la capa I</p> <p>Tipo II: heterotopia neuronal microscópica fuera de la capa I</p> <p>□</p> <p>Displasia cortical focal</p> <p>Tipo I: Sin células dismórficas o balloon</p> <p>IA. Alteración arquitectural</p> <p>IB. Alteración arquitectural + neuronas gigantes o inmaduras</p> <p>□</p> <p>Tipo II: Neuronas dismórficas con o sin balloon</p> <p>IIA. Alteración Arquitectural+células dismórficas</p> <p>IIB. Alteración Arquitectural+células balloon</p>
--

Cuadro 3. Displasias corticales focales

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) leves son alteraciones no detectables en IRM convencional. Su rol como causa de epilepsia es controvertido, generalmente el diagnóstico es retrospectivo y su rol ha tomado interés en pacientes no epilépticos con esquizofrenia y autismo por la posible asociación en estos pacientes de malformaciones límbicas mesiales, con heterotopia microscópica en el dentado o giro parahipocampal.

Con respecto a la DCF, las tipo IA pueden tener epilepsias muy severas y estar adyacentes a lesiones visibles en la RM. En las lesiones tipo II, la RNM puede ser normal o evidenciar variable engrosamiento cortical, borramiento de la diferenciación entre sustancia gris y blanca, incremento de la señal en T2, densidad protónica o secuencia de IR, o hallazgos de displasia del trasmanto, con señal aumentada desde la superficie al ventrículo. Las tipo IIB (con células balloon), tienen aumento de la señal en la IRM (FLAIR brillante) y están vinculadas a zonas no funcionantes. Así, las displasias en áreas elocuentes con funciones motoras y del lenguaje, tendrían actividad epileptógena en zonas displásicas sin células balloon, ni anomalías en el FLAIR²¹. Estudios recientes demuestran, que las células balloon tendrían un efecto protector contra la epileptogenicidad, en relación con falta de conexiones neuronales, falta de diferenciación para receptores y aumento de quelación del glutamato, pudiendo corresponder a células no diferenciadas, gliales o neuronales, que han frenado su diferenciación en la semana 24-25 de la gestación. Rosenow demostró una correlación positiva entre frecuencia de crisis, número de espigas en la electrocorticografía y la presencia de células balloon en 17 pacientes con displasia cortical focal²². Así, Najm (2000) plantea que las áreas más alteradas en RM pueden corresponder a las zonas con células balloon, pero no al área epileptógena, y si la zona menos patológica en la IRM. Esto plantea un nuevo desafío para el estudio y el tratamiento de pacientes epilépticos con RM normal, así como el rol de esas áreas en pacientes operados que presentan falta de respuesta a la terapéutica quirúrgica.

Las anomalías electroencefalográficas que se originan en el tejido displásico en sí mismo, pueden ser distinguidas de anomalías por tumores gliales. Su reconocimiento tiene una significación práctica considerable. Palmieri reportó que no solo la resección de la lesión visible es necesaria para obtener buenos resultados, sino la resección adicional del área que genera descargas epileptiformes²³. La presencia de células balloon en capas profundas de corteza y sustancia blanca explicaría la hiperintensidad y la falta de límites en la unión entre sustancia gris y blanca en la IRM. Existirían evidencias que sugieren que las lesiones clasificadas como Tipo IIA corresponden a la zona del comienzo ictal y retienen las funciones motoras, a diferencia del tipo IIB conteniendo células balloon, las cuales son funcionalmente silentes y no asociadas con el comienzo de las convulsiones²⁴. En un estudio que correlaciona los hallazgos neuroradiológicos en displa-

sia cortical focal con los cambios morfológicos, se observó que el anormal aumento de la señal en la sustancia gris, se acompañó de variable dislaminaación y presencia de neuronas anormales. Los cambios subcorticales son prominentes e importantes en la detección de pequeñas displasias focales: se observa hipointensidad en T1 e hiperintensidad en T2 por debajo de la corteza displásica reflejando áreas de pérdida de mielina, con pseudocavitación o cambios necróticos (Fig. 1).

Aún no se ha establecido si estos cambios subcorticales ocurren en forma primaria o secundaria a las crisis repetidas. Sin embargo, concluyen que los hallazgos neuroradiológicos no son estables, y se ven modificados con el desarrollo en los niños, por el curso clínico y la frecuencia de las crisis²⁵.

Recientemente se ha propuesto una clasificación en tres categorías basadas en características morfológicas que definen grupos clínicos homogéneos: Grupo 1 (n:31): Displasia arquitectural, Grupo 2 (n:6): Displasia citoarquitectural, Grupo 3 (n:15): Displasia cortical tipo Taylor. En éste último grupo la zona epileptogénica fue principalmente extratemporal con un 75% de pacientes libres de convulsiones (Engel Ia), comparado al 50% y 43% del Grupo 2 y 1 respectivamente²⁶.

Respecto a las características clínicas de los pacientes quirúrgicos con epilepsia fármacorresistente, la displasia cortical representa aproximadamente el 15%, con diferencia entre la población pediátrica y adulta. En la población joven es la causa más común, la epilepsia comienza precozmente y es generalmente severa tipo II. Los pacientes con lesiones leves tipo I corresponden más frecuentemente a epilepsia del lóbulo temporal, a menudo asociado a patología hipocámpal, a diferencia de los pacientes con DCF tipo II, con patología hemisférica lobar o multilobar de localización extratemporal, especialmente frontal, con menor afectación hipocámpal. Este aspecto es importante en la evaluación del grado de resección y la evolución.

La correlación entre pronóstico y subtipo histológico de las malformaciones del desarrollo cortical es controvertido. Algunos estudios han reportado que el grado de recurrencia de la epilepsia es mayor en la DCF tipo I que en la II^{7,26} en tanto que otros han reportado lo contrario²⁷.

Sin embargo la interpretación de estos resultados debe considerar un reciente estudio que evalúa el grado de reproducibilidad inter e intraobservador, siendo la concordancia mayor en la forma severa (mayor al 75%), con mayor dificultad tanto en la tipo I como en la leve MDC, la cual plantea dificultad para su diferenciación con gliosis y o tejido normal²⁸. La comparación de las series y sus resultados además se ve agravada por la falta de criterios unificados que incluyan diferentes coloraciones e inmunomarcaciones para determinar la población neuronal.

Malformaciones del desarrollo corticales hemisféricas

El término se refiere a malformaciones congénitas que en forma predominante o exclusiva afectan un hemisferio cerebral en forma completa o casi total. Generalmente se presentan en forma muy temprana

con epilepsia intratable, retraso cognitivo y hemiparesia contralateral. El hemisferio contralateral se halla preservado o solo levemente alterado. El prototipo es la hemimegalencefalia y se diferencia de otras malformaciones hemisféricas generalizadas, habitualmente bilaterales y simétricas (ej: lisencefalia) desde el punto de vista clínico, genético y de tratamiento²⁹.

Hemimegalencefalia (HMG) es una rara anomalía congénita esporádica, que cursa con epilepsia refractaria desde edades tempranas, caracterizado por agrandamiento de todo o una parte de un hemisferio cerebral, con alteraciones de la giración y engrosamiento del manto cortical, a menudo con aspecto paquígírico de lisencefalia o polimicrogria. Incluye alteraciones neuronales, de la migración u organización neuronal. Puede ser el resultado de múltiples causas y presentarse en forma aislada o con hemihipertrofia facial o de extremidades, en el síndrome del nevo epidérmico, en la hipomelanosis de Ito y en neurofibromatosis tipo I. Se han propuesto diversas teorías patogénicas. Las primeras consideran un disturbio primario de la migración neuronal, temporalmente relacionado a las semanas 12 a 20 de gestación. Otros estudios postulan una alteración de la proliferación neuronal. El tiempo de ocurrencia se estima en la semana 3 a 4 de gestación, basada en la teoría de que la hemimegalencefalia es una enfermedad del desarrollo genéticamente programada relacionada al linaje celular y el establecimiento de la simetría.

Los hallazgos más característicos consisten en pérdida de límite entre sustancia blanca y gris, incremento del espesor cortical, falta de laminación, heterotopía neuronal y neuronas gigantes, con un expandido y ramificado árbol dendrítico con sustancia de Nissl concentrada alrededor del borde externo del citoplasma. Pueden contener acúmulo de material neurofilamentoso semejante a "tangles neurofibrilares" y ha sido sugerido que estas neuronas gigantes presentan características de inmadurez. Pueden observarse además, células balonizadas similares a las de la displasia cortical focal o a las de los tuberos de pacientes con esclerosis tuberosa, con menor tendencia a localizarse a nivel subpial o alrededor de vasos que en esta última. En un estudio comparativo del fenotipo de células balonizadas en hemimegalencefalia y en esclerosis tuberosa, se observó que en la primera son negativas para el producto del gen TSC2 tuberina, para vimentina y GFAP, mientras que en la ET son positivas, aunque variable con GFAP.

Otras malformaciones del desarrollo cortical hemisféricas incluyen un hemisferio anormal que puede no estar agrandado o aun atrófico y la afectación hemisférica respetando regiones anteriores o posteriores referidas como multilobares. Los hallazgos en IRM del área displásica son similares a la HMG. Según algunos autores, el diagnóstico diferencial entre HMG y MDC multilobar es importante desde el punto de vista de estrategia quirúrgica y pronóstico²⁹.

Polimicrogria se refiere a un patrón cortical anormal en asociación con varias enfermedades del desarrollo cerebral constitucional o adquirido. Se caracte-

riza por un excesivo plegamiento de todas las capas de la corteza y fusión de la capa molecular. La leptomeninges suprayacente puede estar anormalmente vascularizada. Macroscópicamente puede mostrar un patrón de numerosas circunvoluciones pequeñas, anormalmente orientadas o aspecto paquígírico con circunvoluciones escasas, ensanchadas e irregulares. Así, la histología puede evidenciar dos formas de polimicrogiria: de cuatro capas o la no laminar. La primera, descrita originalmente como microgiria, presenta la primera capa molecular acelular que se invagina y se fusiona produciendo microsurcos, y dos capas neuronales por debajo, separadas por una capa intermedia con escasas células y fibras. Generalmente producen anomalías corticales focales o puede ser difusa en asociación con otras alteraciones como heterotopias o porencefalia/hidranencefalia.

La forma no laminar presenta fusión de la capa molecular confirmando un aspecto festoneado irregular. Puede observarse en los bordes de hendiduras de esquizencefalia, ser focal, multilobar o difusa. Existen casos familiares con herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X. Puede asociarse a insultos exógenos tempranos como infección por CMV materna o Enfermedad de Zellweger.

En el mismo cerebro pueden observarse PMG y macrogiria.

PATOLOGÍA DEL HIPOCAMPO

La epilepsia temporal es la de mayor incidencia en el adulto, constituyendo la esclerosis hipocampal, el principal sustrato anatómico. En el 75% de los casos existe una historia de crisis febriles en la niñez o adolescencia o una historia de convulsión prolongada antes de los 3 años.

Las neuroimágenes reflejan con fidelidad las modificaciones a niveles macroscópicos, caracterizadas en piezas quirúrgicas por reducción de tamaño de la formación hipocampal, así como aumento de su consistencia, secundarias a depoblación neuronal y gliosis. La nomenclatura puede ser confusa.

La esclerosis hipocampal consiste clásicamente en depoblación neuronal en el asta de Ammón, en el sector CA1, la que se asocia a hiperplasia astrogliar o gliosis difusa. Se puede reconocer afectación de CA3, CA4 y con menor frecuencia del giro dentado y subículo. Si bien CA2 está considerado como sector resistente, en

nuestra experiencia hemos observado compromiso variable (Figs. 6 y 7). Las neuronas piramidales remanentes pueden presentar cambios estructurales como: alteraciones en la sustancia de Nissl, pérdida de polaridad y disposición anormal de las dendritas. Las alteraciones estructurales son más evidentes con técnicas especiales e inmunomarcaciones.

La esclerosis hipocampal puede ser segmentaria y por lo tanto, es fundamental procesar por completo la muestra quirúrgica. *En lo posible, el neurocirujano debe obtener el hipocampo indemne, conservando el sector de Sommer.* El neuropatólogo debe realizar cortes transversales seriados de 3 a 4 mm de espesor cada uno; con esta técnica, nosotros hemos aumentado la sensibilidad diagnóstica histopatológica, para la esclerosis hipocampal casi en un 100%.

Además de la forma típica o clásica, se han descrito subtipos según la distribución de las lesiones en el hipocampo³⁰: a) Difusa unilateral: 40-60% de epilepsia del lóbulo temporal (ELT), edad media de comienzo 10 años; b) Focal anterior (atrofia de la cabeza): 5% de ELT, de comienzo más tardío; c) Bilateral: 10% en adultos y 30% en niños, vinculada a meningoencefalitis, encefalopatía tóxica y asociación con malformaciones congénitas cerebrales; d) De la Folia terminal (End folium) (CA4). El pronóstico de los pacientes con la forma clásica es excelente luego de la cirugía, mientras que no es tan favorable para el resto.

Se ha propuesto un esquema de clasificación para estratificar los pacientes con EMT desde el punto de vista clínico y de evolución postquirúrgica³¹. Estudios neuropatológicos modernos se enfocan actualmente en aspectos de injuria neuronal, pérdida de grupos neuronales específicos y reorganización celular para señalar mecanismos de epileptogénesis, con énfasis en la causa y la consecuencia del daño del hipocampo³².

La experiencia demuestra que existen diversas causas de esclerosis hipocampal en distintos grupos etáreos de pacientes con epilepsia. Los aspectos neuropatológicos de la epilepsia mesial en la infancia, pueden contribuir al esclarecimiento de esta controversia. La incidencia de la ETM en pediatría no está aún bien establecida y se halla escasamente representada en series quirúrgicas¹⁹. Se ha reportado una mayor frecuencia de patología extra-hipocampal asociada, de alrededor del 79% en comparación con los adultos, en los que la frecuencia

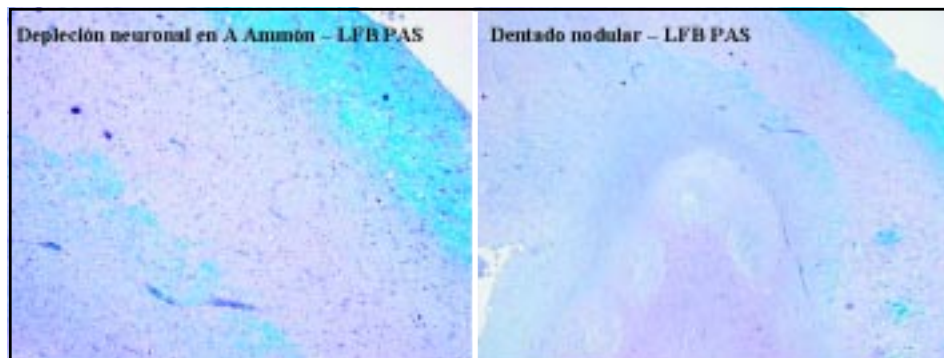


Fig 7. EMT, alteración del dentado. A. Depleción neuronal en el asta de Ammón - LFBPAS. B. Dentado nodular - LFBPAS.

reportada varía entre 17 a 30%³³⁻³⁶. En una serie de 6 niños con ELT, la ETM siempre estuvo acompañada de cambios disgenéticos variables del hipocampo (displasia neuronal en áreas CA1 o CA4), incluyendo fascia dentada bilaminar y nidos de neuronas inmaduras en amígdala, sugiriendo que la displasia mesial temporal podría inducir las crisis y éstas resultar en ETM durante la niñez, generando un circuito de hiperexcitabilidad³⁵ (Figs. 8 y 9). En un estudio sobre 53 hipocampos de niños con epilepsia extratemporal se observó, que las crisis durante la niñez temprana se asocian con disminución postnatal de neurogénesis de células granulares del dentado, conexiones aberrantes de fibras musgosas, sin evidencia de muerte celular, lo que indica que las crisis no dañan las neuronas presentes, pero alteran el proceso de desarrollo postnatal normal, la neurogénesis y la formación axónica, promoviendo epileptogénesis³⁷.

Por otra parte, existirían evidencias sugestivas de un hipocampo malformado o mal desarrollado, como factor predisponente, tanto para las crisis febriles como para la ETM. Se ha observado una anormal organización de las células granulares del giro dentado (más ancho que lo normal, duplicado o en forma dispersa), a pesar que no se ha establecido si esto representa una malformación hipocampal preexistente o una consecuencia del daño hipocampal. Se han identificado neuronas displásicas en el hilus y anormal persistencia de células Cajal Retzius en el hipocampo^{38,39}. Recientemente, en una serie de 183 hipocampectomías³⁸ se identificó ETM clásica en el 90%, desorganización o severa dispersión de células granulares en un 40% de los casos con patrón bilaminar en 10% y anomalías del citoesqueleto en neuronas del hilus en el 55% (Figs. 8 y 9).

Existen estudios en ratones transgénicos, sobre el rol potencial de factores genéticos, así como hallazgos en humanos, que sugieren una incompleta migración

de las células granulares, mientras otros trabajos experimentales sugieren alteraciones secundarias a hipoxia en dichas células³⁸. Recientes trabajos postulan que la esclerosis hipocampal es una patología adquirida y que la pérdida neuronal se halla en relación con una "injuria inicial precipitante" y un progresivo daño hipocampal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria. Así, la pérdida neuronal hipocampal puede ser la consecuencia de repetidas crisis epilépticas durante años⁴⁰. Según algunos autores, la evidencia de modificaciones patológicas heterogéneas, tanto en animales como en humanos, sustentarían la idea de que la esclerosis del hipocampo es una patología secundaria al proceso epileptógeno⁴¹.

Patología dual. Es la combinación de 2 lesiones en pacientes con ELT. En la mayoría de los casos una de las lesiones es esclerosis hipocampal. Pueden asociarse a displasias, tumores de bajo grado, etc.^{33,42} (Figs. 6 y 10).

La utilización del tejido humano de las resecciones quirúrgicas provee una fundamental herramienta tanto para esclarecer la patogénesis como para futuras investigaciones sobre nuevos agentes farmacológicos con utilidad terapéutica.

Nuestra experiencia en patología de la epilepsia relacionada con malformaciones del desarrollo a lo largo de 20 años en un hospital público pediátrico incluye patología del lóbulo temporal y extratemporal, con lesiones puras malformativas, patología dual y otras asociaciones^{43,44}.

Sobre un total de 263 casos, 106 fueron tumores (DNT 43, GG 24, Gliomas de bajo grado y otros 39).

Las MDC estudiadas fueron 41, 24 fueron DCF (14 con células balloon), 6 tuberos corticales, 4 casos de PMG (2 de ellas asociada a DCF -1 con y otra sin balloon- y otra con neuronas heterotópicas en sustancia blanca). 7 fueron HME.

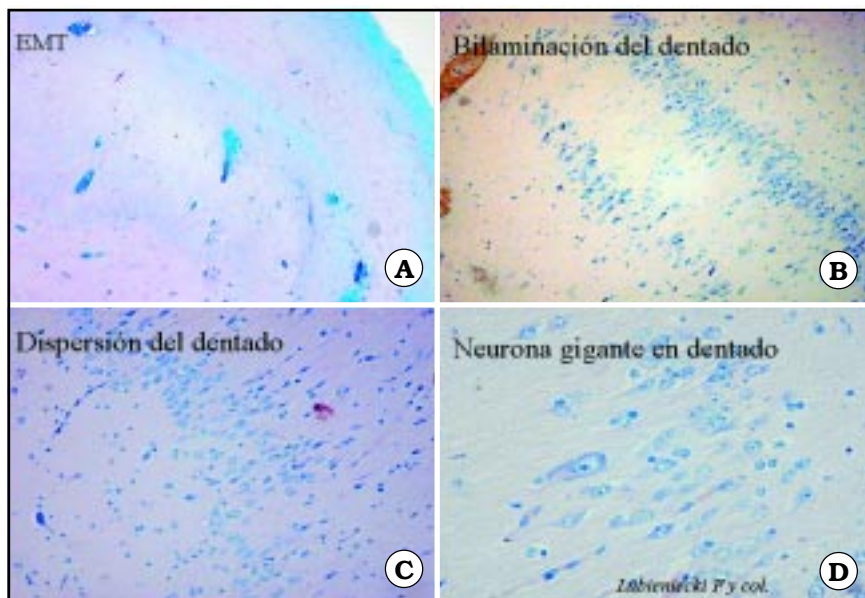


Fig. 8. EMT, alteración del dentado. A. EMT. B. Bilaminación del dentado. C. Dispersión del dentado. D. Neurona gigante endentado.

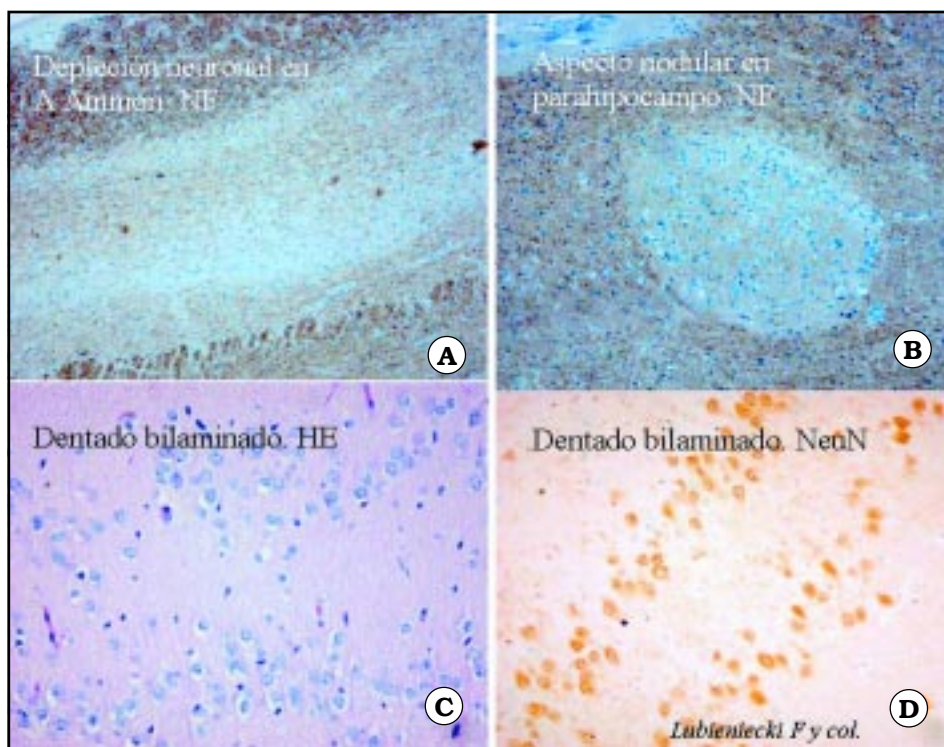


Fig. 9. EMT, bilaminación del dentado. A. Depleción neuronal en el asta de Ammon NF. B. Aspecto nodular en hipocampo NF. C. Dentado bilaminado HE. D. Dentado bilaminado NEuN.

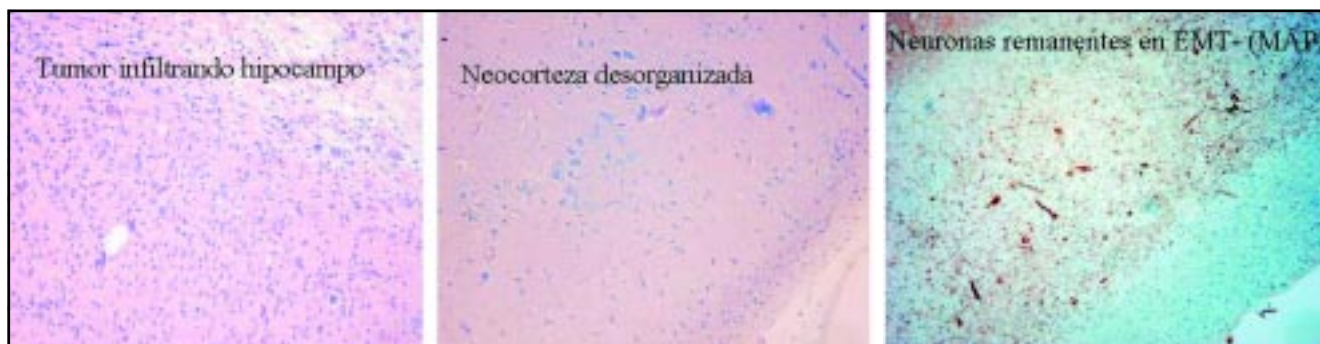


Fig. 10. GG. mesial, alteración neocortical, EMT. A. Tumor infiltrado hipocampo. B. Neocorteza desorganizada. C. Neuronas remanentes en EMT (MAP2)

Las escleroses del hipocampo fueron 28 casos, 5 de ellos con alteración del dentado (duplicación, dispersión, nodularidad, y presencia de neuronas gigantes entremezcladas).

Otros 3 casos presentaron patología dual de EMT y tumor con malformación del desarrollo cortical (2) y EMT con alteración del dentado y tumor. 1 caso presentó asociación de EMT y quiste pencefálico frontal.

Además de los casos mencionados, se observaron 4 casos de tumores asociados a malformación del desarrollo cortical.

Evaluamos un grupo de pacientes con antecedentes diversos (secuelas postinfecciosas, postquirúrgicas o postradioterapia) cuyo patrón morfológico remeda una displasia cortical.

Bibliografía

1. Dobyns W. The genetic basis of malformations of neuronal migration: molecular mechanisms and clinical correlation. En: Spreafico R, Avanzini G, Andermann F eds. *Abnormal cortical development and epilepsy: from basis to clinical science*. London: John Libbey, 1999, 261-71
2. Pilz D, Stoodley N, Golden J. Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies. **J Neuropath and Exp Neurol** 2002; 61(1):1-11.
3. Golden JA. Cell migration and cerebral cortical development. **Neuropathol and Appl Neurobiol** 2001; 27: 22-8.
4. Mischel PS, Vinters HV. Neuropathology of developmental disorders associated with epilepsy. En: Engel J, Pedley PA. Eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:119-32.
5. De Wit MC, Lequin MH, de Coo IF, Brusse E, Halley DJ, van de Graaf A et al. Cortical Brain Malformations: Effect of clinical, neuroradiological and modern genetic classification. **Arch Neurol** 2008; 65(3): 358-66.

6. Mischel PS, Nguyen LP, Vinters HV. Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. **J Neuropathol. Exp. Neurol** 1995; 54: 137-53.
7. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. **Brain** 2002;125: 1.719-32.
8. Palmini A, Luders Ho. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. **Neurosurg Clin N Am** 2002;13:1-16.
9. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary Schaefer N et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. **Neurology** 2004; 62 (Suppl 3): S2-S8.
10. Barkovich AJ, Kuzniecki RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. **Neurology** 2005; 65:1873-87.
11. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ & Corsellis JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1971; 34: 369-87.
12. Crino P, Miyata H, Vinters H. Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: neuropathologic, genetic and mechanistic considerations. **Brain Pathol** 2002; 12: 212-33.
13. Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T, von Oertzen J, Kral T, Wellmer, Schramm J, et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable post-surgical outcome. **Epilepsia** 2002; 43: 33-40.
14. Vinters H, Park S, Jonson M, Mischel P, Catania M, Kerfoot C. Cortical dysplasia, genetic abnormalities and neurocutaneous syndromes. **Developmental Neuroscience** 1999; 21: 248-59.
15. Becker A, Urbach H, Scheffler B, Baden T, Norman S, Lahl R et al. Focal Cortical dysplasia of Taylor's Balloon Cell Type: Mutational Analysis of the TSC1 gene indicates a Pathogenic relationship to Tuberous Sclerosis. **Ann Neurol** 2002 ;52: 29-37.
16. D'Arcangelo G. From human tissue to animal models: insights into the pathogenesis of cortical dysplasia. **Epilepsia** 2009, 50 (Suppl 9): 28-33.
17. Crino P. Focal brain malformations: seizures, signaling sequencing. **Epilepsia** 2009; 50 (Suppl 9): 3-8.
18. Jay V, Becker L Surgical pathology of epilepsy. A review. **Ped Path** 1994; 14: 731-50.
19. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson G, Becker L, Evrad P.. A classification scheme for malformations of cortical development [Review]. **Neuropediatrics** 1996; 27(2) :59-63.
20. Montenegro MA, Guerreiro M, Lopes-Cendes Iscia, Guerreiro C, Cendes F. Intrrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. **Arch Neurol** 2002; 59:1.147-53.
21. Marusic P, Najm I, Ying Z, Prayson R, Rona S, Nair D, et al. Focal cortical dysplasias in eloquent cortex: functional characteristic and correlation with MRI and histopathologic changes. **Epilepsia** 2002; 43(1): 27-32.
22. Rosenow F, Lüders HO, Dinner DS, Prayson RA, Mascha E, Wolgamuth BL et al. Histopathological correlates of epileptogenicity as expressed by electrocorticography spiking and seizure frequency. **Epilepsia** 1998; 39: 850-6.
23. Palmini A, Gambardella A, Anderman F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. **Annals of Neurology** 1995; 37: 476-87.
24. Boonyapisit K, Najm I, Klem G, Ying Z, Burrier C, LaPresto E et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic-histopathologic correlations. **Epilepsia** 2003; 44: 69-76.
25. Matsuda K, Mihara T, Tottori T, Otubo T, Usui N, Baba K, et al. Neuroradiologic findings in focal cortical dysplasia: histologic correlation with surgically resected specimens. **Epilepsia** 2001; 42 (Suppl 5): 29-36.
26. Chung CK, Lee SK, Kim KJ. Surgical outcome of epilepsy caused by cortical dysplasia. **Epilepsia** 2005; 46(suppl 11): 25-29.
27. Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, Carmona H, Hupperty HJ, Pantazis G et al. Focal cortical dysplasia:surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. **J Brain** 2004; 127: 2406-18.
28. Chamberlain W, Cohen M, Gyure K, Kleinschmidt De Master BK, Perry A, Powell SZ et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in focal cortical dysplasia (malformations of cortical development). **Epilepsia** 2009; 50(12): 2593-8.
29. Gupta A, Carreño M, Wyllie E; Bingaman W Hemispheric malformations of cortical development. **Neurology** 2004; 62(Suppl 3): S20-6.
30. Van Paesschen W, Revesz T. Hippocampal sclerosis. En: Neuropathology of epilepsy. Scaravilli F, ed. 1998. 501-73.
31. Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C et al. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. **Acta Neuropathol** 2007; 113: 235-44.
32. Thom M. Hippocampal sclerosis: Progress Since Sommer. **Brain Pathology** 2009; 19: 565-72.
33. Lévesque MF, Nakasato N, Vinters HV, Babb TL. Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions: the problem of dual pathology. **J Neurosurg** 1991; 75: 364-70.
34. Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, Kotagal P, Babb T, Hilbig A, et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. **Neurology** 2001; 56:1.643-9.
35. Vernet O, Farmer JP, Montes JL, Villemure JG, Villemure KM. Dysgenetic mesial temporal sclerosis: an unrecognized entity. **Child's Nervous System** 2000; 16: 719-23.
36. Pasquier B, Peoc H M, Fabre-Bocquentin B, Bensaadi L, Pasquier D, Hoffmann D, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. **Epileptic Disorders** 2002; 4(2): 99-119.
37. Mathern GW, Leiphart JL, De Ver A, Adelson PD, Seki T, Neder L, et al. Seizures decrease postnatal neurogenesis and granule cell development in the human fascia dentata. **Epilepsia** 2002; 43 (Suppl 5): 68-73.
38. Thom M, Sisodiya SM, Beckett A, Martinian L, Lin WR, Harkness W, et al. Cytoarchitectural abnormalities in hippocampal sclerosis. **JNEN** 2002; 61(6): 510-9.
39. Blumcke I, Thom M, Wiestler O. Ammon's Horn Sclerosis: A maldevelopmental Disorder Associated with Temporal Lobe Epilepsy. **Brain Pathol** 2002; 12: 199-211.
40. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. **Prog Brain Res** 2002; 135: 237-51.
41. Pastor J, Uzategui YG, Gal-Iglesias B, Ortega GJ, Sola RG, Menéndez de la Prida L. Pastor 2006. Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lobulo temporal: estudios en humanos y animales. **Rev Neurol** 2006; 42(11): 663-73.
42. Pomata H, Bartuluchi M, Cuello M, Vázquez C, Petre C, Lubienicki F. Epilepsia refractaria del lobula temporal secundaria a patología dual. Nuestra experiencia acerca de 32 casos. **Rev Arg Neuro** 2008; 22:128-30.
43. Lubieniecki F, Gejman R, Taratuto AL. Patología de las epilepsias. En: Epilepsias. Diagnóstico y Tratamiento. Campos M., Kanner A. Ed. Mediterraneo, Chile, 2004.
44. Taratuto AL, Pomata H, Sevlever G, Gallo G, Monges J. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: morphological, immunocytochemical, and deoxyribonucleic acid analyses in a pediatric series. **Neurosurgery** 1995; 36(3): 474-81.

ABSTRACT

Malformations of cortical development (MCD) comprise a heterogeneous group of lesions characterized by a disruption of the normal architecture of the cerebral cortex, ranging from subtle microscopic lesions to large lesions that can compromise an entire hemisphere or shape defined genetic syndromes. Multiple classification schemes have been proposed to catalogue patients with developmental malformations in subgroups based on criteria and pathological images. But even now, literature is very confusing in their classification and / or the criteria

used to assess reproducibility. In some cases it may be difficult to distinguish these lesions from a tumor (ganglioglioma or Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor) for the possible co-existence of both lesions and representativeness of the samples. The use of human tissue for surgical resection provides a fundamental tool both to clarify the pathogenesis and for future research. Our experience in pathology of epilepsy associated with malformations of the development over 20 years in a public pediatric hospital includes temporal lobe and extra-temporal pathology, pure malformations, dual pathology and other associations.