

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
TRABAJO DE GRADO
NEUROLOGIA PEDIATRICA

**CARACTERIZACION CLINICA Y RADIOLOGICA DE PACIENTES
PEDIATRICOS CON MALFORMACIONES DE CORTEZA CEREBRAL EN
DOS HOSPITALES DE BOGOTA PERIODO 2007 -2010.**

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
INSTITUTO DE ORTOPEDIA INFANTIL ROOSVELT

AUTOR:
SANDRA LILIANA ARDILA SALAZAR.

ASESOR TEMATICO:
DOCTORA EUGENIA ESPINOSA
Coordinadora Postgrado de Neuropediatria
Universidad Militar Nueva Granada – Hospital Militar Central

ASESOR METODOLOGICO
DOCTORA ADRIANA BOHORQUEZ
Médico Psiquiatra, Epidemiólogo
Subdirección de Investigación y Docencia Hospital Militar Central

2010.

NOTA DE SALVEDAD

La universidad Militar Nueva Granada no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velara por el rigor científico, metodológico y ético, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN *página 4*
2. INTRODUCCIÓN *página 5*
3. FUNDAMENTO TEORICO *página 6*
4. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA *página 15*
5. JUSTIFICACIÓN *página 16*
6. OBJETIVOS *página 17*
7. METODOLOGIA *página 18*
 - a. DISEÑO DEL ESTUDIO
 - b. LUGAR DONDE SE REALIZO LA INVESTIGACIÓN
 - c. POBLACIÓN BLANCO
 - d. POBLACION Y MUESTRA
 - e. CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - f. CRITERIO DE EXCLUSIÓN
 - g. DEFINICIÓN DE VARIABLES
 - h. MEDICIONES E INSTRUMENTOS
 - i. MÉTODOS DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN
8. PLAN DE ANALISIS *página 22*
 - a. METODOS Y MODELO DE ANALISIS DE LOS DATOS SEGÚN TIPO DE VARIABLES.
 - b. PLAN DE RECOLECCION DE LA INFORMACION
 - c. PROCESAMIENTO DE DATOS
 - d. ESTRATEGIA DE COMUNICACION
9. ASPECTOS ÉTICOS *página 23*
10. RESULTADOS *página 24*
11. DISCUSIÓN *página 26*
12. CONCLUSIONES *página 28*
13. BIBLIOGRAFIA *página 29*
14. ANEXOS -LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS –*página 31*

RESUMEN

Introducción: Las malformaciones del desarrollo de la corteza son alteraciones en la proliferación, migración u organización neuronal que pueden ser causa de retardo del desarrollo, retardo mental, parálisis cerebral y epilepsia.

Objetivo: Describir las características clínicas y radiológicas de pacientes con diagnóstico de malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral en la población que asiste al servicio de neuropediatría del Hospital Militar Central e Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt en Bogotá durante el periodo de Febrero de 2007 hasta Febrero de 2010.

Metodología: Es un estudio descriptivo tipo serie de casos, se analizaron variables sociodemográficas, clínicas, radiológicas y comorbilidades teniendo en cuenta si eran variables cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión de datos y cualitativas con distribución de frecuencias y proporciones por medio del Paquete Estadístico Stata 10.0.

Resultados: Se caracterizaron 71 pacientes 52% femenino y 48% masculino, la con procedencia de Bogotá (62%), el tipo de lesión más frecuente fue esquizencefalea 31%, Lisencefalea 18% y polimicrogiria 17%, actualmente en edades de 1 a 5 años. El examen neurológico y Neurodesarrollo general fue anormal en el 85% de los casos. Las anomalías cerebrales asociadas fueron del 38% siendo la agenesia o disgenesia del cuerpo calloso la más frecuente. El motivo de consulta para el diagnóstico fueron las convulsiones 33.80% pudiéndose manejar farmacológicamente. Dentro de las comorbilidades más frecuentes epilepsia 67.61%, parálisis cerebral 56.34% y retardo mental 30.99% .

Conclusión: El fenotipo clínico es diferente en las diversas malformaciones sin embargo la epilepsia es el principal síntoma y comorbilidad, se coincide con un estudio ya realizado en Colombia donde se caracteriza con una buena muestra de población el tipo de lesión esquizencefalea sin poder confirmar que esta sea la más prevalente dada la metodología del estudio.

Palabras claves : *malformación cortical, epilepsia, neuroimagen, parálisis cerebral .*

INTRODUCCION

Las malformaciones del desarrollo de la corteza son etiologías frecuentes de desordenes neurológicos como retardo del desarrollo, retardo mental, parálisis cerebral y epilepsia (10) y en la población colombiana se desconoce la incidencia, prevalencia y presentación clínica de esta patología.

En la literatura universal solo hay un artículo de serie de casos de Pascual et al (2003) (1) en España sobre malformaciones de la corteza cerebral, el resto de estudios que se encuentran son series de casos sobre uno de los tipos de malformación de la corteza tales como esquizencefalia Denis et al (19) , Kopita et al (20) , heterotopias y displasias corticales Zafer Koc et al (21), Guerrini R et al (4), tuberos corticales Osborne et al (5) entre otros; eventualmente hay estudios analíticos como el de *Curry et al* (22) donde calculan la incidencia de esquizencefalia en Estados Unidos de 1,54/100.000 recién nacidos vivos durante los años 1985 y 2001; y de esta misma patología hay un estudio de casos y controles Lopes et al (23) de 24 pacientes con esquizencefalia unilateral y 20 con compromiso bilateral.

En la literatura latinoamericana hay 4 estudios publicados Bonet H et al (24) (Argentina), Amaral et al (25) (Brasil), Hernandez et al (26)(Chile) y Colombia en el 2008 de Mejía et al (27) todos estos sobre uno de los tipos de las malformaciones de la corteza cerebral por ende es necesario conocer acerca de todos los tipos de malformaciones ya que no sabemos cual es la mas frecuente , como es su presentación radiológica, a que edades es mas frecuente o con que comorbilidades se presentan.

FUNDAMENTO TEORICO

En el proceso de formación de la corteza cerebral se dan tres fases embriológicas fundamentales:

1. Fase de proliferación celular de las zonas germinales: fase en la que nacen las células nerviosas (a partir del 3-4 mes de gestación). La gran mayoría de neuronas y de células gliales se originan en las zonas germinales o matrices germinales, situadas en las paredes de los ventrículos laterales, cuya estructura es conocida también como zona germinal ventricular o neuroepitelio.
2. Fase de la migración neuronal: Las neuronas se dirigen a su lugar definitivo.
3. Fase de organización horizontal y vertical de las neuronas:
Se produce una diferenciación y consecuente organización de las neuronas que han migrado para el desarrollo cortical normal. (1)

Cualquier alteración durante estas etapas embriológicas puede ser causal de la manifestación de esta patología.

CLASIFICACION DE LAS MALFORMACIONES DE LA CORTEZA CEREBRAL.
Barkovich 2001.(2)

I. Malformaciones debidas a la anormal proliferación o apoptosis neuronal y glial

A. Disminución de la proliferación o incremento de apoptosis: *Microcefalia*

1. Microcefalia con grosor normal de corteza
2. Microlisencefalia (microcefalia extrema con adelgazamiento de la corteza)
3. Microcefalia con polimicrogiria o displasia cortical

B. Incremento de la proliferación o disminución de la apoptosis (tipos de células normales):
Megalencefalia

C. Proliferación anormal (tipos de células anormales)

1. No neoplásicas:
 - a. Hamartomas corticales de tuberoesclerosis
 - b. Displasia cortical con células balonadas
 - c. Hemimegalencefalia
2. Neoplásicas (asociadas con desordenes de la corteza)
 - a. DNET (Tumor Neuroepitelial Disembrioplasico)
 - b. Ganglioglioma
 - c. Gangliocitoma

II. Malformaciones debidas a migración neuronal anormal

Lisencefalia / heterotopia subcortical en banda – espectro

Complejo *Cobblestone*

Síndromes de distrofia muscular congénica

Síndromes sin compromiso muscular

Heterotopias

Subependimaria o periventricular

Subcortical (otras heterotopias en banda)

Marginal Glioneuronal.

III. Malformaciones debidas a organización cortical anormal (Incluye retardo en la migración neuronal)

A. Polimicrogiria y esquizefalia

1. Síndrome de polimicrogiria bilateral
2. Esquizefalia (polimicrogiria con labios)
3. Polimicrogiria con otras malformaciones cerebrales o anormalidades

4. Polimicrogiria o esquizencefalia como parte de síndromes de múltiples anomalías congénitas o retardo mental

B. Displasia cortical sin células balonadas

C. Microdisgenesias

IV. Malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral y las no clasificadas

A. Malformaciones secundarias a errores innatos del metabolismo

1. Desórdenes mitocondriales y del metabolismo del piruvato

2. Desórdenes peroxisomales

B. Otras malformaciones no clasificadas

1. Displasia sublobar

2. Otras.

I. Malformaciones debidas a la anormal proliferación o apoptosis neuronal y glial

Las alteraciones en este proceso migratorio pueden afectar a ambos hemisferios cerebrales e incluso al cerebelo, bien sea de forma generalizada o focal.

A. Alteraciones generalizadas: microlisencefalia

Es una microcefalia severa congénita, que incluye a cerebro y cerebelo, en cuyo proceso patológico puede haber alteraciones de la proliferación y de la migración neuronal. El tronco cerebral y el cerebelo son hipoplásicos en algunos subtipos, pero no otros. Son niños que nacen con la cabeza muy pequeña. Los pacientes pueden mostrar otras alteraciones ajenas a las cefálicas, tales como acromicria y nefropatía, y algunos pueden morir en los primeros días o semanas de vida, otro no (3).

B. Alteraciones focales o multifocales: hemimegalencefalia

Un hemisferio cerebral se amplía y se presenta con la corteza gruesa, circunvoluciones de ancho y surcos reducidos. Desde el punto de vista patológico, el hemisferio megalencefálico muestra áreas de heterotopías, paquigiria y polimicrogiria, así como gliosis en sustancia blanca. Hay neuronas gigantes (de hasta un 80 μ m de diámetro) llamadas “células de balón”. El trastorno se manifiesta desde el primer año de vida por crisis focales o generalizadas de muy difícil control, hemiparesia o hemiplejía, y retraso del desarrollo psicomotor severo o niveles cognitivos normales. (4)

C. Proliferación No neoplásica: Esclerosis Tuberosa

La esclerosis tuberosa o el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno multisistémico que afecta principalmente el sistema nervioso central, el corazón, la piel y el riñón. Su incidencia es de 1 en cada 6000 a 10000 nacidos vivos (5) y se calcula una prevalencia entre 10 -14 en 100 000 personas. (6) La TSC se transmite como un rasgo autosómico dominante, con expresión variable. Los estudios de ligamiento han permitido la identificación de dos loci de TSC, el mapeo de cromosoma 9q34 (TSC1) que codifica para hamartina y 16p13.3 (TSC2) que codifica para tuberina.

Las crisis epilépticas son frecuentes en el TSC, suelen empezar antes de la edad de 15 años, sobre todo en los primeros 2 años de vida: 63,4% antes de un año y el 70% antes de dos años. Los espasmos Infantiles son la manifestación más común de epilepsia en el primer año de vida, a veces precedido por crisis parciales. La evaluación clínica indica que los pacientes esporádicos con mutaciones TSC1 tienen una enfermedad más leve que los pacientes con mutaciones TSC2, incluyendo una menor frecuencia de las crisis, retraso mental de moderado, menos nódulos subependimarios y túberes corticales, menor compromiso a nivel renal, no hamartomas de la retina y menos angiofibromas faciales.

A nivel cerebral los rasgos característicos son los túberes corticales, los nódulos subependimarios y los tumores de células gigantes. Imagenológicamente los tubérculos

corticales están directamente relacionados con la epileptogénesis. Se han identificado por su aspecto nodular, textura firme, y la variabilidad en sitio, número y tamaño. Microscópicamente, los tubérculos consisten en la proliferación de neuronas subpiales gliales con la orientación de los procesos gliales perpendicular a la superficie pial, y una irregular laminación neuronal con células gigantes multinucleadas. (7)

II. Malformaciones debidas a migración neuronal anormal.

A. Malformaciones generalizadas

i. Lisencefalia o Agiria

La lisencefalia se usaba al igual que la agiria pero literalmente Lisencefalia es circunvoluciones lisas mientras que Agiria significa ausencia de circunvoluciones y se puede alternar con áreas de Paquigiria que es la reducción de las circunvoluciones siendo estas muy anchas, aplanadas y separadas por unos surcos muy poco profundos. La Incidencia de la lisencefalia es de 1 a 1.2 / 100.000 recién nacidos. (8)

Entre la agiria – paquigiria y la lisencefalia (circunvoluciones lisas) hay una diferencia a nivel clínica por severidad pero macroscópicamente ambas tienen escaso crecimiento y bajo peso cerebral. (9)

Estos pacientes presentan crisis epilépticas de comienzo temprano, espasmos infantiles con síndrome de West y retraso psicomotor severo.

A nivel microscópico la principal afectación se observa en el neocórtex: el Hipocampo, la zona temporal adyacente y la corteza límbica. La corteza en la lisencefalia y en la agiria -paquigiria presenta cuatro capas: 1. Molecular.2. Capa superficial de células nerviosas fina. 3.Una capa constituida por un plexo tangencial de fibras mielinizadas que contienen pocas neuronas. 4. Una capa gruesa en la que falta el orden en las neuronas, invadiendo las zonas subyacentes de sustancia blanca.

La agiria cortical suele ir asociada a otras alteraciones de la migración neuronal, tales como heterotopías en los núcleos olivares inferiores y/o en la capa molecular de la corteza cerebelosa, así como anomalías en la vía piramidal y en otras estructuras acompañándose de la presencia de unos ventrículos laterales dilatados, especialmente en zonas posteriores (colpocefalia), y anomalías de zonas anteriores y/o posteriores del cuerpo calloso.

La gravedad de la agiria-paquigiria se clasificó en grados de acuerdo con criterios de neuropatología y de neuroimagen

Grado 1: agiria total sin paquigiria.

Grado 2: agiria difusa con paquigiria frontal o temporal

Grado 3: paquigiria frontotemporal con agiria posterior

Grado 4: paquigiria difusa completa.

Grado 5: “síndrome de doble corteza”(heterotopía subcortical laminar o ‘en banda’ (10)

Desde el punto de vista genético, la lisencefalia incluye 5 tipos.

1. El tipo I o Lisencefalia Clásica :

Cuenta en su corteza con cuatro capas neuronales, tiene 2 subtipos:

I.a. Secuencia de Lisencefalia aislada:

El perímetro cefálico al nacer es normal y luego no crece adecuadamente desarrollando Microcefalia al año de edad. Clínicamente presenta fascies con hundimiento bitemporal del cráneo y mandíbula pequeña. Inicialmente cursan con hipotonía, escasa

movilización de extremidades, alteraciones en la deglución y luego pasan a Hipertonía. Presentan crisis convulsivas entre los 6 a 12 meses de tipo espasmos infantiles, síndrome de West y Lenox-Gastaut. A nivel Electroencefalografico (EEG): pueden presentar amplitud alta y Frecuencias rápida. Los Hallazgos neurorradiológicos: son pobre desarrollo de las fisuras rolándicas y silvianas y falla en la opercularización de las ínsulas, Adelgazamiento moderado de la corteza (5-10mm), Anormalidad de señal de la sustancia blanca , Dilatación de los ventrículos laterales, Adelgazamiento del cuerpo calloso , Persistencia del septum cavum pellucidum.

A nivel de Genética se han encontrado 3 genes asociados :

-Gen LIS1: (PAFAH1B1 – 17p13.3): su mutación produce disfunción de la Dineína, un proteína microtubular citoplasmática, involucrada en la migración neuronal, mutación iatrogénica o deleción , no correlación genotipo fenotipo.

-Mutación en TUB1A (complejo alfa tubulinico): Gen localizado en el cromosoma 12q12-q14, codifica para una proteína tubulina que representa el mayor componente del complejo microtubular necesario para el movimiento celular.

-Cromosoma X, LOCUS Xq24-q24 , codifica la Doble cortina. DCX. (11)

I.b. Síndrome de Miller Diecker:

El cuadro lo describieron independientemente estos dos autores en 1963 y 1969 en dos hermanos. Este tipo se acompaña de Deleción de 2 o mas loci genéticos en la banda 17 p13.3 los cuales causan los fenotipos en el 60% de los casos. Presentan Anormalidades craneofaciales como nariz corta y respingada, labio superior largo y protuberante, berbellón delgado, aplanamiento de la parte media de la cara. Se ha asociado a malformaciones cardíacas 20-25%, anomalías genitales masculinos 70%, Hoyuelos sacros 70% y clinodactilia 40-45%. A nivel neurológico presentan retardo mental y epilepsia de difícil control, y se pueden acompañar de agenesia del cuerpo calloso e hipoplasia cerebelosa. (10)

II. Lisencefalia Tipo II O Lisencefalia en Empedrado /Complejo Cobblestone o Tipo Walker:

Carece de estratificación laminar cortical, presentan alteraciones corticales complejas, ya que, además de la lisencefalia tienen polimicrogiria (aumento en el numero de circunvoluciones), alteraciones de sustancia blanca y participación de las malformaciones de otras estructuras como el cerebelo por lo que se le atribuye también el nombre de Empedrado o Complejo Cobblestone . Tiene 3 subtipos:

II. a. Síndrome de Walker Walburg

Es el más severo de este pequeño grupo, tiene una distribución mundial amplia, su incidencia en Italia es de 1.2/100.000 recién nacidos (13). Para su diagnóstico se requieren los siguientes criterios clínicos: Macrocefalia 84%, Malformaciones retinianas 100%, Lisencefalia tipo II 100%, Distrofia muscular congénita 100% y Malformación del cerebelo 100%, puede asociarse a encefalocele. A nivel radiológico se encuentra lisencefalia en empedrado típica con varios grados de severidad, Hipogenesia pontina , Agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, del vermis cerebeloso y Hidrocefalia e hipomielinización.

Genéticamente se ha asociado a:

- Gen de la proteínas o-manosil transferasa 1 y 2: (POMP1 en 9q34 y en el gen POMT2), -Gen FCMD mutación del gen FKTN localizado en 9p31.

-Involucrados en la glicosilación de alfa – distroglican, una proteína extracelular capaz de unir los componentes de la matriz extracelular como la laminina , agina.

-Neurexina y perlecan.

Las mutaciones de estos genes comprometen la integridad de la zona marginal de la corteza, las neuronas migran más adelante de la superficie pial formando el patrón típico en empedrado. (10)

II.b. Enfermedad músculo-ojo-cerebro

Este cuadro lo describieron Santavuori como una enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por Distrofia Muscular Congénita (DMC), anomalías oculares y malformaciones cerebrales. Fue descrita originalmente en Finlandia y todavía es más frecuente en esa población étnica que en cualquier otra. Las alteraciones oculares consisten en miopía congénita grave, glaucoma congénito, palidez de las papilas ópticas e hipoplasia retiniana y de los nervios ópticos. Las alteraciones cerebrales consisten en retraso mental, hidrocefalia, crisis mioclónicas y alteraciones en el EEG. Clínicamente presentan hipotonía desde los primeros meses y debilidad muscular generalizada, que se extiende también al cuello y la cara. La histología muscular presenta los típicos signos de distrofia muscular. Radiológicamente presentan Hidrocefalia y paquigiria. A Nivel molecular se ha encontrado una mutación β 1,2-N-acetilglucosamiltransferasa. (POMgnT1) en el Cromosoma 1p32-34 .

La O-manosilación es un tipo raro de glicosilación en mamíferos, y ocurre en un pequeño número de glicoproteínas del cerebro, de los nervios periféricos y de los músculos esqueléticos. (10)

II.c. Distrofia muscular congénita tipo Fukuyama

Descrita por Fukuyama en 1960, en población Japonesa, es un trastorno autosómico recesivo, siendo la forma leve de las lisencefalias tipo II. Presentan

Hipotonía severa, debilidad muscular progresiva, escoliosis, contracturas articulares, retraso psicomotor profundo, Retardo mental, y adquieren poco lenguaje. Se asocia a epilepsia y crisis febriles, el compromiso ocular puede ser con displasias retinianas que conducen a miopía, nistagmos y degeneración coriorretiniana menos severa que las dos anteriores. La edad media de supervivencia es de 16 años por insuficiencia respiratoria. Las enzimas musculares séricas aparecen con cifras normales o ligeramente elevadas. La biopsia muscular presenta las alteraciones propias de una distrofia muscular. Radiológicamente cursan con polimicrogiria (PMG) temporooccipital o PMG zonas frontales y la lisencefalia-paquigiria en partes posteriores de los hemisferios. A nivel genético se ha demostrado relación en el cromosoma 9q31-33, gen que segrega la proteína fukutina, glicosilación α -dístroglicano. (10)

Se han descrito además otros nuevos tipos de Lisencefalias:

-Lisencefalia Ligada a X con Agenesia del cuerpo calloso.

Presenta adelgazamiento de la corteza con malformaciones en los giros siendo más severa en las regiones posteriores que anteriores, asociado a genitales ambiguos y agenesia del cuerpo calloso. Clínicamente inician con epilepsia neonatal, inestabilidad en la temperatura por disfunción hipotalámica, anomalías genitales con micropene y criptorquidia. Radiológicamente evidencian un adelgazamiento de 5-6 mm con paquigiria anterior y posterior, señal anormal de la sustancia blanca, ausencia del cuerpo calloso y quistes a nivel de sustancia gris. Genéticamente hay mutación en el gen ARX xp22 expresado en neuronas del prosencefalo y en el intersticio de las gónadas masculinas para su diferenciación. (13)

-Lisencefalia con Hipoplasia cerebelar:

Es un cuarto tipo ya que hay subdesarrollo cerebelar, grados variables de hipoplasia del vermis hasta aplasia total. Los Aspectos neurorradiológicos evidencian Paquigiria,

displasia del hipocampo, tallo hipoplásico, disminución del volumen y la circunvolución.

Genéticamente hay mutación de reelin (RELN) 7q22 que codifica una matriz extracelular asociada a glicoproteínas crítica para la regulación de la migración neuronal y mutación en el gen VLDLR. (14)

-Microlisencefalia:

Presentan severa microcefalia al nacer, con migración anormal y sobrevida neuronal anormal. Hay 2 tipos ya descritos genéticamente:

Tipo A: Síndrome de Normal Roberts: Sin anomalía infratentorial

Tipo B: síndrome de Barth con Hipoplasia severa del cerebelo y del cuerpo calloso

Molecularmente demostrado por Mutación en MOMP1. (15)

-Paquigiria

La paquigiria generalizada, (grado 4). Se trata de una malformación más rara y menos severa que la lisencefalia. Ocurre esporádicamente, pero se puede observar una forma ligada al X y otra autosómica recesiva. Clínicamente se observa un mejor grado de desarrollo que en los casos de lisencefalia completa o de agiria-paquigiria, ya que presentan funciones que nunca se adquieren en los cuadros anteriores, como la deambulación, que habitualmente se presenta después de los tres años, el control de esfínteres y un lenguaje elemental. Estos niños no tienden a desarrollar tantas contracturas. En todos los casos se observa microcefalia. La sobrevida en estos pacientes es mayor que en los niños con lisencefalia intensa. La epilepsia puede ser de muy difícil control. Es causada por una expresión defectuosa del gen L1CAM, un gen de las moléculas de adhesión que unen los neuroblastos migratorios a las fibras radiales gliales. (15)

3.Heterotopias:

Las heterotopias de la sustancia gris son acumulaciones de las células nerviosas en ubicaciones anormales. Se produce por interrupción de las neuronas a lo largo de la trayectoria de la migración de la zona germinal periventricular a la corteza, las neuronas ectópicas se localizan en un área que no es corteza. Pueden estar aisladas o asociadas con anomalías estructurales. Se presentan de forma hereditaria o adquiridas (trauma, infección, o toxinas maternas.).

1.Heterotopias Subependimarias o Nodulares periventriculares :

Nódulos de sustancia gris subependimaria, de localización periventricular, en cualquier parte o en todas las zonas de los ventrículos laterales, su ubicación más frecuente es trígonos, cuernos temporales y occipital, con frecuencia se asocia a agenesia de cuerpo calloso.

Su herencia es dominante, ligado al cromosoma X. El gen *filamin 1 (FLN-1)*, codifica una proteína que se une a la actina. Lesiones nodulares dentro de la región subependimaria. Los niños con heterotopia aislada manifiestan síntomas clínicos leves, desarrollo y función motora normal, llegando a presentar síntomas neurológicos como Eventos Cerebro Vasculares y convulsiones en la segunda década de la vida. Las niñas con heterotopias subependimarias ligadas al X presentan una gran cisterna magna.

Los niños con HS sindrómico pueden tener malformaciones corticales asociadas, sindactilia, anomalías auditivas. La mitad de los varones podrían recibir las mutaciones del gen *FLN-1 de una madre* afectada, y algunos podrían sufrir aborto.

Radiológicamente son masas ovoides, lisas, isointensas con la sustancia gris.

Si es ovoide el eje mayor se encuentra paralelo a la pared ventricular adyacente.(1).

-Heterotopias Subcorticales:

Detención neuronal ectópica que puede tener lugar en cualquier localización desde la sustancia blanca periventricular a la zona de unión cortico-subcortical. Hay de dos tipos :1.Heterotopia nodular que son focos de sustancia gris en forma de lóbulos dentro de la sustancia blanca subcortical.

2.-Heterotopia laminar-curvilínea son regiones lineales irregulares de sustancia gris ectópica con múltiples puntos de continuidad con el córtex que la recubre.

Se presentan crisis convulsiva durante la primera década y tienen hemiparesia contralateral a la malformación. Algunos cursan con alteraciones intelectuales y motoras variables, dependiendo del tamaño de la heterotopia y el efecto de la corteza que la recubre. En las Imágenes por resonancia la porción del hemisferio con las Heterotopias es pequeña y la corteza que recubre la heterotopia es delgada, con surcos poco profundos, pueden crear efecto de masa en el ventrículo adyacente o con la cisura interhemisferica confundirse con tumores pero para su diagnostico diferencial las heterotopias carecen de edema circundante, permanecen isointensas con la sustancia gris en todas las imágenes y no realzan con el contraste. Se asocian a Agenesia de cuerpo calloso , hipogenesia 70% ,el cuerpo estriado ipsilateral es displasico 70%. Genéticamente pueden ser Autosomicas Recesivas por mutación en el gen ARFGEF2 20q13.3 o por Cromosomopatías: duplicación del cromosoma 5 y delección del cromosoma 6 ò 7 o asociarse al LIS1 17p13.32 y DCX Xq22.3-q23-3 (1).

-Heterotopia en banda o Síndrome de doble corteza (DC).

También conocida como Heterotopia subcortical laminar o lisencefalia ligada al cromosoma X (Li-X).

Las neuronas se sitúan en la zona subcortical en forma de banda, se extiende por ambos hemisferios o por una porción . Existen 3 formas: Completa: cuando rodean a la sustancia blanca central , Parcial cuando los lóbulos frontales están comprometidos y Banda de heterotopia en lóbulo temporal.

La clínica se marca por las crisis epilépticas y el retraso mental. La mayoría de los pacientes son mujeres, ya que el trastorno presenta herencia dominante ligada al cromosoma X por el gen *doblecortin* que se localiza en el cromosoma Xq21-24 o con Mutación de ARFGEF2 :que produce microcefalia, alargamiento de los ventrículos, retardo en la mielinización. Los varones afectados desarrollan lisencefalia porque todas las neuronas expresan el alelo mutante *DC/Li-X*, acompañadas clínicamente de deficiencias neurológicas de grado severo y convulsiones neonatales. (1)

III. Malformaciones debidas a la anormal migración tardía y organización cortical.

III.a. Polimicrogiria.

Son las diversas entidades que presentan Polimicrogiria (PMG) que significa corteza con muchas circunvoluciones pequeñas, separadas por muchos surcos que son poco profundos, a nivel microscópico la capa de células profundas se continúa con la corteza normal adyacente, mientras que en la corteza del cerebro paquígírico la capa celular profunda no se une con el neocórtex y forma una masa subcortical de sustancia gris.

Se considera que existen dos grandes grupos de PMG. Por un lado, pueden estar las diversas variedades de PMG, bilaterales y unilaterales, posteriores y anteriores, y por otro, la esquizefalia. la mayoría de las veces se presenta localizada en una zona determinada del cerebro, como la cisura silviana de uno o de ambos lados, la zona frontal, la zona parietooccipital o cualquier lugar del cerebro.

Su incidencia es desconocida por heterogeneidad clínica y etiológica, se ha asociado a Infección por Citomegalovirus, hipoperfusión placentaria en el segundo trimestre, isquemia hipoxia cerebral perinatal, transfusión gemelo – gemelo, muerte fetal de un gemelo in útero, ingestión de drogas; también puede ser de origen genético como cuando ocurre en la lisencefalia tipo II de Fukuyama , el síndrome de Meckel Grüber, la incontinenia pigmenti, la enfermedad de Zellweger y adrenoleucodistrofia neonatal.(16)

Clínicamente se presentan con alto riesgo de epilepsia de inicio entre los 4 – 12 años de edad, son famacorresistentes en el 65% de los pacientes. Se dividen según su localización:

1.PMG perisilviana bilateral: presentan retardo mental leve, epilepsia 90% de pacientes, espasmos epilépticos, parálisis pseudobulbar, y problemas para tragar, con diplejía facial, faríngea y de los músculos masticatorios y signos piramidales, radiológicamente cursan con mmicrocefalia, agenesia del cuerpo caloso y displasia septoptica. Genéticamente se ha encontrado en el Cromosoma X , Xq28 (LOD línea 3.08, distal al DXS8103).

2. Polimicrogiria frontoparietal bilateral

La presentación clínica se caracteriza por retardo global del desarrollo, hemiparesia o Cuadriparesia espástica y retardo mental leve a moderado, isotropía, signos piramidales, cerebelares y crisis. Se ha asociado a Citomegalovirus, y herencia Autosomica recesiva, con mutación del gen GPR56 del cromosoma 16q12.2-21.

3.Polimicrogiria parietooccipital parasagital bilateral:

Hay pocos casos descritos, se manifiesta con convulsiones, RM leve o sin déficit cognitivo. alteraciones electroencefalografías en las regiones occipitales.

4.Polimicrogiria unilateral:

Se presentan con hemiparesia 100% , crisis convulsivas 77%, resistentes a fármaco antiepiléptico y con coeficientes intelectuales limites. El electroencefalograma (EEG) presenta descargas paroxísticas en el hemisferio de la polimicrogiria. Se han encontrado asociación al síndrome de Aycardi, Zellweger y Walker Warburg, o con anomalías cromosómicas como deleción de 22q11, monosomia 1p36, trisomia 13.

(17)

III.b. Esquizencefalia:

Anormalidad estructural del cerebro que se extiende desde el hemisferio cerebral hasta la superficie pial del ventrículo lateral y enmarcado por una superficie de sustancia gris. Hay penetración de sustancia gris cortical desde la zona pial adherida a la corteza hasta la misma cavidad ventricular, y constituye una comunicación, unas veces real y otras virtual. La localización de la hendidura es variable pero es mas frecuente en la región silviana. La corteza de sustancia gris que cubre la hendidura es polimicrogirica.

Yakovlev y Wadsworth en 1946 distinguieron dos categorías: esquizencefalia de bordes cerrados (tipo I) y de bordes abiertos (tipo II).

El Tipo II es más común que tipo I. La etiología no esta claramente establecida. Las causas genéticas, vasculares, toxicas, metabólicas e infecciosas (Citomegalovirus). Clínicamente presentan microcefalia, epilepsia, retraso psicomotor global, déficit motor. Puede asociarse a displasia septo óptica, y alteraciones endocrinológicas.

La gravedad de las manifestaciones neurológicas se correlaciona directamente con el tipo, la extensión y la afección uní o bilateral. Los casos más severos son los que corresponden a esquizencefalia bilateral, de bordes abiertos y de gran tamaño.

Los hallazgos neurorradiológicos son agenesia o adelgazamiento del cuerpo calloso y del septum pellucidum, malformación hipocampal, anormalidad de la fosa posterior, quistes ventriculares o aracnoideos.

Genéticamente hay mutaciones heterocigóticas en el gen *homeobox* EMX2 localizado en el cromosoma 10q26.1, expresado en la proliferación de los neuroblastos, probablemente involucrados en el control cortical de la migración. (10)

III.c. Polimicrogiria o esquizencefalia asociada a otros tipos de malformaciones o síndromes malformativos complejos

Se trata de un grupo heterogéneo en el que tanto la PMG como la esquizencefalia, pueden encontrarse en diversos síndromes, tales como el de Aicardi, de Arima, de Delleman y en la hipoplasia unilateral somática e intracraneal, entre otras.

III.d. Displasias corticales focales y multifocales sin células balonadas

Las displasias focales representan el 8% de las disgenesias corticales y éstas se encuentran en el 5-7,2% de las series quirúrgicas. Es importante tener en cuenta que el 60% de las epilepsias intratables presentan alteraciones de la migración neuronal y que en el 42% de los casos tienen resultados excelentes con tratamiento quirúrgico cuando estas alteraciones de la migración son focales (18) Macroscópicamente, las lesiones displásicas corticales se manifiestan

por engrosamiento local de la corteza y mala delimitación de esta zona con la sustancia blanca subyacente. La anomalía puede encontrarse en cualquier área cortical del cerebro. Se pueden presentar como alteraciones motoras, lenguaje, déficit cognitivo o de comportamiento, pero la más frecuente son las crisis convulsivas focales refractarias donde las ayudas diagnósticas como electroencefalograma (EEG), SPECT y PET sirven para confirmar las alteraciones funcionales en las zonas identificadas por la imagen, consiguiéndose un diagnóstico correcto hasta en un 85% de los casos.

Las imágenes en resonancia en T1 muestran engrosamiento local de la corteza, anomalías en los surcos y de las circunvoluciones –estando éstas ensanchadas–, mala delimitación de esta zona cortical respecto a la sustancia blanca subyacente, ensanchamiento del espacio subaracnoideo y a veces dilatación del ventrículo lateral del mismo lado. En T2 hay aumento de la señal de la sustancia blanca subyacente a la zona displásica y mayor borramiento del límite entre la sustancia blanca y la corteza displásica. Se ha sugerido que estos cambios pueden estar producidos por la presencia de neuronas heterotópicas, células gliales raras, desmielinización y reducción del número de fibras mielinizadas. (18)

IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA

Las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral son una alteración durante etapas embriológicas que representa patrones aberrantes en la arquitectura de la corteza cerebral y que puede ser causal de epilepsia, retraso psicomotor, parálisis cerebral y déficit cognitivo. Estas patologías son frecuentes en la consulta de neurología pediátrica por ellos se plantea describir las características clínicas y radiológicas de las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral en la población pediátrica que asiste a la consulta de neuropediatria del Hospital Militar Central e Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt durante el año 2007 a 2010.

JUSTIFICACION

Las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral son una patología que con mas frecuencia se diagnostica como causa de epilepsia refractaria, retardo mental o parálisis cerebral. El conocer la presentación clínica con que se presenta cada una y confirmarlo con una neuroimagen hace el paciente inicie un manejo multidisciplinario mas dirigido.

El estudio es importante y con gran soporte porque se realizo en dos centros hospitalarios de referencia nacional donde se disponen de los pacientes ya que asisten de forma periódica a sus controles.

Los aportes son de gran valía para la literatura científica colombiana ya que actualmente solo se cuenta con un estudio descriptivo de uno de los tipos de malformación de la corteza cerebral : esquizecefalia y seria el primer estudio descriptivo que incluye todos los tipos de malformación cortical .

Los beneficiarios serán la población médica especialista en neuropediatría, fisiatría, genetistas y pediatras quienes conociendo un poco más sobre la enfermedad sospecharan o diagnosticaran más oportunamente la patología lo que finalmente repercutirá en los pacientes y sus familiares.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir las características clínicas y radiológicas de pacientes con diagnóstico de malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral en la población que asiste al servicio de neuropediatría del Hospital Militar Central e Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt en Bogotá durante el periodo de Febrero de 2007 hasta Febrero de 2010.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con malformación del desarrollo de la corteza cerebral.
- Determinar la edad de inicio de síntomas, la edad a la que consultan y la edad en la que se confirma el diagnóstico de la patología.
- Identificar el motivo por el cual consultan.
- Especificar los antecedentes perinatales de estos pacientes.
- Identificar los diferentes tipos de malformación del desarrollo de la corteza cerebral, la frecuencia de cada uno y la semiológica clínica con la que se presentan.
- Clasificar la presentación radiológica de estas patologías, la localización y malformaciones asociadas del sistema nervioso central.
- Describir las comorbilidades de pacientes con malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral.

METODOLOGIA

a. Diseño del Estudio.

Descriptivo tipo serie de casos.

b. Lugar donde se realizo la Investigación.

Hospital Militar Central e Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt.

c. Población Blanco.

La población a estudio son todos los pacientes que ingresen al servicio de neuropediatria desde febrero de 2007 hasta febrero de 2010 con diagnostico de malformación de la corteza cerebral o quien se le sospecho por clínica la patología y se le confirma esta con estudio imagenológico de resonancia magnética cerebral.

d. Población y Muestra

71 pacientes que asistieron a consulta de neuropediatria con diagnóstico malformaciones de la corteza cerebral.

e. Criterios de Inclusión

Niños que asistieron a los servicios de neurología pediátrica de las mencionadas instituciones hospitalarias y cuya patología se diagnostico y clasifico por imagen radiológica de resonancia magnética cerebral de 1.5 tesla.

f. Criterios de exclusión:

Pacientes pediátricos que asistan a los servicios de neurología pediátrica de las mencionadas instituciones hospitalarias y cuyo diagnostico radiológico solo era agenesia del cuerpo calloso, cavum septi pellucidi, colpocefalia, nódulos subependimarios.

g. Variables:

- Sociodemográficas: género, procedencia, edad actual.
- Antecedentes: numero de hijo, tipo de parto, perímetro cefálico, hitos del neurodesarrollo.
- Clínica: motivo de consulta, edad de inicio de síntomas, edad de diagnostico. examen neurológico: pares craneales, tono, fuerza, reflejos, marcha.
- Diagnostico: reporte de resonancia magnética cerebral, electroencefalograma.
- Comorbilidades: retardo mental, grado de retardo mental, epilepsia, edad de inicio de epilepsia, numero de fármaco, tipo de fármaco actual, epilepsia refractaria, parálisis cerebral, tipo de parálisis cerebral, retardo del desarrollo, otros, síndrome genético, tipo de síndrome genético.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

Tabla 1. Definición de Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO	VALORES DE LA VARIABLE
Género	Definido de acuerdo a las características fenotípicas que corresponden a cada sexo.	Cualitativa nominal	1.Femenino 2. Masculino
Procedente	Región geográfica natural de colombiana de la que proviene y distrito capital.	Cualitativa nominal	1.Costa Norte 2.Region Andina 3.Costa Pacifica 4.Orinoquia. 5.Capital. 6. Amazonia.
Edad actual	Meses o años cumplidos al momento de la consulta	Cualitativa Ordinal	1. < 6 meses 2. 7 m-11 m 3. 1-5 años 4. 6-10 años 5. 11-15 años
Edad de Inicio de Síntomas	Meses o años cumplidos al inicio de presentar los síntomas que lo motivaron a consultar	Cualitativa Ordinal	1. < 6 meses 2. 7 m-11 m 3. 1-5 años 4. 6-10 años 5. 11-15 años
Edad de diagnóstico	Meses o años cumplidos en el momento del diagnostico confirmatorio radiológico	Cualitativa Ordinal	1. Prenatal 2. < 6 meses 3. 7 m-11 m 4. 1-5 años 5. 6-10 años 6. 11-15 años
Motivo de consulta (MC)	Causa que los lleva a consultar	Cualitativa nominal	1.Retardo psicomotor 2.Convulsion 3.Paralisis Cerebral 4.Microcefalea 5.Dx prenatal malformación 6.Dismorfia 7.Hidrocefalea. 8.Otro.
Numero de hijo	Numero de descendiente	Cualitativa ordinal	1.1 2.2 3.3 4.4
Tipo de parto	Forma de de nacimiento	Cualitativa nominal	1.Vaginal 2. Cesárea
Perímetro Cefálico	Medida cefálica según tablas de OMS (organización mundial de la salud)	Cualitativa nominal	1.Microcefalea 2.Normocefalico 3.Macrocefalea
Diagnostico	Tipo de malformación cortical	Cualitativa nominal	1.Lisencefalia 2.Hemimegalencefalea 3.Tuber Cortical

			4.Esquizencefalia 5.Agiria-Paquigiria 6.Polimicrogria 7.Heterotopia 8.Displasia Cortical 9.Paquigiria
Neurodesarrollo	Hitos de del desarrollo según la escala Abreviada del desarrollo	Cualitativa nominal	1.Normal 2.Anormal
Examen neurológico: Pares craneales	Evaluación de los pares craneales del II al XII	Cualitativa nominal	1.Normal 2.Anormal
Tono muscular	Estado de semicontracción muscular permanente de carácter reflejo que mantiene la posición y actitud de un individuo	Cualitativa nominal	1.Normal 2.Anormal
Fuerza muscular	Exploración cuantitativa de los grupos musculares durante su examen	Cualitativa nominal	1.Normal 2.Anormal
Reflejos musculotendinosos	Respuesta motora involuntaria desencadenada por el estímulo sensorial de un martillo	Cualitativa nominal	1.Normal 2.Anormal
Marcha	Semiología de la marcha	Cualitativa nominal	1.Normal 2.Anormal
Reporte de Resonancia magnética cerebral	Lectura de imagen cerebral	Cualitativa nominal	_____
Electroencefalograma. (EEG)	Examen no invasivo de diferencia de potenciales cerebrales.	Cualitativa nominal	1.Normal 2.Anormal
Reporte de EEG	Lectura de EEG	Cualitativa nominal	_____
Retardo mental (RM)	Es el funcionamiento intelectual significativamente inferior al promedio. Asociado a conductas adaptativas deficientes.	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Grado de retardo mental	Clasificación del deficit cognitivo	Cualitativa ordinal	0. No aplica 1.Leve 2.Moderado 3. Severo 4 Profundo
Epilepsia	Síndrome cerebral crónico caracterizado por crisis convulsivas recurrentes de manifestación clínica variable y etiologías diversas, que puede correlacionarse con hallazgos paraclínicos como EEG anormal con patrones específicos.	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Edad de inicio de la epilepsia	Edad cumplida en meses o años con las se presento la segunda convulsión.	Cualitativa Ordinal	0. No aplica 1. < 6 meses 2.6 m-11 m 3. 1-3 años 4. 4-6 años 5. 7-9 años 6. 10-13 años 7.>14 años
Numero de	Cantidad de medicamentos	Cualitativa	1.1

fármacos	antiepilépticos	nominal	2. 2 3. 3 4.4
Tipo de fármaco antiepiléptico	Tipo de antiepiléptico que recibe para controlar su enfermedad en la actualidad	Cuantitativa nominal	0.Noaplica 1.Acido valproico 2.Carbamazepina 3.Topiramato 4.Oxcarbazepina 5.Levetiracetam 6.Lamotrigina 7.Clobazam 8.Gabapentin 9.Vigabatrin 10. fenobarbital
Epilepsia refractaria.	Es la que tiene ausencia de control satisfactorio de las crisis epilépticas, a pesar de tratamiento médico adecuado con las dosis máximas toleradas.	Cualitativa nominal	0. No aplica 1.Si 2.No
Parálisis cerebral (PC)	Déficit motor crónico no progresivo	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Tipo de PC	Clases de déficit motor	Cualitativa nominal	0.No aplica 1. hemiparesia 2. Diplejia 3. cuadriparesia espastica 4.Hipotonica
Otras comorbilidades	Patologías neurológicas asociadas diagnosticadas en la consulta o con el tiempo.	Cualitativa nominal	_____
Síndrome genético	Conjunto o patrón de síntomas y signos en un individuo. Su origen es debido a una alteración genética identificada o sospechada.	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Cual Síndrome Genético	Nombre del diagnostico genético dado por genetista de cada institución	Cualitativa nominal	_____

h.Mediciones e instrumentos que se utilizaran

Se desarrollara un cuestionario para la recolección de datos con las variables de interés.

i.Métodos de la recolección de la información.

- Revisión de registro del servicio por motivo de consulta
- Seleccionar de estos los que tenían malformación de la corteza cerebral.
- Al revisar la historia seleccionada confirmar que tuvieran el diagnostico imagen lógico por resonancia cerebral.
- Digitar los datos en cuestionario de recolección.

PLAN DE ANALISIS

- a. El estudio es observacional descriptivo por lo tanto el tipo de variables se analizaron según su clasificación:
Cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión de datos y para las Cualitativas distribución de frecuencias y proporciones.
- b. Procesamiento:
Mediante el Paquete Estadístico: Programa Stata/SE version 10.0.
- c. Plan de recolección de la información: Formato individual registrado a partir de datos Historia Clínica de cada paciente en base de Datos Microsoft Excel v. 2007
- d. Estrategia de comunicación:
Los resultados se difundirán en el medio científico al ser un trabajo de grado para obtener el título de neuropediatra, en el congreso nacional de residentes de neurología y neuropediatría noviembre 2010, y además se publicara un artículo sobre la investigación realizada.

ASPECTOS ETICOS

Teniendo en cuenta las Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del CIOMS Ginebra, 1991 Esta investigación se basa en los cuatro principios éticos básicos: el respeto por las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia.

La información se obtiene de los registros médicos realizados en las dos mencionadas instituciones educativas de la ciudad; se garantizará que los datos obtenidos de las historias se mantendrán bajo confidencialidad, respetando la privacidad de los pacientes según lo estipulado en el capítulo I, artículo 6f y 8 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud por medio de una codificación en la base de datos donde se lleven los registros.

Según el capítulo 11 de esta misma resolución el presente estudio es una Investigación Sin Riesgo para los pacientes ya que emplean un métodos de investigación documental que no realiza ningún tipo de intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se considera la revisión de historias clínicas y por esta razón no se utiliza consentimiento informado.

Teniendo en cuenta el punto 8 de el Tribunal Internacional de Núremberg, 1947 el estudio es conducido únicamente por personas científicamente calificadas.

Las bases de datos son de uso estricto del Hospital Militar Central y el instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, y del personal a cargo de la investigación.

En la base de datos no se registraran los nombres de los paciente, no podrá ser consultada para otros fines y no se prestará a personas distintas al grupo investigador. Una vez terminado el estudio se borrará del disco duro del computador donde se ha procesado y se guardará en medio magnético que contendrá la información final y que será custodiado por el investigador principal.

La información recolectada se utilizará únicamente para los fines del estudio y se dará a conocer al Centro de Investigaciones del Hospital Militar Central y el instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt por medio de publicación en revistas de la especialidad.

El estudio es presentado al Comité Independiente de Bioética en Investigación científica de ambas instituciones como parte de proyectos académicos internos de investigación clínica.

RESULTADOS

Se revisaron historias clínicas desde Febrero de 2007 hasta Febrero de 2010 encontrándose 71 pacientes que cumplían con los requisitos esbozados anteriormente en la metodología y para el objeto del estudio.

Los pacientes se distribuyeron así: 34 masculinos y 37 femeninos, 47.86 % y 52.11% respectivamente (ver gráfico 1). El 61,97% (Tabla 1. N°5) procedían de la ciudad de Bogotá (ver gráfico 2).

El rango de edad de los pacientes en la actualidad fue entre 1 a 5 años . La edad de inicio de los síntomas en el 58% de los casos se presento antes de los 6 meses de edad. (Ver grafico 3). El motivo de consulta mas frecuente fueron las convulsiones con el 33.80% seguido de retardo psicomotor 18.31% y parálisis cerebral 14.08%. El tipo de parto fue 59% vaginal vs 41 % por cesárea, el numero de gestación fue en el 56% de los casos en la primera gestación.

Al examen físico el mayor signo que se encontró fue la microcefalea con el 46.48% .El examen neurológico se presento anormal en el 85% de los casos asociado además a un retardo en el Neurodesarrollo en igual porcentaje.

El tipo de malformación de la corteza cerebral que se encontró en la población a estudio fueron la Lisencefalia, Hemimegalencefalia, Tuber Cortical, Esquizencefalia, Agiria-Paquigiria, Polimicrogiria, Heterotopia, Displasia Cortical y Paquigiria siendo la de mayor frecuencia la Esquizencefalea con el 31%.

En la tabla 2.se anexa algunas de las características ya mencionadas según el tipo de malformación cortical, se evidencia que en los pacientes que presentaron displasia cortical el neurodesarrollo y el examen neurológico en el 100% de los casos fue normal y por el contrario quienes desde el inicio presentaron retardo del desarrollo fueron los que tenían lisencefalea, tuber cortical, agiria paquigiria y heterotopias corticales. Los diagnosticado con tuber cortical el perímetro cefálico fue normal y su diagnostico se presento después del año de edad. La agiria y/o Agiria paquigiria fue la única malformación que no debuto con epilepsia en su totalidad.

Respecto a la edad que se inicio la sintomatología clínica y a la cual se realizo el diagnostico se encontró que en el 58.0% de los casos los síntomas iniciaron antes de los 6 meses y para estos el diagnostico mas oportuno fue entre los 7 a 11 meses (ver Tabla 3).

Dentro de la presentación radiológica de los 13 casos con lisencefalia 1/13 fue con subtipo microlisencefalea , 2/13 con Espectro lisencefalia con heterotopia en banda y 3 con Síndrome Miller Diecker confirmado por valoración Genetica.

De las Esquizencefalias que fue la malformación cerebral mas frecuente en la población a estudio 15/22 fue de Labio Abierto, De estas 5 /15 de labio abierto derecho y 5/15 de labio abierto izquierdo. Su localización fue Frontoparietal 6/10, frontoparietotemporal 2/10 y temporal 1/10. De labio abierto bilateral fueron 5/15 y la localizacion fue frontoparietal.

De Labio Cerrado fueron 4/22 y de Labio abierto y cerrado 3/22: los 3 presentaron labio abierto derecho con localización 2 frontoparietal y 1 frontotemporal y labio cerrado izquierdo en región frontal.

La tercera en frecuencia fue la polimicrogiria la cual presento en el 50% de los casos Polimicrogiria perisilviana bilateral, el 33.34% polimicrogiria unilateral, 8.33% polimicrogiria frontoparietal bilateral y el restante 8.33% parieto occipital parasagital bilateral.

A nivel imagenológico el 38% presento una anomalías multiples asociadas siendo la mas frecuente o común la agenesia o disgenesia del cuerpo calloso. (Ver Tabla 4).

Entre las comorbilidades según cada tipo de malformación cortical cerebral se encontró que las heterotopias corticales no cursan con retardo mental en el 100% de los casos ni con parálisis cerebral, hay que tener en cuenta que la edad de mayor frecuencia de pacientes esta entre los 1 a 5 años por ende el 69% de la población no aplico para la definición de retardo mental, dentro de los que presentaron retardo mental profundo fue la lisencefalea la única que evidencio hasta el momento eso. (Ver Tabla 5).

Para la definición de parálisis cerebral se podía aplicar en el 82% de la población y de esta el 56.34% presento la patología siendo la Cuadriparesia espástica la mas frecuente 28.17% seguido de la hemiparesia en el 22.54% de los casos. La polimicrogiria se manifestó en el 50% con hemiparesia y la lisencefalea fue la única que presento diplejía siendo esta el 1.41% de la población. (Ver Tabla 5).

La epilepsia se presento en el 67.61% de los casos siendo la edad de inicio de presentación muy diversa desde el nacimiento hasta los 3 años de edad sin embargo el 26.76% se evidencio en los menores de 6 meses. (Ver grafica 4).

Para la lisencefalea el síndrome y patrón electroencefalografico mas frecuente fue el west con hipsarritmia en el 38.64% y para los tuberos corticales con el 50% de aparición. Los patrones electroencefalograficos presenciados fueron Actividad focal, hipsarritmia, actividad de punta onda lenta generalizada, perdida de los patrones de fondo y actividad multifocal. Para la población estudio el 49.30% no presento epilepsia refractaria. (Ver Tabla 6). Por consiguiente el 86% de los pacientes tenían mono o biterapia farmacológica, dentro de las cuales el acido valproico, la cabamazepina y el vigabatrin fueron los fármacos antiepilépticos mas usados en su orden.

Para otro tipos de comorbilidades asociadas se encontró en el 38% trastorno del lenguaje, 23 % hipoacusia neurosensorial, 23% alteraciones visuales y en menor porcentaje pie equino varo, trastornos de la deglución y talla baja.

Los síndromes genéticos asociados fueron 13 (18.39%) de los cuales solo 3 hacen parte de los descritos dentro de esta patología como es el síndrome de Miller Diecker, el resto fueron de variada presentación sin correlación patológica.

DISCUSIÓN

Las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral son una alteración en etapas embriológicas que puede ser causal de epilepsia, retardo mental y parálisis cerebral sin embargo se esta reconociendo cada vez con mas frecuencia dado a los avances en tecnología; sin embargo en países en desarrollo el acceso a neuroimagenes de alta resolución aun es insuficiente por ende no se tiene con certeza una incidencia mundial de todas las malformaciones corticales.

Dentro de los estudios que se han realizado sobre todos los tipos de malformación de la corteza cerebral se encuentra el de Pascual-Castroviejo et al (1) en España en el 2003 con 144 pacientes siendo la polimicrogiria (66 casos) la presentación mas frecuente y el estudio de Zafer Koc et al 2007 (21) con 26 pacientes con trastornos de la corteza cerebral siendo las mas predominantes las heterotopias (35%) y las displasias corticales focales (23%) En la presente serie de casos se demuestra que la de mayor frecuencia es la Esquicencefalea con el 31% de presentación seguido de la lisencefalea 18% y polimicrogiria 17%, es importante reconocer que en 2008 Mejia et al reporto en la población colombiana 35 pacientes con esquizencefalia lo que coincide con una mayor presentación de esta malformación en población de igual nacionalidad.

A nivel de distribución de géneros a diferencia de los dos estudio anteriores la presentación de genero mas frecuente es el femenino 52% sin embargo no tiene diferencia significativa según . Para la Lisencefalea se encontró una mayor presentación en el genero femenino 76.92%.

La edad de inicio de síntomas se manifestó de forma muy temprana en la mayoría de la población siendo esta en menores de 6 meses y su diagnostico se realizo de forma oportuna en el 100% de los casos, además dentro de los motivos de consulta se evidencio que el diagnostico prenatal se realizo en el 15.38% de los casos lo que podría reflejar que en pacientes en los que se lleva un seguimiento periódico y continuo el diagnostico es mas oportuno.

El tipo de parto mas frecuente fue el vaginal con el 59% y el numero de gestación fue la primera en el 56% de los casos, en el momento no se encuentra datos publicados sobre esta variable pero llama la atención que al ser una alteración de inicio prenatal tiene mayor frecuencia en el primer embarazo, sin embargo en de los casos de Lisencefalea 3/13 estudiados por genéticas se confirmo síndrome de Miller Diecker por Mutación de LIS1.

El motivo de consulta mas frecuentes fue las convulsiones 33.80% sin embargo no se correlaciona con estudios como el de Zafer Koc et al donde el motivo era la epilepsia refractaria, esta discrepancia puede ser explicada por el tipo de malformación prevalente en cada estudio ya que la de menor presentación para este trabajo fueron las displasia corticales focales y estas son fuente reconocida de probable origen epileptogeno a largo plazo.

En nuestro estudio la refractariedad fue de 27% requiriendo medicación hasta de 4 antiepilépticos pero siendo hasta el momento controladas farmacológicamente, ninguno de los pacientes ha requerido intervención quirúrgica ni estimulador vagal.

Al examen físico se evaluó si presentaban microcefalea o macrocefalea con el fin de identificar un signo clínico que permita iniciar un seguimiento temprano por alto riesgo neurológico y sospecha de esta patología sin embargo no hubo diferencias significativas entre los normocefálicos 39.44% versus los microcefálicos 46.48% .

Estudios como el de Lopes et al 2006 (23) con 24 pacientes con esquizencefalia unilateral y 20 con compromiso bilateral demuestran que los trastornos motores eran más frecuentes y graves en los pacientes con lesión bilateral y en el de Bonet H et al (Argentina) (24) reportan 26 casos con esquizencefalia y describen su caracterización clínica donde encuentran que el 96% presenta alteraciones motoras y a nivel de Colombia Mejía et al (27) describe 35 pacientes la misma patología con el 80% de presentación de parálisis cerebral y cuya mayor clase fue la Cuadriparesia espástica, para este estudio la presentación fue de 77.27% y la presentación más frecuente también fue la Cuadriparesia espástica con el 45.45% seguido de la hemiparesia con el 30.82%.

A nivel de Polimicrogiria Kuzniecky y col (29) reportan crisis epilépticas en el 90% de los casos con edad de comienzo entre los 6 y los 12 años y nosotros encontramos una presentación más baja de 58.33% con edad de comienzo en menores de 6 meses de 25% y entre 1 a 3 años de 24.26%

Con los pacientes que han presentado Tuberos cortical la presentación clínica coincide con la literatura, Tobón et al (28), ya que se han manifestado con convulsiones de inicio temprano que se han clasificado en síndrome de West en el 50% de los casos.

A nivel radiológico estas malformaciones corticales fueron asociadas a múltiples anomalías cerebrales en el 38% siendo más alta que la asociada en el estudio de Mathew y col (30) 31% en el cual para ellos era más frecuente en la Paquigiria y para nosotros en esquizencefalea; sin embargo para cada estudio estos eran los diagnósticos de mayor frecuencia respectivamente.

Con los otros tipos de comorbilidades el estudio reportó que la mayor presentación es con el trastorno del lenguaje 38% todas las demás series de casos omiten este dato.

CONCLUSIONES

Debido a que es un estudio descriptivo no se puede generar conclusiones para la extrapolación de datos sin embargo es el primer estudio a nivel de Colombia que determina unas características generales de todas las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral y se espera realizar estudios colaborativos a nivel de otras instituciones para ampliar la muestra y evidenciar un panorama mas amplio.

El fenotipo clínico es diferente en las diversas malformaciones se coincide con un estudio ya realizado en Colombia donde se caracteriza con una buena muestra de población la esquizencefalea sin poder confirmar que esta sea la mas prevalente.

El inicio de retardo del desarrollo o una focalización en el examen neurológico desde edad muy temprana debe llamar la atención para iniciar un seguimiento riguroso y de esta forma sospechar esta patología.

El diagnostico confirmatorio de las malformaciones de la corteza cerebral lo da la resonancia magnetica cerebral y ante la sospecha clínica se debe solicitar una imagen de alta resolución ya que sin esto hacer un diagnostico certero no es posible.

En nuestra población las convulsiones fueron el principal motivo de consulta para llegar al diagnostico sin dejar a un lado la parálisis cerebral y el retardo mental sin embargo se evidencio que no es una epilepsia farmacoresistente como lo reporta la literatura.

BIBLIOGRAFIA

1. Pascual-Castroviejo a, Pascual-Pascual Viaño J, Martínez V, Palencia R., Malformaciones del desarrollo cortical y su repercusión clínica en una serie de 144 casos , Rev Neurol 2003; 37 (4): 327-344.
2. Barkovich, Kuzniecky R, Jackson G, Guerrini R, Dobyns W, Classification system for malformations of cortical development. Neurology. 2001;57:2168–2178. 17
3. Kuzniecky R, Barkovich J, Malformations of cortical development and epilepsy, Brain & Development 23 (2001) 2±11.
4. Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L, Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord* 2003; 5 (Suppl 2): S 9–S 26.
5. Osborne J, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann NY Acad. Sci 1991;615:125–7
6. Friocourt G, Poirier K, Rakic´ S, Parnavelas J, Chelly J. Therole of ARX in cortical development. Eur J Neurosci 2006;23:11.
7. Dabora S, Jozwiak S, Franz D, Roberts P , Nieto A, Chung J, Choy Y, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 64-80.
8. Lian G, Sheen V, Cerebral developmental disorders, Current Opinion in Pediatrics 2006, 18:614–620
9. Kato M, Dobyns W. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Hum Mol Genet 2003 Apr 1;12(1):R89–96.
10. Verrottia, Spaliceb A, Ursittib F, Papettib L, Marianib R, Castronovob A, et al, New trends in neuronal migration disorders. Euro pean journal of paediatric neurology 14 (2010) 1–12.
11. Cardoso C, Leventer R, Dowling J, et al. Clinical andmolecular basis of classical lissencephaly: mutations in the LIS1 gene (PAFAH1B1). Hum Mutat 2002;19:4–15.
12. Vajsar J, Schachter H. Walker–Warburg syndrome. Orphanet J.Rare Dis 2006;3:1–29.
13. Friocourt G, Poirier K, Rakic´ S, Parnavelas J, Chelly J. Therole of ARX in cortical development. Eur J Neurosci 2006;23:11.
14. Huang Z, Molecular regulation of neuronal migration during neocortical development, Molecular and Cellular Neuroscience 42 (2009) 11–22
15. Guerrini, R., Parrini, E, Neuronal migration disorders, Neurobiol. Dis. (2009), doi:10.1016/j.nbd.2009.02.008
16. Guerrini R, Carrozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical resentation, mal formative patterns and indications for genetic testing. Seizure 2001;10:532–47.
17. Spalice A, Parisi P, Mastrangelo M, et al. Bilateral perisilvian polymicrogyria in Chiari I malformation. Childs Nerv Syst 2006;22:1635–7.

18. Piñol G, Llerda M, Rumià J, Carreño M, De la Puerta, González E, et al. Alteraciones de la migración neuronal: una causa de epilepsia farmacorresistente curable. *Rev Neurol* 2006; 43: 20-4.
19. Denis D, Chateil J, Brun M, Brissaud O, Lacombe D, Fontan D, et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev* 2000; 22: 475-83.
20. Kopyta I, Jamroz E, Marszał E, Kluczevska E. Schizencephaly: clinical and radiological presentation of pediatric patients. *Wiad Lek* 2006; 59: 471-476
21. Zafer K, Koc F, Kaderoglu H. Malformations of Cerebral Cortical Development , Clinical and Imaging Features. *Neurosurg Q* 2007;17:23–28.
22. Curry C, Lammer E, Nelson V, Shaw G. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 2005; 137: 181-9.
23. Lopes CF, Cendes F, Piovesana A, Torres F, Lopes- Cendes I, Montenegro M et al. Epileptic features of patients with unilateral and bilateral schizencephaly. *J Child Neurol* 2006; 21: 757-760.
24. Bonet H, Fajre L, Sialle M, Coronel A, Fauze R, Fagarde J, et al. Esquizencefalia: fenotipo clínico y neuroimágenes en 26 casos pediátricos.
25. Amaral J, Yanaga R, Geissler H, De Carvalho N, Bruck I, Antoniuk S. Schizencephaly: report of eleven cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 244-9.
26. Hernández M, Bolte L, Mesa T, Escobar R, Mellado E, Huete I, Lisencefalia y epilepsia en pediatría, *rev chil pediatr* 2007; 78 (6): 615-620
27. Mejía L, Gómez J, Carrizosa J, Cornejo J. Caracterización fenotípica de 35 niños colombianos con diagnóstico imaginológico de esquizencefalia. *rev neurol* 2008; 47: 71-6.
28. Tobón J, Vallejo D, Cuéllar O, Carrizosa J, Cabrera D, Cornejo J, Caracterización de la esclerosis tuberosa en pacientes que consultan al Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, *Iatreia*, Vol 21, No 4-S (2008)
29. Kuzniecky R, Barcovich J, Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain Dev.* 2001;23:2-11.
30. Thomas M, Subbamma G, Satishchandra P, Malformations of cortical development (MCDs) and epilepsy: Experience from a tertiary care center in south India. *Seizure* 19 (2010) 147–152

ANEXOS -LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Grafico 1.

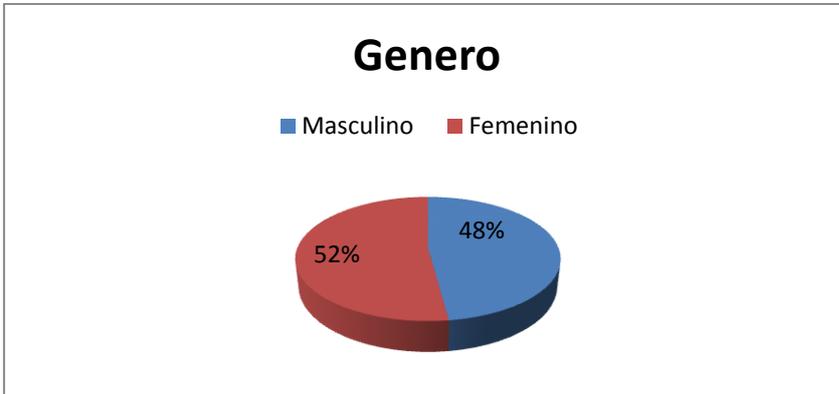


Grafico 2.

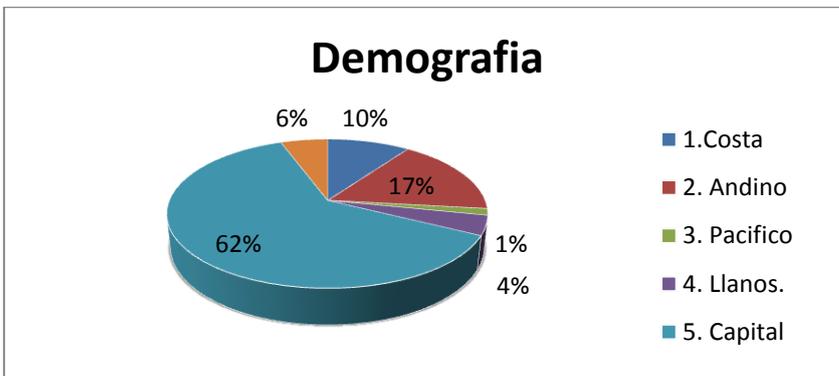
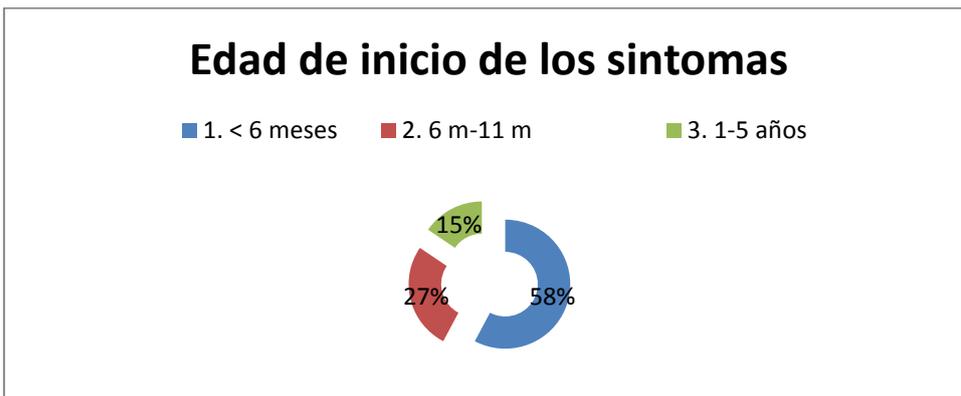


Gráfico 3



Grafica 4.

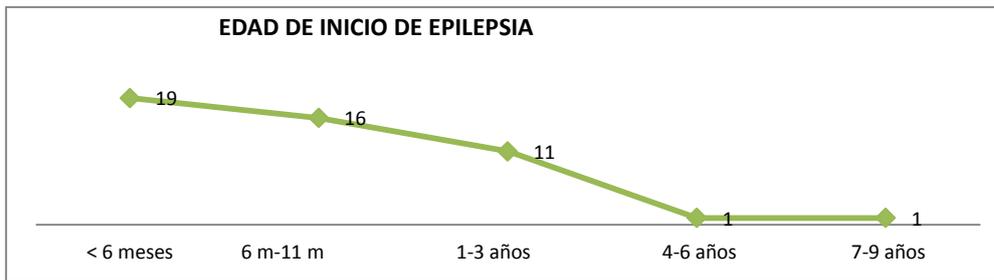


Tabla 1.

PROCEDENTE	Freq.	Percent	Cum.
1	7	9.86	9.86
2	12	16.90	26.76
3	1	1.41	28.17
4	3	4.23	32.39
5	44	61.97	94.37
6	4	5.63	100.00
Total	71	100.00	

Tabla 2. Características según el diagnóstico imagenológico de malformación de la corteza cerebral

Características n (%)	Lisencefalia n= 13 (18%)	Hemimegalencefalia n= 5 (7%)	Tuber Cortical n= 6 (8%)	Esquizencefalia n= 22 (31%)	Agiria-Paquigiria n= 5 (7%)	Polimicrogiria n= 12 (17%)	Heterotopia n= 2 (3%)	Displasia Cortical n= 4 (6%)	Paquigiria n= 2 (3%)	Total n= 71 (100)
Genero										
Femenino	10 (76.92)	2 (40.00)	4 (66.67)	15 (68.18)	2 (40.00)	1 (8.33)	2 (100.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	37 (52.11)
Masculino	3 (23.08)	3 (60.00)	2 (33.33)	7 (31.82)	3 (60.00)	11 (91.67)	0 (0.00)	4 (100.00)	1 (50.00)	34 (47.89)
Perimetro Cefalico										
Microcefalea	10 (76.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (50.00)	4 (80.00)	6 (50.00)	0 (0.00)	1 (25.00)	1 (50.00)	33 (46.48)
Normocefalea	2 (15.38)	3 (60.00)	6 (100.00)	7 (31.82)	1 (20.00)	5 (41.67)	1 (50.00)	2 (50.00)	1 (50.00)	28 (39.44)
Macrocefalea	1 (7.69)	2 (40.00)	0 (0.00)	4 (18.18)	0 (0.00)	1 (8.33)	1 (50.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	10 (14.08)
Edad Actual										
< 6 meses	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.55)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.41)
7 a 11 meses	1 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.41)
1-5 años	10 (76.92)	3 (60.00)	2 (33.33)	7 (31.82)	4 (80.00)	6 (50.00)	2 (100.00)	2 (50.00)	2 (100.00)	38 (53.52)
6-10 años	1 (7.69)	1 (20.00)	1 (16.17)	11 (50.00)	1 (20.00)	2 (16.67)	0 (0.00)	2 (50.00)	0 (0.00)	19 (26.76)
11-15 años	1 (7.69)	1 (20.00)	3 (50.00)	3 (13.64)	0 (0.00)	4 (33.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	12 (16.90)
Motivo de Consulta										
Retardo psicomotor	1 (7.69)	1 (20.00)	0 (0.00)	8 (36.36)	1 (20.00)	2 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	13 (18.31)
Convulsión	7 (53.85)	3 (60.00)	5 (83.83)	1 (4.55)	0 (0.00)	4 (33.33)	1 (50.00)	3 (75.00)	0 (0.00)	24 (33.80)
Parálisis Cerebral	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (16.67)	4 (18.18)	2 (40.00)	3 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	10 (14.08)
Microcefalea	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (13.64)	1 (20.00)	1 (8.33)	0 (0.00)	1 (25.00)	1 (50.00)	7 (9.86)
Dx prenatal de malfor	2 (15.38)	1 (20.00)	0 (0.00)	2 (9.09)	0 (0.00)	1 (8.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (8.45)
Dismorfia	2 (15.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.55)	1 (20.00)	1 (8.33)	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (8.45)
Hidrocefalea	1 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	2 (2.82)
Otros	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (13.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (4.23)
Neurodesarrollo										
Normal	0 (0.00)	2 (40.00)	0 (0.00)	3 (13.64)	0 (0.00)	2 (16.67)	0 (0.00)	4 (100.00)	0 (0.00)	11 (15.49)
Anormal	13 (100.00)	3 (60.00)	6 (100.00)	19 (86.36)	5 (100.00)	10 (83.33)	2 (100.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	60 (84.51)
Examen Neurológico										
Normal	0 (0.00)	2 (40.00)	2 (33.33)	2 (9.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	4 (100.00)	0 (0.00)	11 (15.49)
Anormal	13 (100.00)	3 (60.00)	4 (66.67)	20 (90.91)	5 (100.00)	12 (100.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	60 (84.51)

Tabla 3. Frecuencia de niños según la edad Diagnostica de la Patologia y la edad de inicio de síntomas .

Características n (%)	Edad de Diagnostico					Total n=71 (100)
	Prenatal n=7	< 6 meses n=36	7 m-11 m n=6	1-5 años n=21	6-10 años n=1	
Edad Inicio de Sintomas						
< 6 meses	6 (90.00)	25 (69.45)	6 (100.00)	4 (19.04)	0 (0.00)	41 (58)
7-11 meses	1 (10.00)	10 (27,78)	0 (0.00)	8 (38.01)	0 (0.00)	19 (26.76)
1 a 5 años	0 (0.00)	1 (2.77)	0 (0.00)	9 (42.96)	0 (0.00)	10 (13.84)
6 a 10 años	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (1.40)

Tabla 4. Anomalías Cerebrales Múltiples asociadas a Malformaciones de la Corteza Cerebral según el reporte de resonancia magnética cerebral.

Anomalías Múltiples Asociadas en Resonancia n=27	Numero
Lisencefalia con heterotopia	2
Lisencefalia con colpocefalia	3
Hemimegalencefalia con heterotopia	2
Hemimegalencefalia con Paquigiria	2
Esquizencefalia con ausencia septu pelucidum	3
Esquizencefalia con agenesia de cuerpo calloso	2
Esquizencefalia con disgenesia de cuerpo calloso	3
Esquizencefalia con heterotopia periventricular	1
Esquizencefalia con meningocele nasoetmoidal	1
Agiria –Paquigiria retardo de la mielinizacion	2
Agiria –Paquigiria con ventriculomegalia	2
Agiria –Paquigiria con disgenesia de cuerpo calloso	2
Polimicrogria con hipoplasia del cuerpo calloso	1
Heterotopia subependimaria nodular con agenesia de cuerpo calloso	1

Tabla 5. Frecuencia de Niños con Malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral y comorbilidad con Retardo Mental y Parálisis Cerebral.

Características n/total	Lisencefalia n= 13/71	Hemimega lencefalia n= 5/71	Tuber Cortical n= 6/71	Esquizen cefalia n= 22/71	Agiria- Paquigiria n= 5/71	Polimicro gria n= 12/71	Heteroto pia n= 2/71	Displasia Cortical n= 4/71	Paquigiria n= 2/71	Total n=71 (100)
Retardo mental										
No aplica	9 (69.23)	2 (40.00)	1 (16.67)	6 (27.27)	3 (60.00)	2 (16.67)	2 (100.00)	1 (25.00)	1 (50.00)	27 (38.03)
Con retardo	3 (23.08)	1 (20.00)	4 (66.67)	7 (31.81)	1 (20.00)	4 (33.33)	0 (0.00)	1 (25.00)	1 (50.00)	22 (30.99)
Sin retardo	1 (7.69)	2 (40.00)	1 (16.67)	9 (40.91)	1 (20.00)	6 (50.00)	0 (0.00)	2 (50.00)	0 (0.00)	22 (99)
Grado de retardo										
No aplica	10 (76.92)	4 (80.00)	2 (33.33)	15 (68.18)	4 (80.00)	8 (66.67)	2 (100.00)	3 (75.00)	1 (100.00)	49 (69.01)
Leve	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (33.33)	1 (4.55)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (4.23)
Moderado	0 (0.00)	1 (20.00)	2 (33.33)	1 (4.55)	0 (0.00)	3 (3.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (9.86)
Severo	1 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (22.73)	1 (20.00)	1 (8.33)	0 (0.00)	1 (25.00)	1 (00.00)	10 (14.08)
Profundo	2 (15.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.82)
Parálisis Cerebral										
No aplica	5 (38.46)	0 (0.00)	1 (16.67)	3 (13.64)	1 (20.00)	2 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	13 (18.31)
Si	7 (53.85)	1 (20.00)	1 (16.67)	17 (77.27)	4 (80.00)	8 (66.67)	0 (0.00)	2 (50.00)	0 (0.00)	40 (56.34)
No	1 (7.69)	4 (80.00)	4 (66.67)	2 (9.09)	0 (0.00)	2 (16.67)	2 (100.00)	2 (50.00)	1 (50.00)	18 (25.35)
Tipo de Parálisis Cerebral										
No aplica	6 (46.15)	4 (80.00)	5 (83.33)	5 (22.73)	1 (20.00)	4 (33.33)	2 (100.00)	2 (50.00)	2 (100.00)	31 (43.66)
Hemiparesia	1 (7.69)	0 (0.00)	1 (16.67)	7 (31.82)	1 (20.00)	6 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	16 (22.54)
Diplejia	1 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.41)
Cuadriparesia espastica	5 (38.46)	1 (20.00)	0 (0.00)	10 (45.45)	2 (40.00)	1 (8.33)	0 (0.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	20 (28.17)
Hipotónica	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (20.00)	1 (8.33)	0 (0.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	3 (4.23)

Tabla 6 .Frecuencia de Niños con Malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral y Epilepsia.

Características n/total (%)	Lisencefalia n= 13/71 (18)	Hemimega lencefalia n= 5 /71(7)	Tuber Cortical n= 6/71 (8)	Esquizence falia n= 22/71 (31)	Agiria- Paquigiria n= 5/71 (7)	Polimicrogi ria n= 12/71 (17)	Heteroto pia n= 2/71 (3)	Displasia Cortical n= 4/71 (6)	Paquigiria n= 2/71 (3)	Total n=71/71 (100)
Epilepsia										
Si	11 (84.62)	4 (80.00)	6 (100.00)	11 (50.00)	3 (60.00)	7 (58.33)	1 (50.00)	3 (75.00)	2 (100.00)	48 (67.61)
No	2 (15.38)	1 (20.00)	0 (0.00)	11 (50.00)	2 (40.00)	5 (41.67)	1 (50.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	23 (32.39)
Edad de inicio Epilepsia										
No aplica	2 (15.38)	1 (20.00)	0 (0.00)	11 (50.00)	2 (40.00)	5 (41.66)	1 (50.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	23 (32.40)
< 6 meses	8 (61.53)	1 (20.00)	2 (33.34)	3 (13.63)	2 (40.00)	3 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	19 (26.76)
7-11meses	1 (7.70)	3 (60.00)	1 (16.66)	3 (13.63)	1 (20.00)	1 (4.54)	1 (50.00)	3 (90.00)	2 (100.00)	16 (22.53)
1 -3 años	2 (15.39)	0 (0.00)	3 (50.00)	4 (18.20)	0 (0.00)	2 (24.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (15.50)
4-6 años	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.40)
7-9 años	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.40)
EEG										
No aplica	3 (23.00)	2 (40.00)	1 (20.00)	9 (41.00)	4 (80.00)	6 (50.00)	1 (50.00)	2 (50.00)	1 (50.00)	29 (40.85)
Actividad Focal	1 (7.78)	2 (40.00)	2 (30.00)	6 (22.27)	0 (0.00)	3 (25.00)	1 (50.00)	1(25.00)	0 (0.00)	16 (22.54)
Hipsarritmia	5 (38.46)	0 (0.00)	3 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (8.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	10 (14.08)
Punta y polipunta lenta generalizada	2 (15.38)	1 (20.00)	0 (0.00)	2 (13.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1(25.00)	0 (0.00)	6 (8.45)
Perdida de los patrones	2 (15.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (29.47)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (7.04)
Actividad multifocal	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (13.63)	1 (20.00)	2 (16.66)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (7.04)
Epilepsia Refractaria										
No aplica	2 (15.38)	1 (20.00)	1 (16.67)	10 (45.45)	2 (40.00)	5 (41.67)	1 (50.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	23 (32.39)
Si	3 (23.08)	3 (60.00)	2 (33.33)	1 (4.55)	0 (0.00)	2 (16.67)	1 (50.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	13 (18.31)
No	8 (61.54)	1 (20.00)	3 (50.00)	11 (50.00)	3 (60.00)	5 (41.67)	0 (0.00)	2 (50.00)	2 (100.00)	35 (49.30)