ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Enfoque diagnóstico de lisencefalia
Diagnostic approach to lissencephaly

Dr. Jorge H. Gutierrez[1]

Cómo citar este artículo:
Gutierrez J.: Enfoque diagnóstico de lisencefalia. Rev. Latin. Perinat. (2022) 25:348.

Fecha de recepción: 15 de julio 2022
Fecha de aceptación: 13 de agosto 2022

RESUMEN
El proceso de formación de estructuras del sistema nervioso central, particularmente el de la corteza cerebral, se considera un proceso complejo y organizado, con etapas que pudieran estar sobrepuestas; en donde cambios mínimos, podrían reflejarse en un amplio rango de alteraciones. Un gran porcentaje de ellas se evidencian en estudios imagenológicos cerebrales, conformando un grupo de alteraciones denominadas Malformaciones del desarrollo cortical, que se caracterizan por gran morbilidad neurológica, dentro de las cuales, las más representativas son el desarrollo psicomotor, función cognitiva, epilepsia entre otras. Las malformaciones corticales como la lisencefalia pueden ser diagnosticadas de forma prenatal por ultrasonografía, basándose en la presencia de alteraciones específicas del patrón normal del desarrollo. Los casos identificados representan las expresiones más severas del espectro de estos defectos congénitos.
PALABRAS CLAVE: Defectos congénitos cerebrales; lisencefalia; desarrollo psicomotor.

ABSTRACT
The process of formation of central nervous system structures, particularly that of the cerebral cortex, is considered a complex and organized process, with stages that could be superimposed; where minimal changes could be reflected in a wide range of alterations. A large percentage of them are evidenced in cerebral imaging studies, forming a group of alterations called malformations of cortical development, which are characterized by great neurological morbidity, within which the most representative are psychomotor development, cognitive function, epilepsy, among others. Cortical malformations such as lissencephaly can be diagnosed prenatally by ultrasonography, based on the presence of specific abnormalities in the normal pattern of development. The identified cases represent the most severe expressions of the spectrum of these birth defects.
KEY WORDS: Congenital brain defects; lissencephaly; psychomotor development.

INTRODUCCIÓN
Dentro del grupo de las malformaciones congénitas mayores, las del sistema nervioso central constituyen unas de las más frecuentes, encontrándose en 25 de 10.000 nacidos vivos (1), siendo responsables de una gran morbilidad neurológica infantil. El proceso de formación de estructuras del sistema nervioso central, particularmente el de la corteza cerebral, se considera un proceso complejo y organizado, con etapas que pudieran estar sobrepuestas; en donde cambios en cualquier momento, podría reflejarse en un amplio rango de alteraciones

Un gran porcentaje de estas alteraciones se evidencian en estudios imagenológicos cerebrales, conformando un grupo de alteraciones denominadas Malformaciones del desarrollo cortical, que se caracterizan por gran morbilidad neurológica, dentro de las cuales, las más representativas son el desarrollo psicomotor, función cognitiva, epilepsia entre otros (2).

Entender el proceso embriológico de formación de la corteza cerebral es fundamental para conocer la formación normal de las estructuras, tomando en cuenta que sus alteraciones pueden desencadenar

Unidad de Medicina Materno-fetal, Clínica Universitaria Bolivariana
Universidad Pontificia Bolivariana,
Medellín. Colombia

entidades específicas. De forma general, las malformaciones en el sistema nervioso central que se desarrollan tempranamente como defectos en el tubo neural y holoprosencefalia, se asocian a anomalías en el desarrollo de la corteza cerebral, sin embargo, las alteraciones del desarrollo cortical per se, están relacionadas a eventos más tardíos en la embriogénesis cerebral.

Durante la primera etapa del desarrollo ocurre proliferación de células madre con posterior diferenciación en neuronas y células gliales. En la segunda fase, posterior a la división mitótica, las neuronas corticales migran en sentido radial lejos de su lugar de origen, a lo largo de las fibras gliales desde la región periventricular o en sentido tangencial desde las eminencias ganglionares. En la tercera fase, se produce la organización cortical en 6 capas, asociada a un proceso de sinaptogénesis y apoptosis; lo cual refleja que el desarrollo de la corteza cerebral constituye un conjunto de pasos altamente regulados, donde sus capas contienen diferentes tipos de neuronas, formando distintas y complejas conexiones que permiten gran variedad de funciones.

Se conoce que la etapa inicial de proliferación y diferenciación celular, se desarrolla entre las semanas 5 a 6 y las semanas 6 a 20. La etapa de migración neuronal ocurre entre las semanas 6 a 7 y semanas 20 a 24. Finalmente, la última etapa de organización se inicia en la semana 16 y continua hasta la vida postnatal (3).

Los últimos años se han caracterizado por un mayor conocimiento de genes y vías de señalización, relacionados con diferentes tipos de malformaciones del desarrollo cortical, conociéndose hoy en día más de 100 genes asociados a este grupo de malformaciones y aproximadamente 19 genes ligados específicamente al desarrollo de malformaciones secundarias por defectos en la migración neuronal, generando un amplio y heterogéneo grupo de desórdenes con gran variedad genotípica y fenotípica (4).

La importancia en el reconocimiento y diagnóstico prenatal radica en el impacto que tienen estas malformaciones en la salud infantil, ya que más del 40% de las epilepsias en la infancia, refractarias al manejo farmacológico, son atribuidas a malformaciones en el desarrollo de la corteza cerebral (5) y al menos 75% de pacientes con estos trastornos tendrán como manifestación clínica un síndrome convulsivo (2).

Su importancia también radica en el conocimiento temprano por parte de los padres, la posibilidad de poder brindar un acompañamiento y asesoría genética pertinente según los hallazgos identificados y la opción de optimizar el manejo postnatal. Pese a la importancia del diagnóstico oportuno, desafortunadamente la gran mayoría de casos son reconocidos después del nacimiento, aunque el avance en nuevas técnicas de neuroimagen, sumado al progreso en el conocimiento genético relacionado con estas entidades, han permitido en los últimos años una mayor detección en el periodo antenatal.

En esta comunicación se exponen aspectos generales sobre el desarrollo de la corteza cerebral, clasificación de las malformaciones del desarrollo cortical desde el enfoque genético y clínico, haciendo énfasis en la etiopatogenia, manifestaciones clínicas y diagnóstico antenatal de las malformaciones secundarias a la migración neuronal anormal.

DESARROLLO DE LA CORTEZA CEREBRAL

El conocimiento del desarrollo normal de la corteza cerebral es fundamental para comprender las malformaciones del desarrollo cortical. (5). Recientemente, se ha logrado identificar el mecanismo molecular de gran parte del proceso de desarrollo cortical, lo que ha permitido una comprensión más detallada de la formación de giros y surcos y su importante implicación en síndromes clínicos .

Las interneuronas de origen externo al neuroepitelio provienen de la eminencia ganglionar y no comparten un origen común con las neuronas de proyección (6). Comprenden el 20% de todas las neuronas corticales y durante el proceso de desarrollo cerebral presentan una migración tangencial a todas las áreas corticales (5). Las neuronas de proyección de la corteza cerebral se generan en la zona ventricular de la región dorsal del telencéfalo y tienen diferentes células de origen, entre ellas las células gliales radiales (CGRs), y células progenitoras intermedias (PIs) las cuales se originan de las anteriormente nombradas, pero difieren de ellas, por su baja capacidad proliferativa y por carecer de la característica pluripotencial. Estas neuronas de proyección, se caracterizan por tener migración radial, atravesando la zona intermedia de la corteza hasta llegar a la placa cortical (5).

La mayoría de células cerebrales se originan directa o indirectamente de las células gliales radiales gracias a su capacidad pluripotencial (9), además tienen la propiedad de autogenerarse por medio de división mitótica, o por intermedio de división celular asimétrica dando origen a progenitores basales (PBs) ó progenitores intermedios (PIs) los cuales se desplazan para formar la zona sub-ventricular (ZSV), proceso que ocurre entre semana 7 y 8 ; Se ha propuesto que en esta capa se presenta un proceso de neurogénesis que da origen a capas superiores (10). El grosor de la capa sub-ventricular y especialmente su diferenciación en una zona externa (ZSVO) está ligado a la evolución de la neo-corteza y formación de pliegues y fisuras (7,8).

Las neuronas nacidas más tempranamente, forman una placa en la semana 5, conocida como pre placa, que posteriormente entre la semana 7 y 8 se dividirá en capa superficial marginal (ZM) y subplaca más profunda que luego conformará la placa cortical (PC) (6,8).

La zona sub-ventricular externa se forma en la semana 11 y el pico de migración neuronal ocurre entre semanas 12 y 20. La zona intermedia que se encuentra sobre la zona sub-ventricular tiene neuronas migrando radialmente e interneuronas migrando en forma tangencial, derivadas de la eminencia ganglionar (11).

Antes de comenzar la migración radial hacia la placa cortical, las células principales toman una morfología bipolar, facilitada por diferentes moléculas que permiten la diferenciación y locomoción a lo largo de los procesos de las CGRs hacia la placa cortical (8) (11). Entre las señales extracelulares más conocidas que promueven el posicionamiento neuronal adecuado está la vía de señalización de reelina, sustancia secretada por las neuronas Cajal Retzius para activar factores en las neuronas migratorias (8).

Éste amplio y complejo proceso usualmente se divide de forma práctica en fases, entre ellas: fase de proliferación y diferenciación, fase de migración y fase de organización neuronal, pero se debe tener en cuenta por lo descrito previamente, que son etapas que se encuentran sobrepuestas (3), lo que explica en amplio espectro de manifestaciones clínicas derivadas de una alteración en un momento particular en el proceso de desarrollo de la corteza cerebral (5).

CLASIFICACIÓN DE LAS MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL

El término Malformaciones del desarrollo cortical se acuñó en 1996, agrupando alteraciones presentes en un grupo de niños con retraso en el desarrollo neurológico y epilepsia (12), sin embargo desde 1956, según Friocourt et al (13) se conoce la primera descripción neuropatológica de Lisencefalia, como una alteración del desarrollo cortical al describir una corteza de 4 capas. Cualquier anormalidad que altere la proliferación neuronal o de células gliales, su migración o su organización cortical, puede llevar a una malformación del desarrollo de la corteza cerebral. Dentro de las principales causas se encuentran alteraciones genéticas, con mutaciones en genes involucrados en diferentes procesos del neurodesarrollo, eventos destructivos como infecciones o isquemia que causan daño sobre la matriz germinal, en las capas moleculares de la corteza o en la membrana basal; toxinas exógenas como drogas o alcohol y toxinas endógenas derivadas de alteraciones en el metabolismo.

Por la complejidad en la etiopatogenia, la clasificación de las malformaciones del desarrollo cortical ha sido un reto, pero tradicionalmente han sido clasificadas en categorías según el paso en el cual el desarrollo cortical fue interrumpido o alterado (12,14), sin embargo, las clasificaciones continúan en evolución debido a la identificación de nuevos tipos de malformaciones del desarrollo cortical y a la identificación de nuevos genes involucrados en su etiopatogenia (15), esto, gracias a los avances en el campo de la genética que llevan a un mejor entendimiento de los procesos involucrados en el neurodesarrollo (5).

Por lo anterior, en los sistemas de clasificación, cada vez más, se incorpora la base genética de estas malformaciones, constituyendo un marco importante para la organización (15), ya que estudios genéticos han permitido identificar cientos de genes involucrados en diferentes procesos de neurodesarrollo, entre las cuales se encuentra procesos de regulación celular, apoptosis celular, estructura y función del citoesqueleto, función de la membrana basal, migración neuronal y actividades metabólicas intracelulares, entre otros (5)

MALFORMACIONES SECUNDARIAS A LA MIGRACIÓN NEURONAL ANORMAL

LISENCEFALIA TIPO 1

Lisencefalia clásica o Tipo 1 es la forma más común y hace referencia a una superficie cortical lisa derivada del desarrollo anormal de las circunvoluciones y surcos cerebrales, caracterizándose por una corteza gruesa, la cual a la evaluación microscópica refleja un patrón de cuatro capas (16), entre ellas, una capa molecular delgada adyacente a la piamadre, compuesta por células de Cajal-Retzius, una capa cortical externa delgada compuesto por neuronas piramidales, seguida de una capa caracterizada por una zona celular dispersa y finalmente una la capa más profunda y más gruesa de la corteza cerebral y su incidencia global está estimada en 1.2 / 100.000 nacidos vivos (8).

La Lisencefalia clásica o Tipo 1 abarca un espectro de alteraciones en la migración neuronal, dentro de los cuales se encuentra: Agiria: definida como una corteza cerebral pobremente desarrollada, con una superficie lisa, gruesa y desorganizada con ausencia de circunvoluciones cerebrales, caracterizándose por ausencia de surcos profundos en más de un lóbulo cerebral, con una espesor de corteza de 10 – 20 mm (8). Paquigiria: corteza cerebral con circunvoluciones cerebrales de apariencia aplanada y engrosada, con disminución en su número y con una espesor de corteza aproximada de 4 – 9 mm (8). Heterotopia subcortical en banda (HSB): consiste en una corteza superficial con colecciones difusas o ectópicas de neuronas en los hemisferios cerebrales, generando un aspecto de doble corteza (17).

Se estima que aproximadamente 40-70% de los pacientes con Lisencefalia clásica o tipo 1 tienen mutaciones en LIS 1 (60%) o DCX (12%) (14), reflejando que un poco menos de la mitad de los pacientes con Lisencefalia clásica tendrán mutaciones en diferentes genes, esto es de esperarse, por el gran número de genes involucrados en el proceso de migración neuronal.

En general los niños con Lisencefalia clásica tendrán dentro de las manifestaciones clínicas síndromes neurológicos similares, que pudieran tener algunas diferencias, como la edad de inicio o la severidad del cuadro según el grado de la malformación. Estos niños se caracterizan por hipotonía en el momento del nacimiento , espasmos infantiles y espasticidad orofaríngea, que avanza a medida que se da el desarrollo del sistema nervioso, en los casos más severos usualmente en el primer año de vida (14), mientras que los afectados con Lisencefalia clásica incompleta tienen anormalidades motoras e hipotonía menos severa (16). El desarrollo de epilepsia refractaria al tratamiento médico de inicio temprano es característica en este grupo de pacientes (14).

En los casos en que la Lisencefalia no es completa, el espectro de los defectos previamente descritos, puede ser típicamente más severo en regiones anteriores o posteriores del cerebro, causando un gradiente, por ejemplo compromiso de regiones parieto-occipitales se relaciona más frecuentemente con mutaciones en LIS 1 y compromiso en regiones fronto temporales se asocian más frecuentemente a mutaciones en gen DCX asociadas a Lisencefalia (14). Basados en esto, los hallazgos neurológicos se pueden clasificar en 6 tipos según la severidad y el gradiente antero posterior de las alteraciones, donde el grado I corresponde a Lisencefalia, grado 2-4 corresponden a paquigiria y grados 5-6 corresponden a Heterotopia subcortical en banda.

Tubulinopatias: Comprende el grupo de malformaciones del desarrollo cortical en las cuales se identifica mutaciones en proteínas citoesquelèticas, ya que muchos genes causantes de lisencefalia, están relacionados con la función de microtúbulos (19). Mutaciones en el gen TUBA1A se han encontrado en un amplio espectro de malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral entre ellas, espectro de Lisencefalia clásica o tipo 1, Lisencefalia asociada a hipoplasia cerebelar o con agenesia del cuerpo calloso y paquigiria de predominio central. Dentro de las manifestaciones clínicas se pueden encontrar déficit en el desarrollo psicomotor e intelectual, epilepsia y alteraciones oculares (8).

Aproximadamente el 1% de los pacientes con Lisencefalia presentan mutación en TUBA1A y aproximadamente el 30% de niños con Lisencefalia asociada a hipoplasia cerebelar se asocian con este tipo de mutaciones (19). Los individuos con tubulinopatias presentan un amplio espectro de anormalidades morfológicas en imágenes y estudios anatomo-patológicos, que pueden ir desde Lisencefalia a Polimicrogiria (8).

Heterotopia periventricular nodular: estas alteraciones representan el 31% de los casos de malformaciones secundarias a la migración neuronal anormal (8) y se desarrolla por una alteración en el proceso de migración de las neuronas que se forman inicialmente cerca de los ventrículos laterales durante el proceso de desarrollo de la corteza cerebral, de este modo algunas neuronas no realizan adecuadamente la migración y forman nódulos de materia gris ubicados alrededor de los ventrículos laterales, acompañándose en ocasiones con ruptura del revestimiento ventricular.

Este desorden se puede presentar de forma aislada o acompañada de otras alteraciones cerebrales como Heterotopia periventricular nodular temporo-occipital con malformación hipocampal e hipoplasia del cerebelo o asociado síndromes como síndrome X frágil o síndrome de Ehlers Danlos, o también asociado a microcefalia entre otras manifestaciones (22). Mutaciones en el gen FLNA se asocia con Heterotopia periventricular nodular bilateral ligada al X , por lo cual usualmente se manifiesta en mujeres y se encuentra asociado a Síndrome de Ehlers Danlos y a complicaciones cardiovasculares entre ellas la displasia valvular, mientras que mutaciones en el gen ARFGEF2 se asocia a epilepsia, microcefalia postnatal y distonía (8).

LISENCEFALIA TIPO 2

Lisencefalia tipo 2, también llamada Lisencefalia en empedrado, es un defecto de la migración neuronal que se caracteriza por la sobre-migración de neuronas y células gliales al espacio aracnoideo, llevando a la formación de displasia cortical, con desmielinización, en esta condición ocurre un daño en la membrana basal que lleva a la formación de una corteza cerebral y cerebelosa desorganizada con circunvoluciones gruesas y áreas sin giros, causando una corteza con imagen en empedrado (5). Estos pacientes presentan un amplio espectro clínico que puede clasificarse en 3 síndromes inicialmente descritos al realizar observaciones en un grupo afectado con distrofias musculares congénitas asociadas a anomalías cerebrales y alteraciones oculares.

Síndrome de Walker Warburg: es el fenotipo más severo de este grupo y se caracteriza por hipotonía severa asociada a anomalías oculares como displasia de retina, colobomas, hipoplasia de humor vítreo, glaucoma congénito, microftalmia e hipoplasia del nervio óptico, con hidrocefalia congénita progresiva, además en el 10% de los casos puede estar asociado a encefalocele occipital y defectos testiculares , la mayoría de estos pacientes tienen ausencia completa del desarrollo psicomotor y fallecen en el primer año de vida (14).

Distrofia muscular congénita de Fukuyama: ss un desorden autosómico recesivo y constituye la distrofia muscular congénita más frecuente en Japón. Los pacientes presentan hipotonía al nacimiento y retraso severo en el desarrollo psicomotor, asociado a convulsiones, además se encuentran niveles séricos elevados de creatin-quinasa; puede asociarse también a anormalidades oculares, en especial displasia de retina sumado a la imagen de la corteza en empedrado, de predominio temporo – occipital (14)

Enfermedad músculo – ojo – cerebro: los pacientes con este fenotipo presentan hipotonía y alteraciones visuales como fijación visual anormal, evidentes desde el nacimiento, epilepsia y retraso en el desarrollo neurológico, el cual suele ser severo, de igual forma desarrollan espasticidad, la cual, típicamente se manifiesta después de los 5 años (14)

Estudios de neuroimagen en pacientes con este fenotipo muestran una corteza cerebral con circunvoluciones anormales y superficie granular que lleva a una apariencia de empedrado, al igual que las dos entidades descritas previamente.

Durante la gestación se puede identificar hidrocefalia, ausencia del septo pelúcido, hipoplasia del cuerpo calloso, aumento de tamaño en tectum, quistes en cerebelo, alteraciones en surcos con disminución en número y en profundidad con un compromiso de predominio frontal, también se pueden identificar anomalías oculares como colobomas y microftalmia; de esta forma la apariencia pudiera considerarse intermedia entre el Síndrome de Walker Warburg y la Distrofia muscular congénita de Fukuyama.

Polimicrogiria: es el aumento anormal de circunvoluciones en la corteza cerebral, puede afectar la corteza de forma general o a un área en particular y en algunos casos se encuentra de forma simultánea con Lisencefalia tipo II (11). Se manifiesta como una malformación aislada o estar asociada a otras alteraciones, como agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del cerebelo o estar presente en pacientes con Heterotopia periventricular o Heterotopia

subcortical en banda, la presentación clínica en este caso se caracteriza por una alta incidencia de epilepsia y discapacidad intelectual (16).

Dentro de la etiopatogenia de la microgiria se encuentran factores genéticos y ambientales (12). Se han identificados genes relacionados con patrón de herencia autosómica recesiva como GPR56, ubicado en el cromosoma 16q21, mutaciones en este gen se caracterizan por Polimicrogiria bilateral frontoparietal que puede estar asociada a Lisencefalia tipo II. Mientras que mutaciones en el gen RTTN, ubicado en el cromosoma 18q22.2 también se ha asociado a Polimicrogiria acompañada de microcefalia .

ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y HALLAZGOS PRENATALES

Algunas malformaciones del desarrollo cortical, como lisencefalia, polimicrogiria y heterotopia nodular con compromiso extenso pueden ser detectadas de forma prenatal, por medio de ultrasonografía y resonancia magnética fetal, sin embargo, la mayoría, son diagnosticadas de forma postnatal y el momento dependerá de la severidad de la malformación. Los estudios de neuroimagen constituyen la piedra angular en el diagnóstico, de igual forma los estudios genéticos y la neuropatología son una herramienta esencial en el enfoque diagnóstico actual de este grupo de patologías.

La ultrasonografía es la herramienta más útil en el estudio antenatal, al estar ampliamente disponible, ser un método no invasivo y considerarse seguro tanto para la madre como para el feto. El abordaje ecográfico para el estudio del cerebro fetal consiste en una evaluación inicial con visualización de 3 planos axiales: trans-ventricular, trans-tálamico y trans-cerebelar; probablemente no suficientes para una evaluación óptima que permita identificar oportunamente este grupo de patologías, por lo cual se recomienda, ante hallazgos alterados, siempre completar el estudio con una evaluación avanzada multiplanar, incluyendo planos sagitales y coronales (16,23).

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS PRENATALES DE MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL

Lisencefalia clásica o tipo 1, es un cerebro con superficie cortical lisa y se caracteriza por anormalidades en la amplitud de los giros y en el espesor de la corteza; usualmente la neo-corteza de los pacientes con Lisencefalia carecen de una laminación cortical normal, desarrollándose 2 ó 4 capas en lugar de 6 (24); puede aparecer como una agiria completa o incompleta, esta última constituye la forma más comúnmente encontrada. **Fig 1.**

La Lisencefalia clásica o tipo 1, entre ellas el Síndrome de Miller Dieker usualmente es diagnosticado entre la semana 27 y 30 de embarazo, con hallazgos en neurosonografía o en resonancia magnética; dentro de los hallazgos tempranos estan ausencia de desarrollo de surcos cerebrales que según el momento de la evaluación ya deberían estar presentes, ventriculomegalia y retraso en el desarrollo opercular, estos pueden ser encontrados alrededor de las semana 22 (25) **FIG 2A - 2B.**

FIG 1. Escaso desarrollo de giración cortical en feto de 27 semanas.

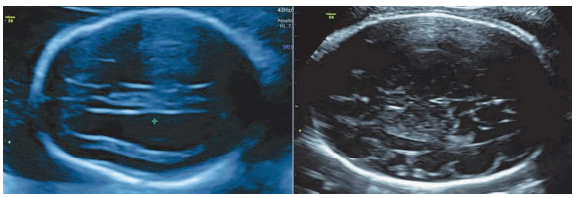

FIG.2 A-B. Ausencia de cisuras, no apertura de la cisura de Silvio, cerebro de aspecto liso en segundo trimestre.

El diagnóstico de Lisencefalia se basa en la disgenesia de la cisura de Silvio, retraso en el desarrollo de los surcos cerebrales, anormalidades en el cuerpo calloso, engrosamiento cortical y operculización alterada, la cual se manifiesta con un cerebro con apariencia

en “8” (26) . Además de lo anterior, el defecto genético puede ser sospechado según los hallazgos imagenológicos descritos, ya que se ha encontrado una relación entre gradientes de predominio anterior con mutaciones en el gen DCX y gradientes de predominio posterior con mutaciones en el gen LIS 1; asociaciones entre género fetal y defectos en DCX y ARX, asociaciones a agenesia del cuerpo calloso a ARX y a hipoplasia cerebelar con RELN; lo que permite orientar el diagnóstico y las pruebas genéticas según el compromiso imagenológico encontrado (4).

La Lisencefalia tipo 2 se caracteriza por una superficie cortical de aspecto nodular, asociada a anomalías oculares y trastornos musculares congénitos. Entre los hallazgos prenatales sugestivos de Lisencefalia tipo 2 se encuentra: cefalocele asociado a ventriculomegalia, anormalidades en vermis, desprendimiento de retina, cataratas, formación anormal de surcos y anormalidades en bulbo raquídeo. El diagnóstico prenatal de Heterotopia nodular periventricular se debe considerar cuando se identifican paredes de los ventrículos laterales irregulares con indentaciones del tejido periventricular, el diagnóstico prenatal ultrasonográfico es difícil, en especial en ausencia de ventriculomegalia (16).

La resonancia magnética puede apoyar al diagnóstico con hallazgos como múltiples nódulos de pequeño tamaño subependimarios, isointensos a la matriz germinal, localizado en los márgenes de los ventrículos laterales, difíciles de diferenciar de los nódulos asociados a esclerosis tuberosa, en la cual este hallazgo se puede ver acompañado de otras manifestaciones como hamartomas y rabdomiomas cardíacos.

La mega-cisterna magna es uno de los hallazgos más tempranos, este en asociación con nódulos peri-ventriculares difusos con aspecto en collar de perlas puede sugerir el diagnóstico prenatal de mutaciones en el gen FLNA (27), en este caso se recomienda el estudio con resonancia magnética materna. En casos de Heterotopia donde los nódulos son únicos o de pequeños tamaño el diagnóstico prenatal es limitado (16).

Polimicrogiria, Los cambios en esta entidad se presentan tardíamente en el embarazo y se caracteriza por la de formación anormal de surcos, el diagnóstico antes de las 24 semanas es limitado y las manifestaciones tanto ultrasonográficas como en resonancia magnética son muy sutiles, entre ellas, están alteraciones en los surcos para la edad gestacional en el momento de la evaluación, desarrollo opercular limitado y superficie cortical irregular. Dentro de los hallazgos prenatales en resonancia magnética más frecuentes se encuentra ventriculomegalia leve, asociada a numerosos surcos en área perisilviana con una corteza irregular y espacio subaracnoideo prominente (25-27), es importante reconocer que los hallazgos pueden cambiar a medida que avanza la edad gestacional por lo cual los fetos deben tener un seguimiento que permita confirmar el diagnóstico.
FIG 3.
Una causa común de polimicrogiria es la infección congénita por citomegalovirus, en este caso el hallazgo de polimicrogiria se ve acompañado de otras alteraciones como ventriculomegalia, pseudoquistes periventriculares, quistes temporales, ecogenicidad anormal de la sustancia blanca, calcificaciones y alteraciones en cerebello (24)

FIG 3. POLIMICROGIRIA

Malinger et al (23), describen y comparan los hallazgos ecográficos y patológicos en una cohorte de fetos con alteraciones en el desarrollo de la corteza cerebral durante un periodo de 6 años, en donde todos fueron evaluados de forma trans-abdominal, completandose con evaluación transvaginal en caso de fetos con presentación de vertex. Se identificaron 23 casos con sospecha ecográfica de malformaciones en el desarrollo de la corteza cerebral, una media de edad gestacional en el momento del diagnóstico ecográfico de 26.2 semanas. En los 23 fetos se identificaron malformaciones del sistema nervioso central asociadas.

Se concluye que las malformaciones corticales pueden ser diagnosticadas de forma prenatal

por ultrasonografía basándose en la presencia de alteraciones específicas del patrón normal del desarrollo, los casos identificados probablemente representen las expresiones más severas del espectro de estas malformaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jarvis D, Mooney C, Cohen J, Papaioannou D, Bradburn M, Sutton A, et al. A systematic review and meta-analysis to determine the contribution of mr imaging to the diagnosis of foetal brain abnormalities In Utero. Eur Radiol. junio de 2017;27(6):2367-80.
2. Leventer RJ, Phelan EM, Coleman LT, Kean MJ, Jackson GD, Harvey AS. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. Neurology. 1 de septiembre de 1999;53(4):715-715.
3. Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. Exp Brain Res. agosto de 2006;173(2):322-33.
4. Tan AP, Chong WK, Mankad K. Comprehensive genotype-phenotype correlation in lissencephaly. Quant Imaging Med Surg. agosto de 2018;8(7):673-93.
5. Juric-Sekhar G, Hevner RF. Malformations of Cerebral Cortex Development: Molecules and Mechanisms. Annu Rev Pathol Mech Dis. 24 de enero de 2019;14(1):293-318.
6. Chu J, Anderson SA. Development of Cortical Interneurons. Neuropsychopharmacology. enero de 2015;40(1):16-23.
7. Zecevic N, Chen Y, Filipovic R. Contributions of cortical subventricular zone to the development of the human cerebral cortex. J Comp Neurol. 17 de octubre de 2005;491(2):109-22.
8. Romero DM, Bahi-Buisson N, Francis F. Genetics and mechanisms leading to human cortical malformations. Semin Cell Dev Biol. abril de 2018;76:33-75.
9. Götz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. octubre de 2005;6(10):777-88.
10. Molyneaux BJ, Arlotta P, Menezes JRL, Macklis JD. Neuronal subtype specification in the cerebral cortex. Nat Rev Neurosci. junio de 2007;8(6):427-37.
11. Stouffer MA, Golden JA, Francis F. Neuronal migration disorders: Focus on the cytoskeleton and epilepsy. Neurobiol Dis. agosto de 2016;92:18-45.
12. Desikan RS, Barkovich AJ. Malformations of cortical development. Ann Neurol. diciembre de 2016;80(6):797-810.
13. Friocourt G, Marcorelles P, Saugier-Veber P, Quille M-L, Marret S, Laquerrière A. Role of cytoskeletal abnormalities in the neuropathology and pathophysiology of type I lissencephaly. Acta Neuropathol (Berl). febrero de 2011;121(2):149-70.
14. Barkovich AJ, Raybaud C. Pediatric neuroimaging. 5. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1125 p.
15. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain. mayo de 2012;135(5):1348-69.
16. Lerman-Sagie T, Leibovitz Z. Malformations of Cortical Development: From Postnatal to Fetal Imaging. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol. septiembre de 2016;43(5):611-8.
17. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(1):16.
18. Chen C-P, Liu Y-P, Lin S-P, Chen M, Tsai F-J, Chen Y-T, et al. Ventriculomegaly, Intrauterine Growth Restriction, and Congenital Heart Defects as Salient Prenatal Sonographic Findings of Miller-Dieker Lissencephaly Syndrome Associated With Monosomy 17p (17p13.2 → pter) in a Fetus. Taiwan J Obstet Gynecol. marzo de 2010;49(1):81-6.
19. Kumar RA, Pilz DT, Babatz TD, Cushion TD, Harvey K, Topf M, et al. TUBA1A mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. Hum Mol Genet. 15 de julio de 2010;19(14):2817-27.
20. Fallet-Bianco C, Loeuillet L, Poirier K, Loget P, Chapon F, Pasquier L, et al. Neuropathological phenotype of a distinct form of lissencephaly associated with mutations in TUBA1A. Brain. septiembre de 2008;131(9):2304-20.
21. Dobyns WB, Das S. PAFAH1B1-Associated Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia. :23.
22. Deciphering Developmental Disorders study, Broix L, Jagline H, L Ivanova E, Schmucker S, Drouot N, et al. Mutations in the HECT domain of NEDD4L lead to AKT–mTOR pathway deregulation and cause periventricular nodular heterotopia. Nat Genet. noviembre de 2016;48(11):1349-58.
23. Malinger G, Kidron D, Schreiber L, Ben-Sira L, Hoffmann C, Lev D, et al. Prenatal diagnosis of malformations of cortical development by dedicated neurosonography. Ultrasound Obstet Gynecol.

febrero de 2007;29(2):178-91.
24. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. Lancet Neurol. julio de 2014;13(7):710-26.
25. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Abnormal sulcation as an early sign for migration disorders: Opinion. Ultrasound Obstet Gynecol. diciembre de 2004;24(7):704-5.
26. Fong KW, Ghai S, Toi A, Blaser S, Winsor EJT, Chitayat D. Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller-Dieker syndrome and comparison with pre- and postnatal magnetic resonance imaging: Prenatal lissencephaly: ultrasound and MRI. Ultrasound Obstet Gynecol. diciembre de 2004;24(7):716-23.
27. Teixeira SR, Blondiaux E, Cassart M, Couture A, Moutard M-L, Whalen S, et al. Association of periventricular nodular heterotopia with posterior fossa cyst: a prenatal case series: Periventricular nodular heterotopia and posterior fossa cyst. Prenat Diagn. abril de 2015;35(4):337-41.

DIRECCIÓN DEL AUTOR
Dr. Jorge Gutierrez
jorgehernangutierrez@gmail.com
Medellín. Colombia