

37 Congreso
Nacional
CENTRO DE
CONVENCIONES
INTERNACIONALES

Barcelona
22/25
MAYO 2024

seram
Sociedad Española de Radiología Médica

FERM
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE RADIOLOGÍA MÉDICA

RC | RADIOLEGS
DE CATALUNYA

Descifrando las anomalías del desarrollo cortical cerebral

Alba Comendador Morales¹, Mauricio José Fernández¹,
Sabela García Benito¹, Samuel Pereiro Pérez¹, Ana
Robles Gómez¹, José Luis Vázquez Castelo¹, María
Milagros Otero García¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Objetivo docente

- Profundizar en la embriogénesis del desarrollo cortical cerebral.
- Conocer los diferentes tipos de malformaciones del desarrollo cortical cerebral en función de la etapa embriológica en la que se produce la alteración.
- Conocer los principales hallazgos radiológicos de las anomalías del desarrollo cortical cerebral, principalmente mediante resonancia magnética.

Revisión del tema

Las anomalías del desarrollo cortical constituyen un grupo heterogéneo de trastornos en los que se altera la formación del córtex cerebral, que puede ser por causas genéticas, infecciosas, vasculares o metabólicas.

Se clasifican en tres grupos según la etapa del desarrollo cortical que se encuentra afectada.

Pueden manifestarse como retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual, parálisis cerebral y epilepsia.

La técnica de imagen más indicada para su estudio es la **resonancia magnética**, ya que permite valorar adecuadamente la sustancia blanca y la sustancia gris, en ausencia de radiación ionizante.

EMBRIOGÉNESIS

El desarrollo de la corteza cerebral es un proceso complejo que se divide en tres etapas, que son dinámicas y ocurren simultáneamente durante las diferentes fases de desarrollo.

1. Proliferación y diferenciación celular

Durante la 7ª semana del desarrollo embrionario, se produce una proliferación de neuroblastos en la zona ventricular y subventricular.

En estas zonas tiene lugar la mitosis de las células germinales para producir neuronas y células gliales, que formarán el cerebro maduro. Algunas de estas nuevas células permanecerán en la matriz germinal multiplicándose, mientras que otras migrarán hacia su destino cortical.

2. Migración neuronal

En la 8ª semana de gestación, se produce la migración de las primeras neuronas desde la zona ventricular y subventricular para formar la corteza cerebral. Comienza con la adecuada orientación de las células antes de su salida, y migrarán utilizando como guía las células gliales radiales.

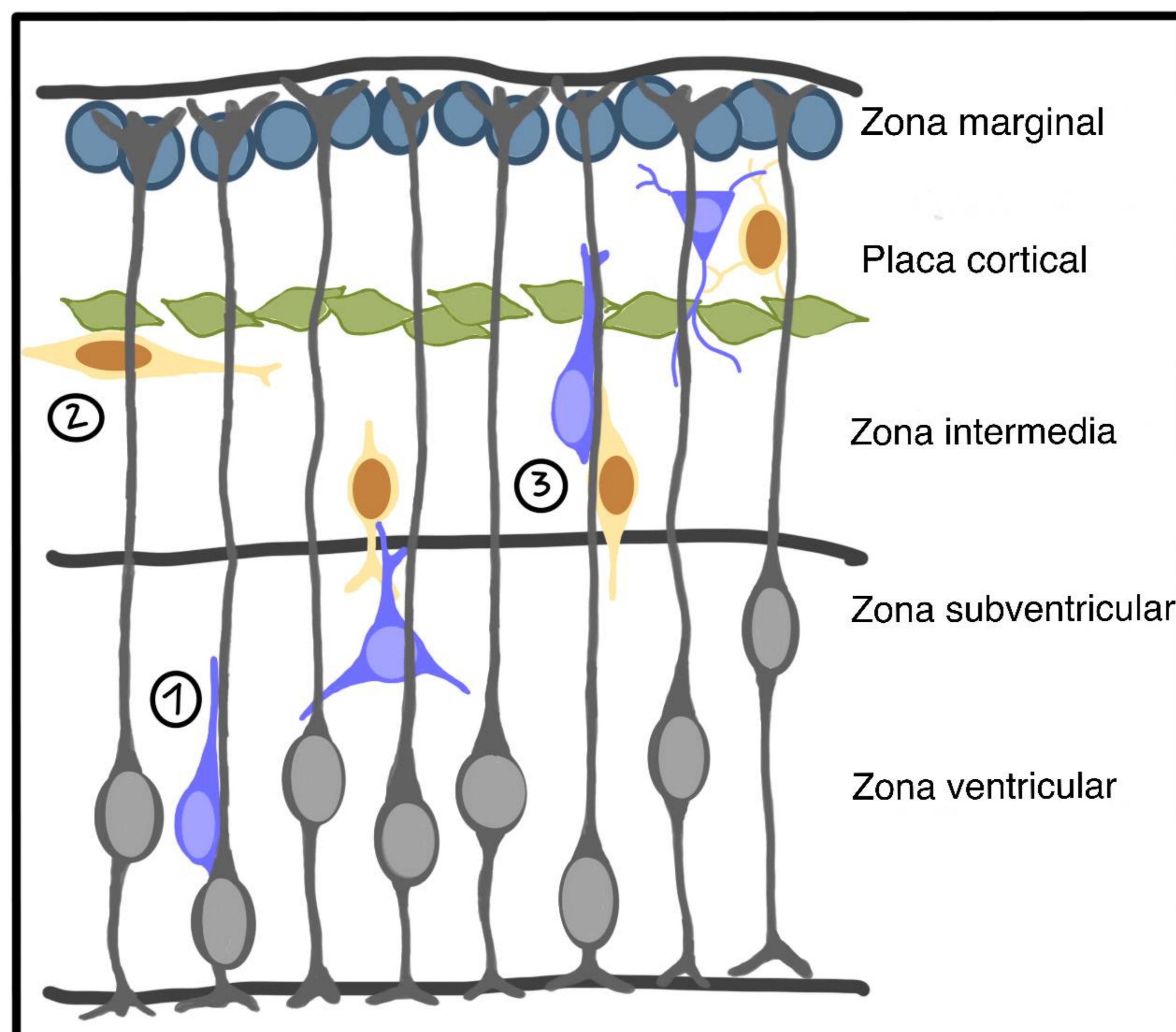


Figura 1. Las **neuronas corticales excitadoras o glutamatérgicas** se adhieren a las células gliales radiales a medida que migran radialmente de la zona ventricular a la zona subventricular (1). Al mismo tiempo, las **interneuronas corticales inhibitoras o GABAérgicas** (2) migran tangencialmente y descienden a la zona subventricular, donde entran en contacto con la neurona de proyección multipolar.

Tras recibir señales posicionales, ambas células migran radialmente (3) hacia la corteza.

3. Organización cortical

La migración sigue un orden establecido que condiciona la posterior organización celular. La corteza se desarrolla de dentro hacia afuera, de manera que las neuronas generadas primero, forman las capas más profundas, mientras que las neuronas generadas más tarde migran más allá para formar las capas superficiales.

A su llegada al córtex, las neuronas se disponen en láminas y establecen conexiones sinápticas con neuronas locales y a distancia, en un proceso conocido como organización cortical.

Valoración mediante RM de la corteza cerebral

1. Estudio de la corteza cerebral

- En recién nacidos y lactantes de hasta 6 meses de edad, la corteza cerebral es hipointensa en secuencias potenciadas en T2 e hiperintensa en T1, por la ausencia de mielinización de la sustancia blanca, lo que se conoce como **patrón infantil**.
- En el período neonatal, la diferenciación córtico-subcortical está bien definida. Sin embargo, se vuelve más borrosa en T2 sobre todo entre los 8-12 meses de edad, lo que se conoce como período de **patrón isointenso**.
- A partir de los 18 meses, según avanza la mielinización, aparece un **patrón de adulto temprano**. La corteza se vuelve hipointensa en secuencias T1 e hiperintensa en T2.

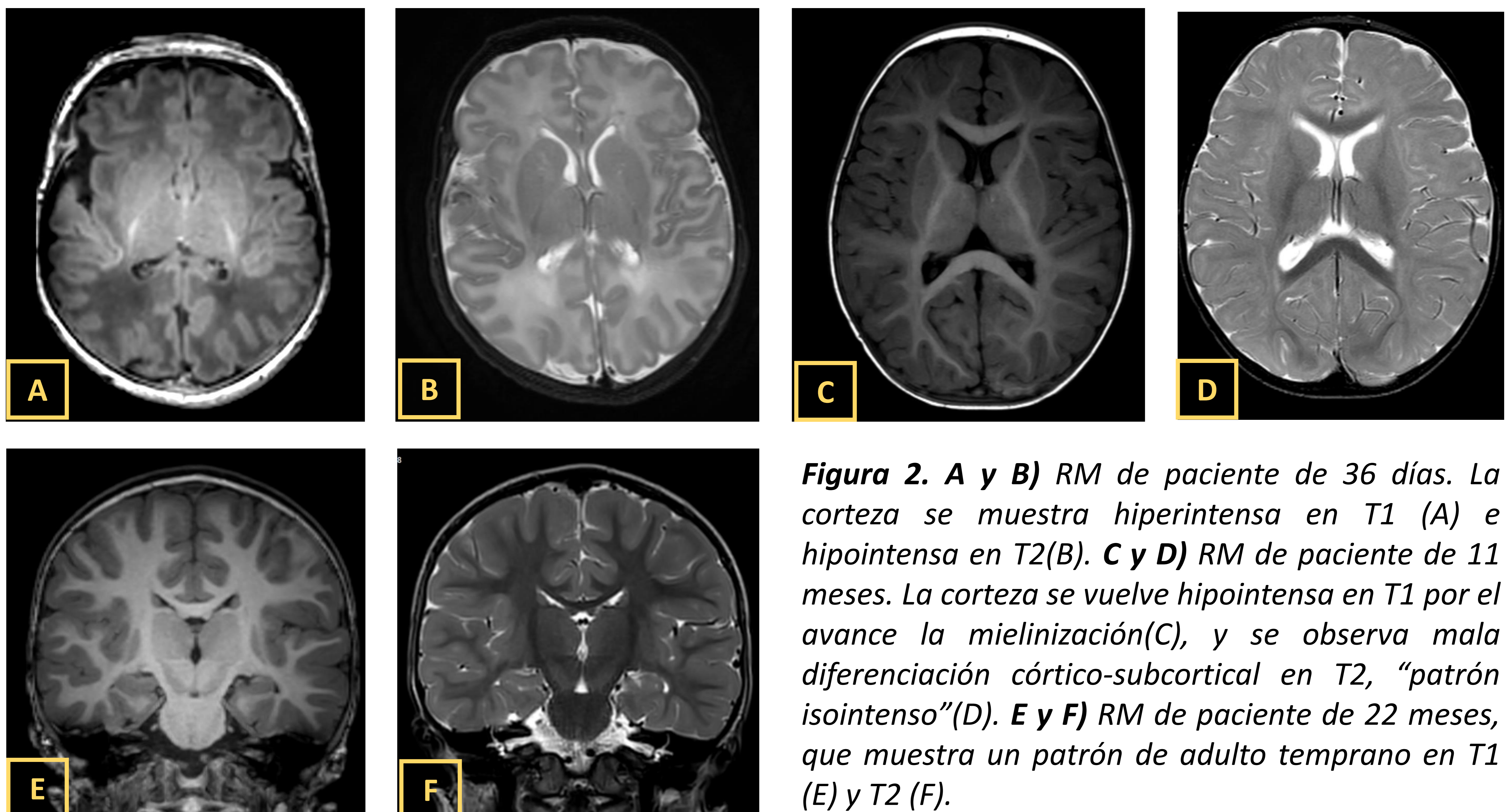


Figura 2. A y B) RM de paciente de 36 días. La corteza se muestra hiperintensa en T1 (A) e hipointensa en T2(B). C y D) RM de paciente de 11 meses. La corteza se vuelve hipointensa en T1 por el avance la mielinización(C), y se observa mala diferenciación córtico-subcortical en T2, “patrón isointenso”(D). E y F) RM de paciente de 22 meses, que muestra un patrón de adulto temprano en T1 (E) y T2 (F).

2. Estudio del patrón de sulcación y giros

El estudio de la corteza cerebral siempre debe ir acompañado del estudio del patrón de sulcación y giros. Como norma general, los surcos suelen ser simétricos en ubicación y profundidad.

Grupo I. Malformaciones por alteración de la proliferación o apoptosis neuronal y glial anómalas.

I.A. Microcefalia
I.B. Megalencefalia
I.C. Disgenesia cortical con proliferación celular anormal
No neoplásica
Hamartomas corticales de esclerosis tuberosa
Displasia cortical con células “en globo” (balloon cells)
Displasia cortical focal tipo II
Hemimegalencefalia
Neoplásica
DNET
Gangliocitoma y ganglioglioma

Microcefalia

La microcefalia se define como el hallazgo clínico de una cabeza pequeña, con una reducción significativa del perímetro craneal por debajo de 2-3 desviaciones estándar (DE) (correspondiente al percentil 3) para la media de edad y sexo.

Microcefalia primaria (congénita)

Deficiencia del proceso normal de neurogénesis, que se caracteriza por un patrón de giros simplificados; se presenta al nacer o incluso *in útero*.

Microcefalia secundaria (adquirida)

El desarrollo normal del cerebro se ve detenido por algún insulto perinatal, como un insulto hipóxico-isquémico, una infección TORCH o una enfermedad metabólica.

En la RM se presenta como:

- ✓ Primaria: patrón giral simplificado, microlisencefalia.
- ✓ Secundaria: encefalomalacia, Ca^{+2} en infecciones TORCH, colecciones subdurales por causas traumáticas, polimicrogiria en infecciones TORCH.
- Ambas pueden presentar ventriculomegalia por disminución de la sustancia blanca.
- Pueden presentar mielinización normal, hipomielinización o desmielinización.

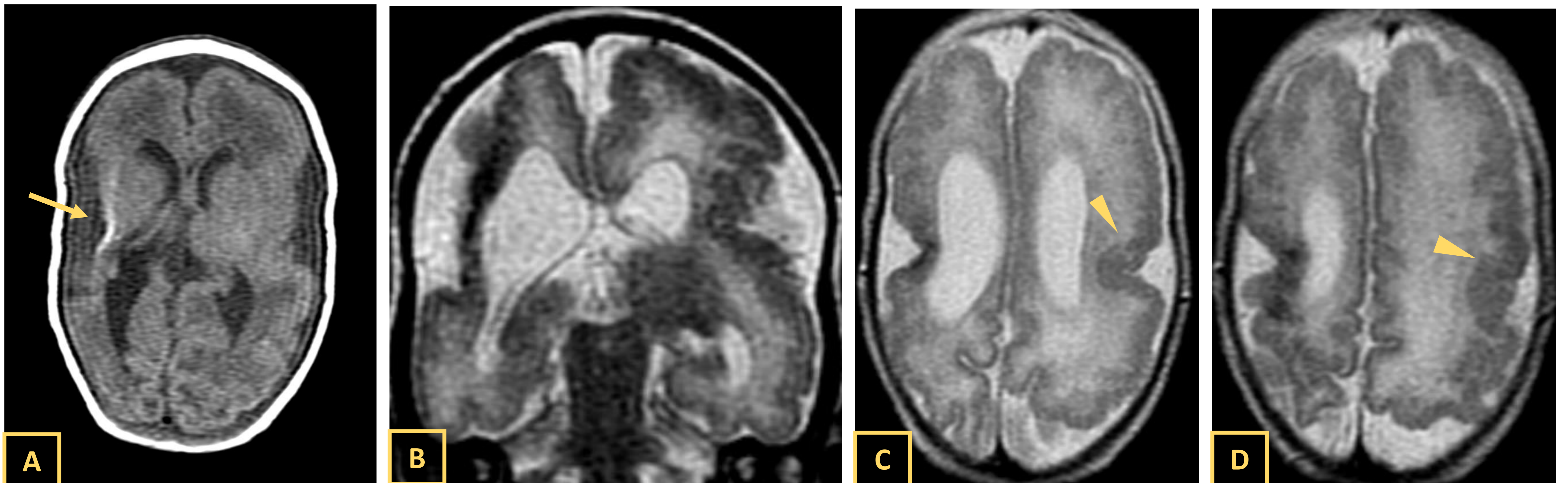


Figura 3. Paciente con PC <2 DE y citomegalovirus congénito. Presenta pérdida de volumen del hemisferio cerebral derecho con ventriculomegalia, calcificaciones periventriculares (flecha en A) y paquigiria y polimicrogiria (cabeza de flecha en C y D) en el hemisferio cerebral izquierdo.

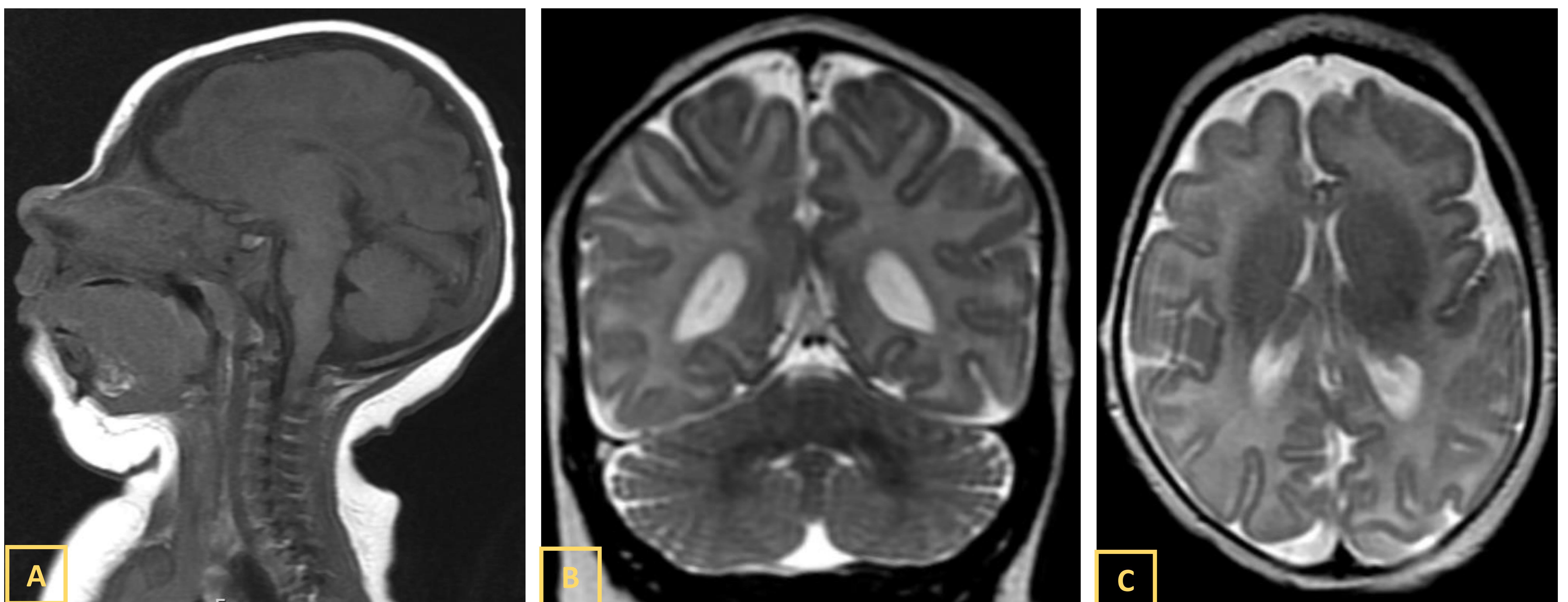


Figura 4. RM de paciente con PC < 8 DE, con microcefalia primaria ('microcefalia vera') y patrón giral simplificado.

Megalencefalia

Megalencefalia ≠ macrocefalia

Se considera un espectro de trastornos de crecimiento excesivo del cerebro, producido por diferentes alteraciones genéticas y mutaciones en la vía mTOR.

Puede ser bilateral o unilateral, y en ambos casos con afectación hemisférica completa o parcial.

- La megalencefalia unilateral completa que afecta a un hemisferio cerebral completo o casi completo corresponde a la definición clásica de **hemimegalencefalia (HMEG)**. Esta puede ser esporádica o estar asociada a síndromes como el síndrome del nevus epidérmico, síndrome de Proteus, la neurofibromatosis tipo 1, hipermelanosis de Ito, síndrome de Klippel-Weber-Trenaunay, y la esclerosis tuberosa.
- Cuando la megalencefalia asocia malformaciones corticales se conoce como **megalencefalia displásica (DMEG)**.
- Se puede asociar a síndromes como **megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia (MPPH)**, **megalencefalia-malformación capilar (MCM)**, **CLOVES**.

En la RM veremos:

- ✓ Aumento del volumen global de la sustancia blanca y del tamaño hemisférico.
- ✓ Corteza cerebral normal, o puede presentar polimicrogiria, paquigiria, lisencefalia o heterotopia.
- ✓ Mala diferenciación sustancia gris-blanca cuando hay afectación intensa.
- ✓ La sustancia blanca del hemisferio afectado puede mostrar avanzada mielinización para la edad.
- ✓ Ventriculomegalia asimétrica, con el asta frontal de disposición recta y orientada anterior y superiormente.
- ✓ Pueden asociar afectación del tronco encefálico y cerebelo.

Hamartomas corticales de esclerosi s tuberosa

Son lesiones de morfología triangular, centradas en la corteza/sustancia blanca subcortical.

Están presentes en el 90% de las personas con esclerosi s tuberosa y reflejan una laminación cortical desorganizada con presencia de elementos neuronales y gliales atípicos agrandados con astrocitosis.

Pueden producir trastornos del desarrollo intelectual y funcionar como focos epileptogénicos.

- ✓ En TC: los tubers son hipodensos. Pueden asociar calcificaciones.
- ✓ EN RM: se muestran hipo-isointensos en secuencias ponderadas en T1 e hiperintensos en T2, sin realce de contraste.



Este patrón de RM se invierte en los lactantes debido al déficit de mielinización

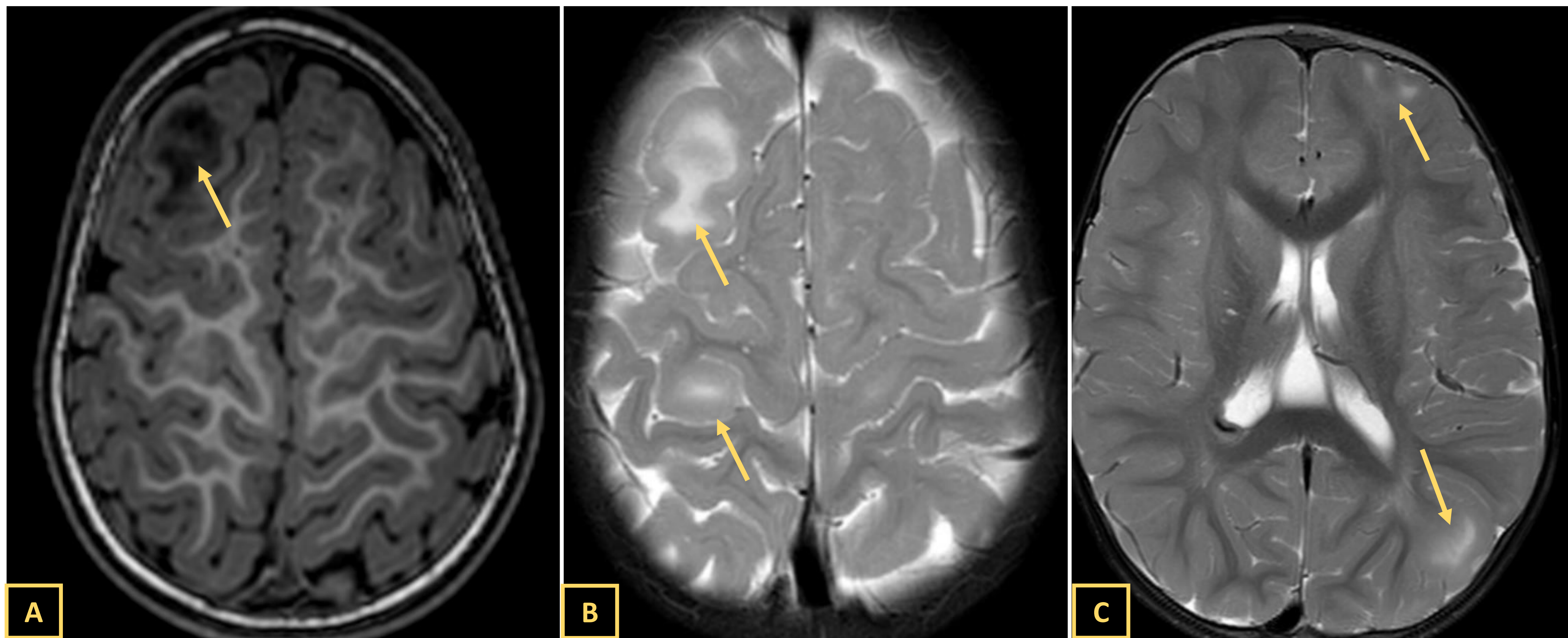


Figura 5. Paciente con diagnóstico de esclerosi s tuberosa que presenta múltiples focos corticales y subcorticales (flechas) de hipointensidad en T1 (A) e hiperintensidad en T2 (B y C), en relación con tubers.

DNET

Son tumores glioneuronales benignos (Grado 1 de la OMS) de crecimiento lento que surgen de la materia gris cortical o profunda.

- ✓ Tumor cortical superficial, forma triangular
- ✓ Hiperintenso en T2, "aparición burbujeante"
- ✓ No realce de contraste
- ✓ Puede asociar displasias corticales focales
- ✓ Puede remodelar la superficie ósea

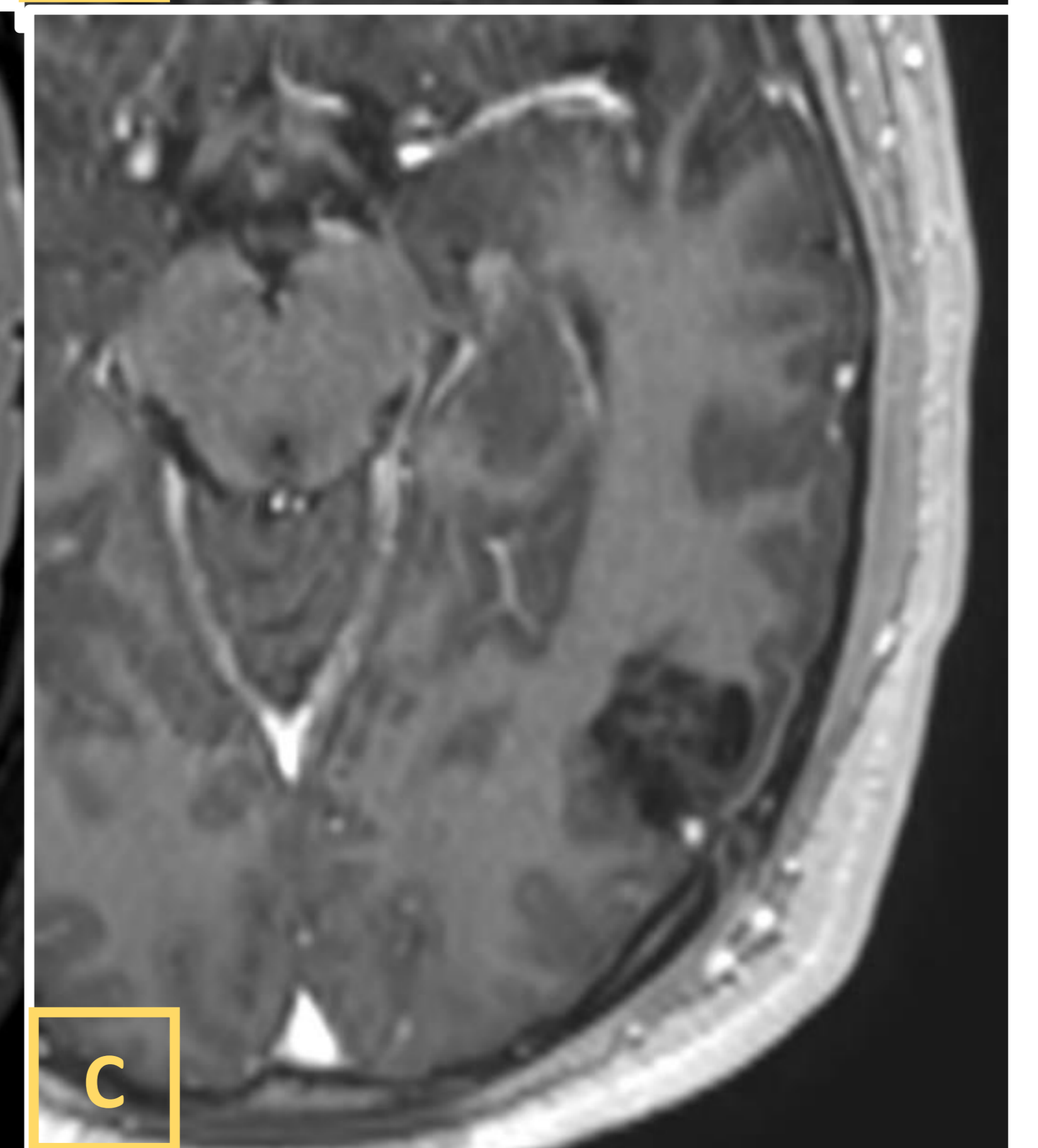
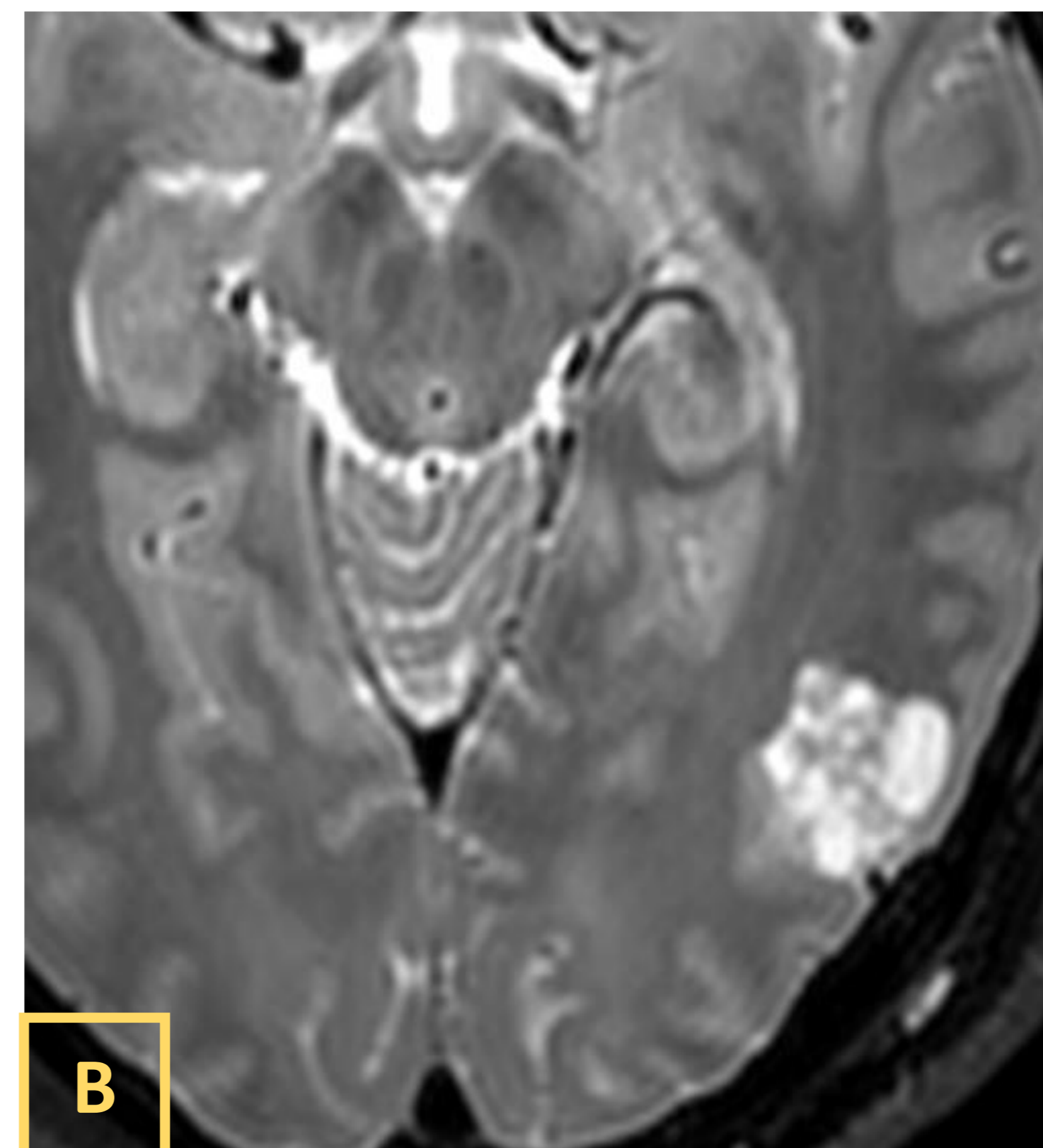
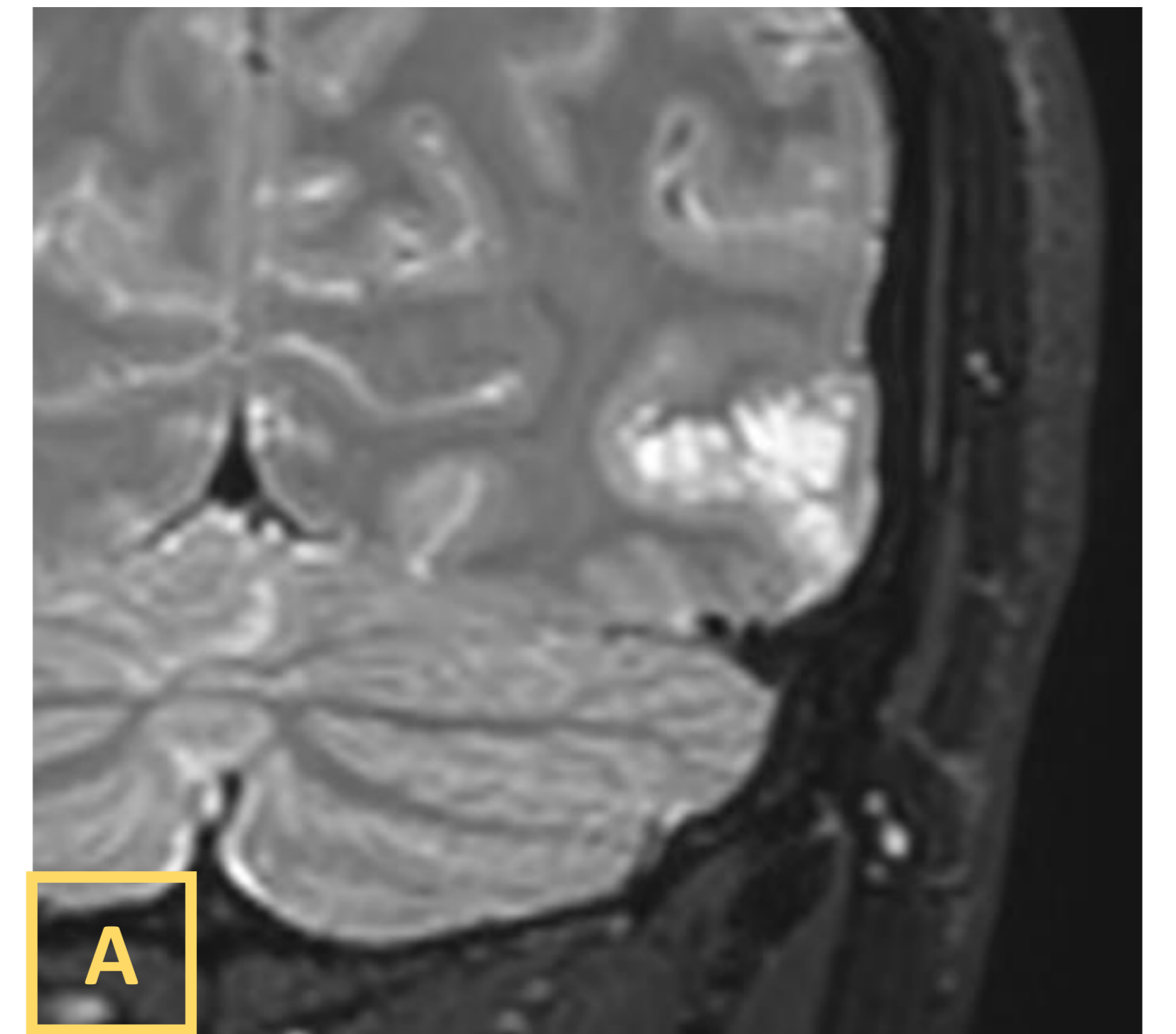


Figura 6. DNET occipital izquierdo, hiperintenso en secuencias potenciadas en T2 con apariencia burbujeante (A y B) y no presenta realce de contraste (C)

Ganglioglioma y gangliocitoma

Son tumores neuroepiteliales de lento crecimiento y bien diferenciados. Si predominan los elementos gliales la lesión se denomina ganglioglioma. Si predominan los elementos neuronales, gangliocitoma.

- ✓ Tumores sólido-quísticos
- ✓ Hiperintensos en T2
- ✓ No restricción de difusión
- ✓ Realce del nódulo sólido
- ✓ Ca^{+2} frecuente (hasta 50%)

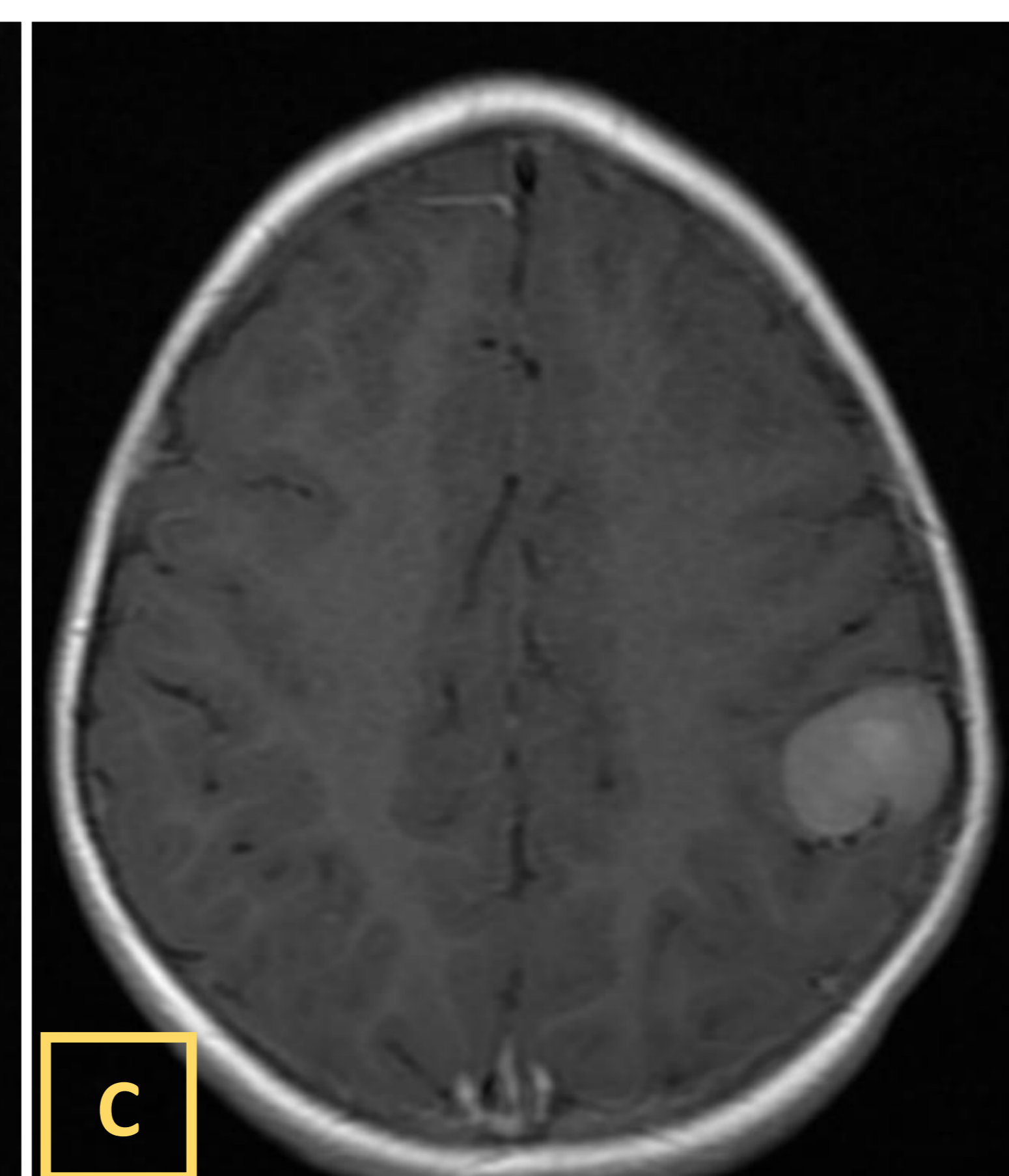
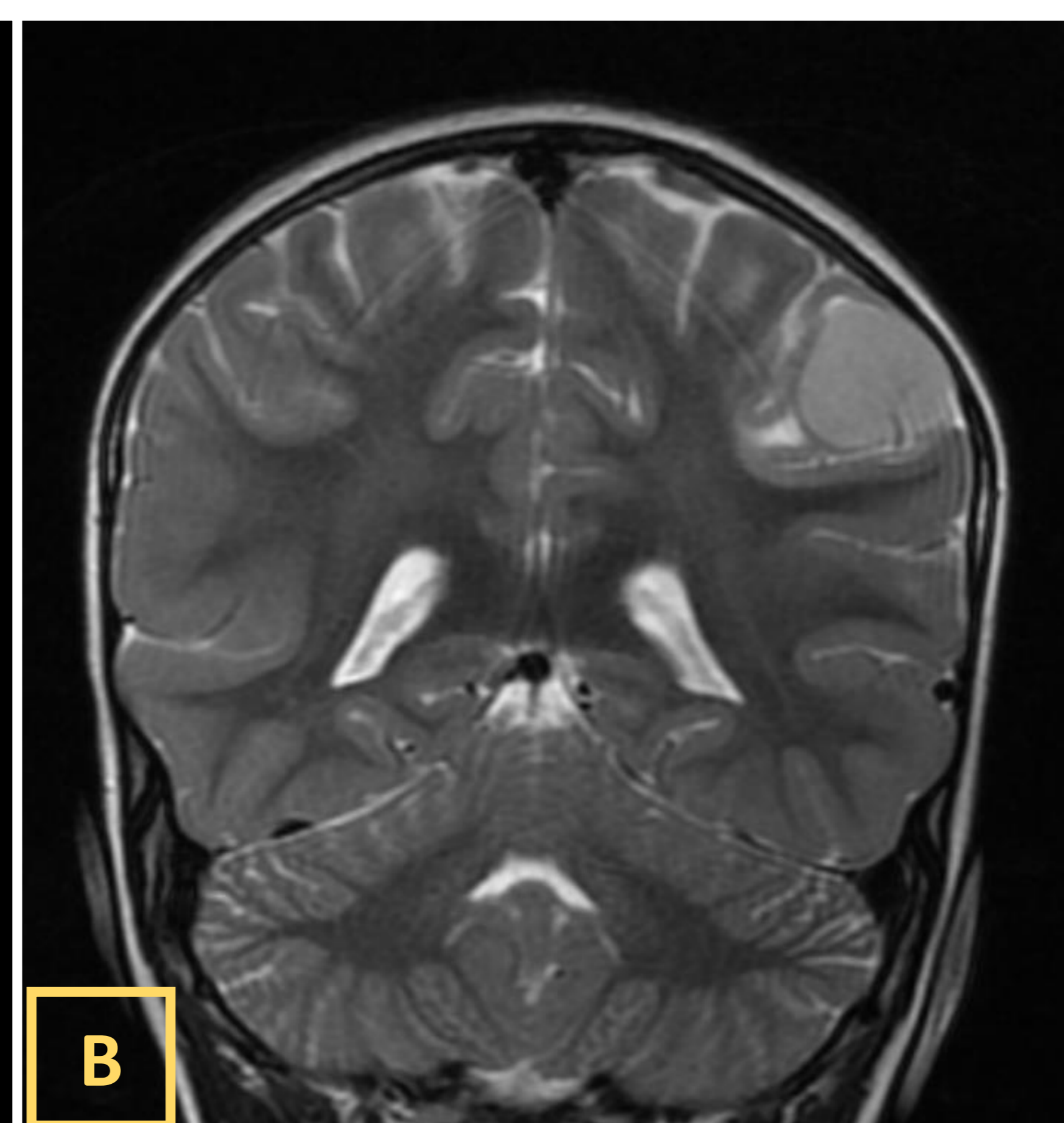
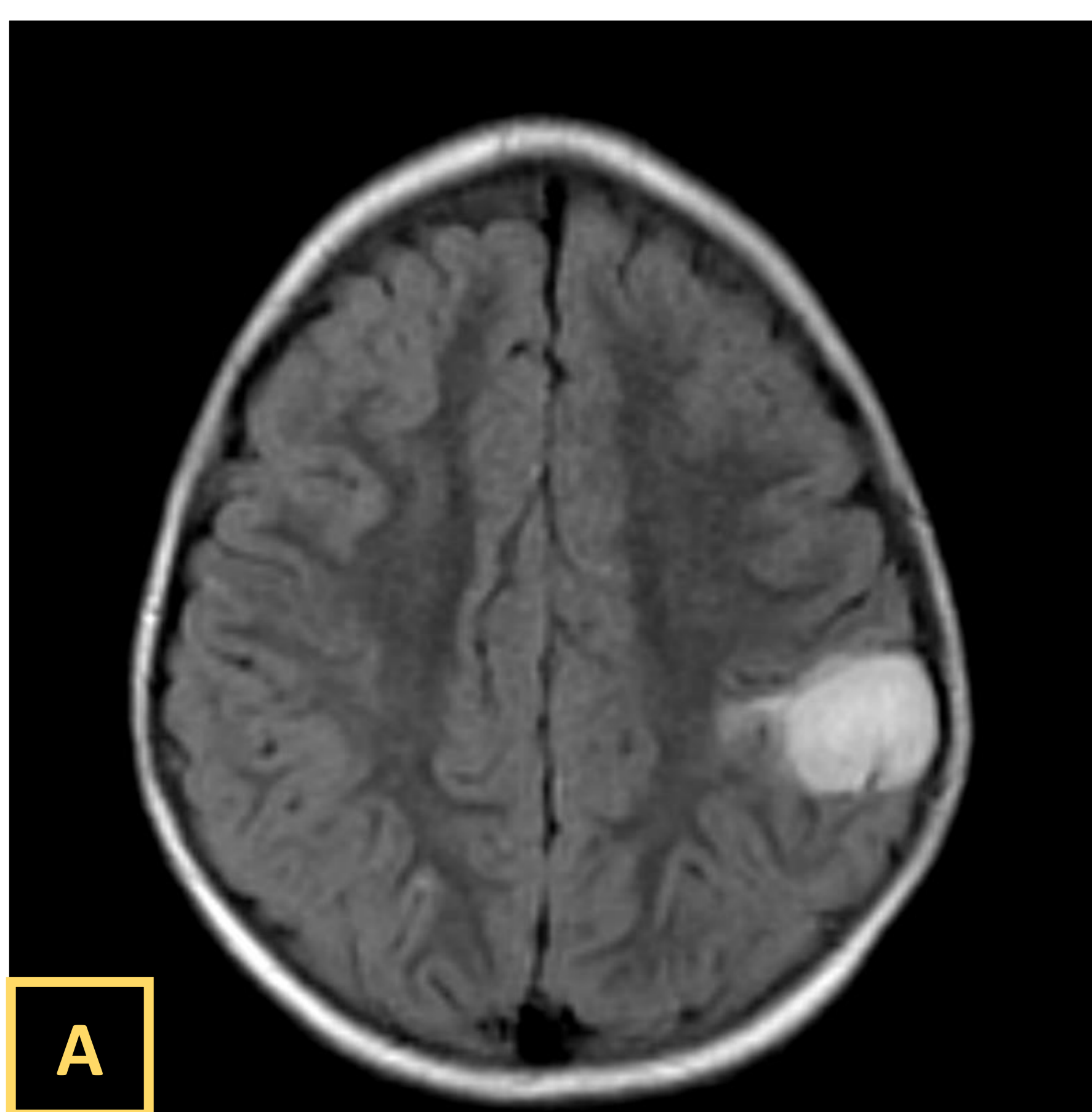


Figura 7. Paciente con crisis epilépticas. Presenta una lesión frontoparietal izquierda de bordes bien definidos, hiperintensa en FLAIR (A), isointensa en T2 (B) y sin realce de contraste (C). Tras su extirpación, la anatomía patológica confirmó ganglioglioma.

Grupo II. Malformaciones asociadas a una migración neuronal anómala.

II.A. Heterotopia periventricular

II.B. Lisencefalia

II.C. Heterotopia subcortical y displasia sublobar

II.D. Malformación en adoquinado (“cobblestone”)

Heterotopia

Conglomerados de neuronas normales en una localización atípica, en cualquier lugar desde la región subependimaria hasta la corteza cerebral, probablemente por una alteración en las fibras gliales radiales que sirven de guía a las neuronas en su migración hacia el córtex.

Se presentan como nódulos redondos u ovals, cuya densidad en TC e intensidad de señal en RM son como la sustancia gris cerebral, sin realce tras la administración de contraste.

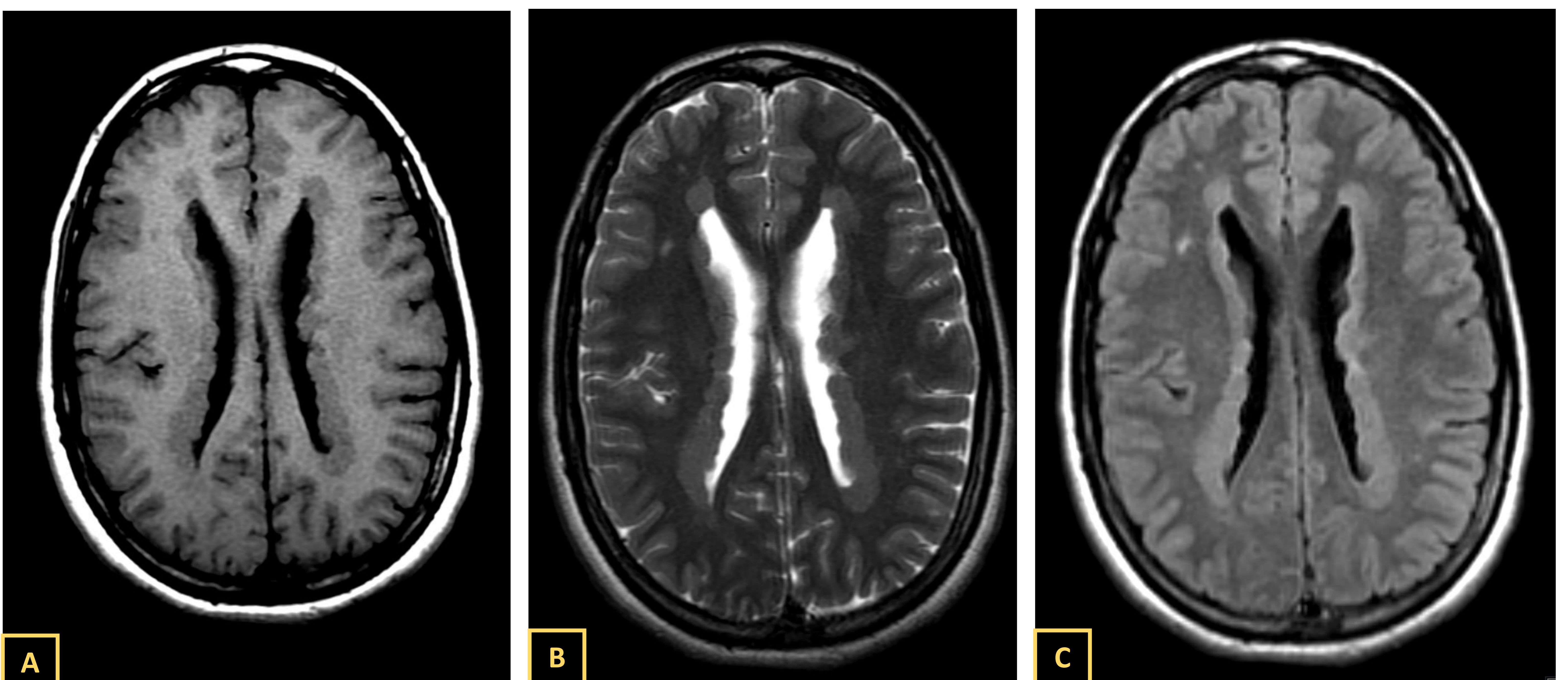


Figura 8. Múltiples nódulos periventriculares con una intensidad de señal similar a la corteza cerebral en todas las secuencias de RM (T1, T2 y FLAIR respectivamente en A, B y C), en relación con heterotopia subependimaria/periventricular.

- **Heterotopia periventricular (subependimaria)**

Se localizan próximas a la pared de los ventrículos laterales, sobre todo adyacentes a los atrios o astas occipitales.

- **Heterotopia subcortical en banda → considerada dentro del espectro de la lisencefalia**

Banda de sustancia gris entre los ventrículos y la corteza cerebral, separada de ambos por sustancia blanca de características normales, que produce el característico “signo de la doble corteza” en la RM. Suele ser bilateral y simétrica.

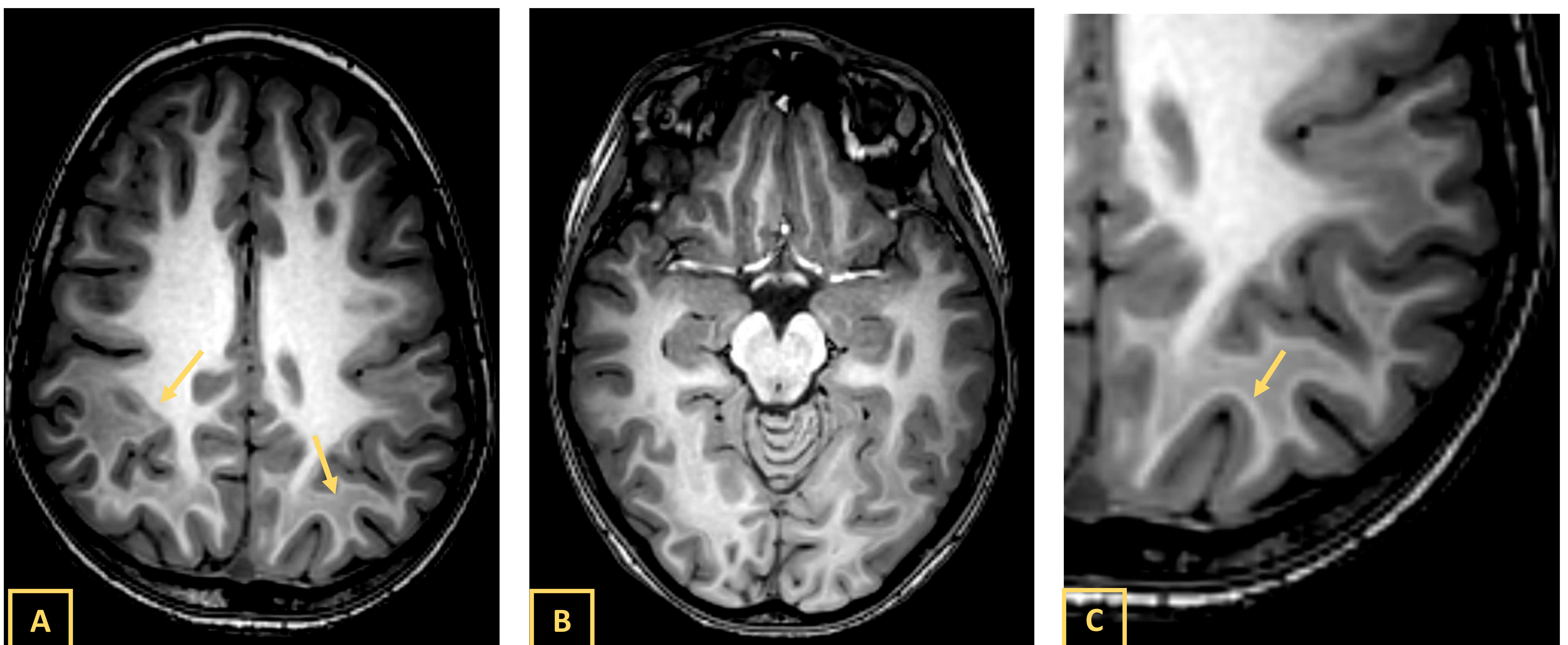


Figura 9. Heterotopia en banda afectando a los lóbulos parietales (flechas en A), lóbulos frontales, y en menor medida occipitales, que respeta la sustancia blanca yuxtacortical (flecha en C).

- **Heterotopia subcortical**

Se localiza en la región subcortical o en la sustancia blanca profunda. A veces se acompaña de una disminución del tamaño del hemisferio cerebral afectado por pérdida neuronal.

Se asocia a adelgazamiento de la corteza suprayacente y surcos poco profundos

Amplio espectro de imagen:

- H. “transmantle”: de zona ventricular a córtex, sin sustancia blanca intermedia bien definida.
- Curvilínea: conglomerados subcorticales arremolinados.
- Displasia sublobar: región dismórfica dentro de un hemisferio cerebral de apariencia normal.
- Ribbon-like: cintas gigantes de sustancia gris heterotópica en ambos hemisferios cerebrales, que pueden asociar agenesia del cuerpo calloso y polimicrogiria difusa.

Lisencefalia

Engrosamiento de la corteza cerebral con sulcación anómala, desde disminución de surcos (paquigiria) hasta ausencia completa (agiria).

Múltiples etiologías → genética, infecciosa (citomegalovirus...).

Actualmente se clasifica según la gravedad (agiria/paquigiria), el gradiente de la malformación giral (anterior/posterior), el grosor cortical (grueso 10-20 mm, fino 5-10 mm) y la presencia de malformaciones cerebrales asociadas (malformaciones del cerebelo y de los ganglios basales, disgenesia callosa y anomalías del tronco encefálico).

Heterotopia subcortical en banda > forma más leve del espectro.

En pruebas de imagen:

- ✓ Normalmente es bilateral y simétrica.
- ✓ Superficie cortical lisa.
- ✓ Disminución del volumen de la sustancia blanca → ventriculomegalia
- ✓ Paquigiria: Disminución de surcos con circunvoluciones anormalmente gruesas.
- ✓ Agiria: forma más grave. Forma de "reloj de arena" o "figura de ocho" por la falta total de surcos y las amplias cisuras de Silvio orientadas verticalmente.

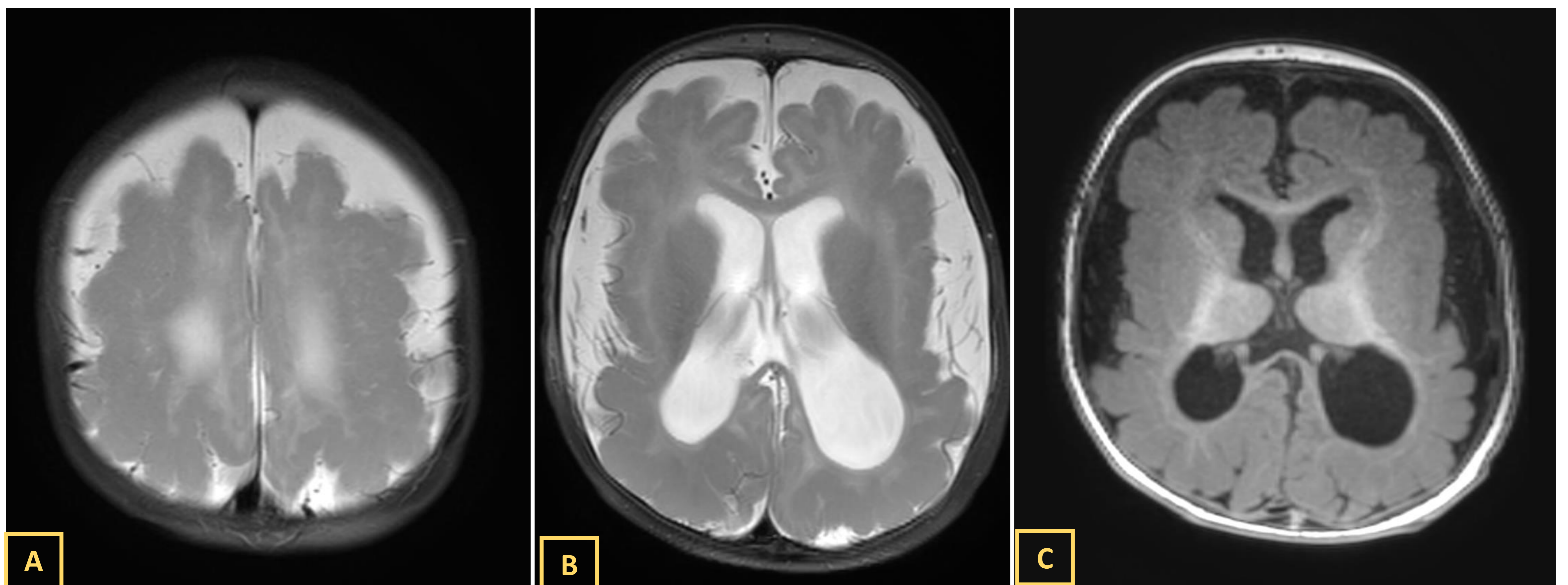


Figura 10. Paquigiria con córtex engrosado y disminución de surcos, de predominio posterior con afectación de lóbulos parietales, temporales y occipitales y menor afectación de lóbulos frontales. Ventriculomegalia global.

Malformación en adoquinado

→ **Antiguamente conocida como lisencefalia tipo II.**

Se asocia a síndromes como distrofias musculares congénitas y tubulinopatías.

Suele ser bilateral y simétrica.

En RM:

- ✓ Superficie cortical irregular.
- ✓ Disminución de surcos con corteza engrosada y borde irregular entre la corteza y la sustancia blanca con estriaciones verticales.
- ✓ Sustancia blanca intracortical hiperintensa en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR.
- ✓ Aumento de la intensidad de señal en T2 en la sustancia blanca subcortical.
- ✓ Puede asociar anomalías de fosa posterior.

Grupo III. Malformaciones secundarias a organización neuronal anormal.

III.A. Polimicrogiria y esquiencefalia
Polimicrogiria con esquiencefalia o calcificaciones
Polimicrogiria sin esquiencefalia y sin calcificaciones
Polimicrogiria como parte de síndromes congénitos
III.B. Disgenesia cortical secundaria a errores congénitos del metabolismo
III.C. Displasia cortical focal tipo I y III
III.D. Microcefalia postmigracional

Polimicrogiria

Número excesivo de pequeños giros cerebrales anómalos.

Puede ser genética o no genética (infecciones *in útero*, teratógenos, trauma, infartos isquémicos...)

Puede ser focal/multifocal/generalizada, unilateral/bilateral, y las bilaterales pueden ser simétricas/asimétricas.

En RM:

- ✓ T1: córtex engrosado (5-8 mm) con irregularidad de la unión córtico-subcortical, sin surcos normales.
- ✓ T2: dos patrones:
 - < 12 meses: corteza ondulada pequeña y fina con espesor normal (3-4 mm).
 - > 18 meses: corteza gruesa y con bultos (6-8 mm), ± grandes espacios perivasculares, ± pliegues corticales.
- ✓ Ca²⁺ periventricular → CMV.



Puede verse diferente según la etapa de la mielinización.

Se recomienda usar:

- **Secuencias T1** para la valoración en → cerebros mielinizados.
- **Secuencias potenciadas en T2** → no mielinizados.

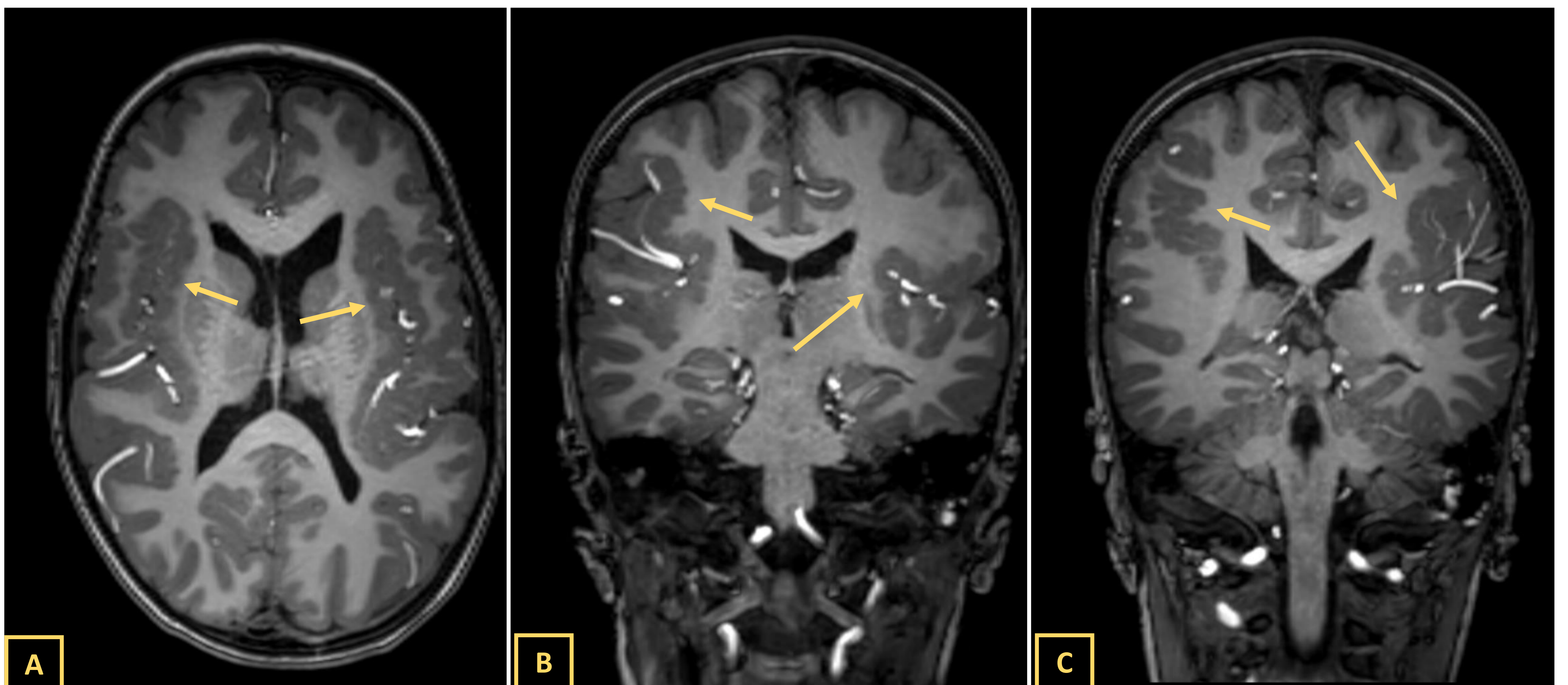


Figura 11. Polimicrogiria de disposición perisilviana bilateral (que suelen ser las regiones más afectadas en esta entidad) (flechas) con extensión posterior a región parieto-occipital.

Esquisencefalia

Hendiduras anómalas revestidas por sustancia gris malformada (polimicrogírica/heterotópica) que cruzan el hemisferio cerebral desde el epéndimo ventricular hasta la corteza.

Producida probablemente por lesiones isquémicas prenatales, teratógenos (consumo materno de alcohol o drogas) o causas infecciosas.

✓ Se pueden asociar a ausencia del septum pellucidum e hipoplasia de los nervios ópticos (como parte del espectro de la displasia septo-óptica plus), y suele acompañarse de polimicrogiria en el lado contralateral.

Puede ser:

Labio abierto

- ✓ Hendidura completamente abierta y rellena de LCR

Labio cerrado

- ✓ Selladas por los márgenes corticales adyacentes
- ✓ Hendidura ventricular

Diagnóstico diferencial con la porencefalia → esta está revestida de sustancia blanca con grados variables de gliosis.

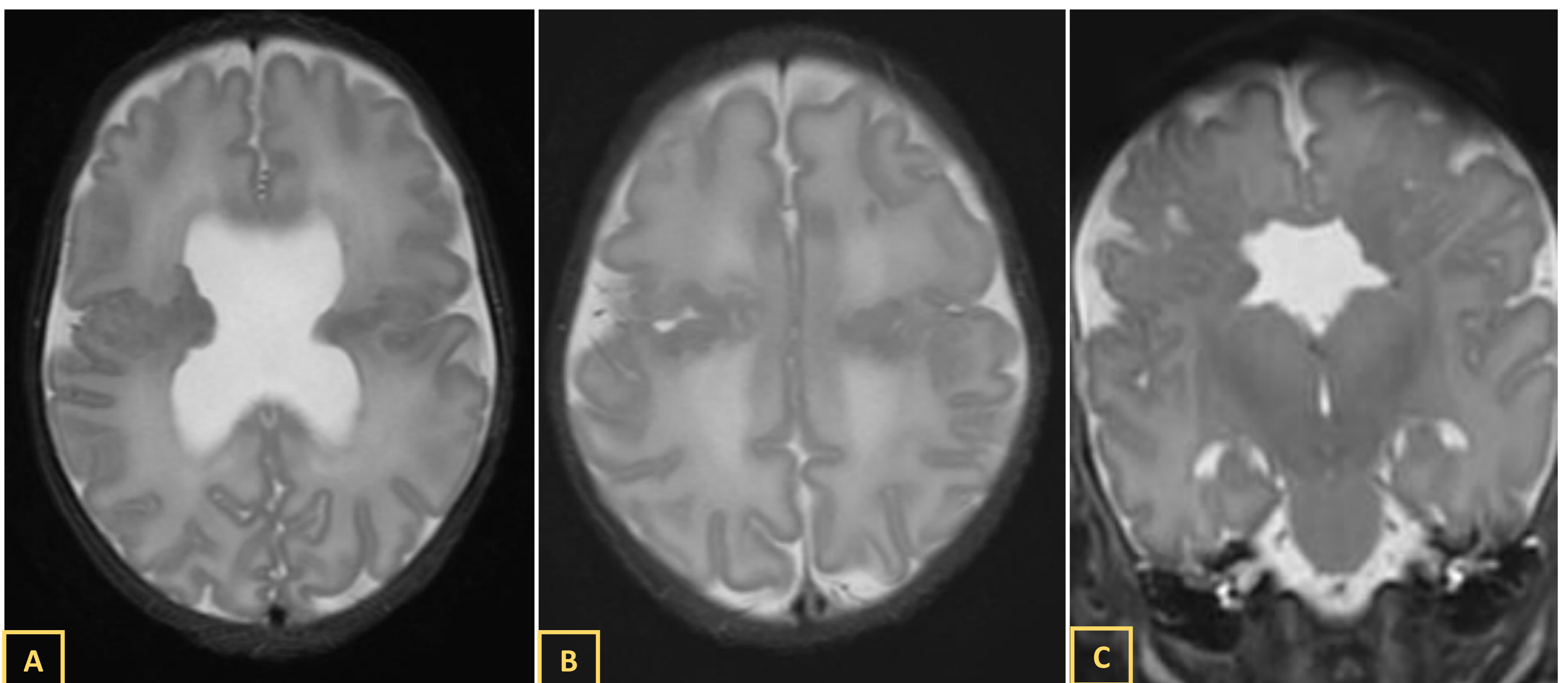


Figura 12. A nivel frontal, de forma bilateral, se visualizan hendiduras relativamente simétricas, delimitadas por cortical polimicrogírica, que se extienden entre la superficie de la convexidad y el epéndimo ventricular, en relación con esquisencefalia en labio cerrado. Ausencia del septum pellucidum.

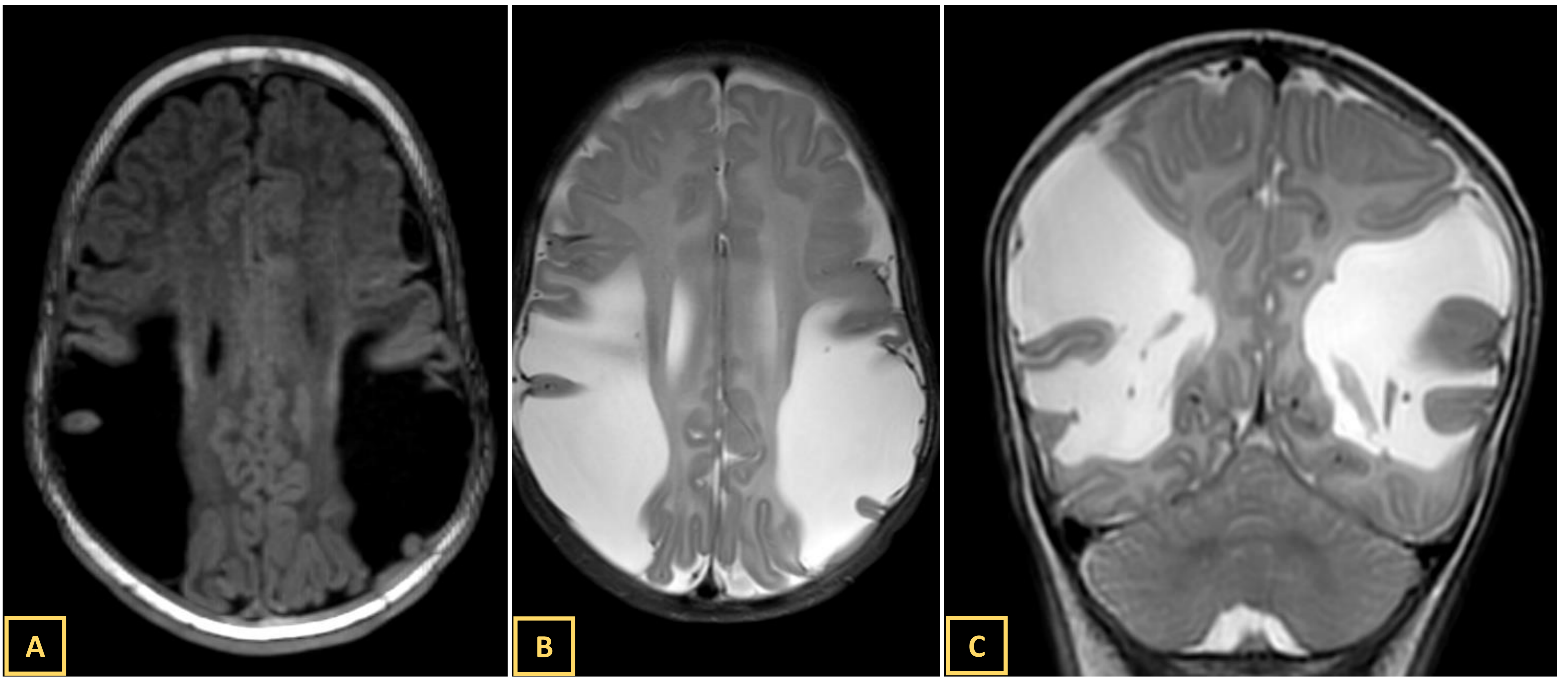


Figura 13. RM secuencias T1 (A) y T2 (B,C). Porencefalia encefaloclástica bilateral. Hendiduras rellenas de LCR que se extienden desde meninges a sistema ventricular, que están cubiertas por sustancia blanca (al contrario que la esquisencefalia, que está recubierta por sustancia gris).

Disgiria

Es un término descrito recientemente → malformación no específica con corteza cerebral dismórfica, con hallazgos atípicos para polimicrogria, paquigria o patrón giral simplificado.

Puede ser **primaria** (mutaciones FGFR2, FGFR3, mutaciones de tubulina) o **secundaria** (distorsión de la sulcación por la presencia o ausencia de estructuras intracraneales cercanas, o por mutaciones ACTA2).

En RM:

- ✓ Grosor cortical normal pero con un patrón de giración y sulcación anómalo.
- ✓ Superficie cortical lisa con giros orientados radialmente.
- ✓ Giros estrechos separados por surcos poco profundos.

Displasias corticales focales

Malformaciones focales cerebrales, consistentes en una desestructuración y disposición anormal de neuronas y células gliales, siendo una de las causas más frecuentes de epilepsia refractaria a tratamiento en pediatría.

Malformaciones por alteración de la proliferación celular (Grupo I)	
Displasia focal tipo II	
<ul style="list-style-type: none"> • Dislaminación anormal de la neocorteza con células anormales. • Localización extratemporal y extensa (área rolándica u opercular). <p>Ila – células dismórficas Ilb – células “en globo”</p> <p>En RM:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Engrosamiento focal cortical ✓ Mala definición entre sustancia gris y blanca ✓ Aumento de la señal en T2 de la sustancia gris y/o sustancia blanca adyacente ✓ Disminución de señal en T1 ✓ Alteración de la señal en forma de embudo de la sustancia blanca desde la corteza hacia el ventrículo (signo “transmantle”) 	
Malformaciones por organización neuronal anormal (Grupo III)	
Displasia focal tipo I	Displasia focal tipo III
<ul style="list-style-type: none"> • Dislaminación anormal de la corteza con células normales. • Más frecuente en localización temporal. <p>Ia – afectación radial Ib – afectación tangencial Ic – afectación radial y tangencial</p> <p>En RM > hallazgos sutiles:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipoplasia del lóbulo temporal ✓ Se asocia a esclerosis temporal mesial ✓ Atrofia de la sustancia blanca ✓ Escaso engrosamiento cortical con leve borramiento de la unión SG/SB 	<p>En combinación con otras lesiones epileptogénicas:</p> <p>IIIa – asociada a esclerosis del hipocampo IIIb – asociada a un tumor IIIc – asociada a una lesión vascular IIId – asociada a una lesión adquirida en periodo neonatal o infancia</p>

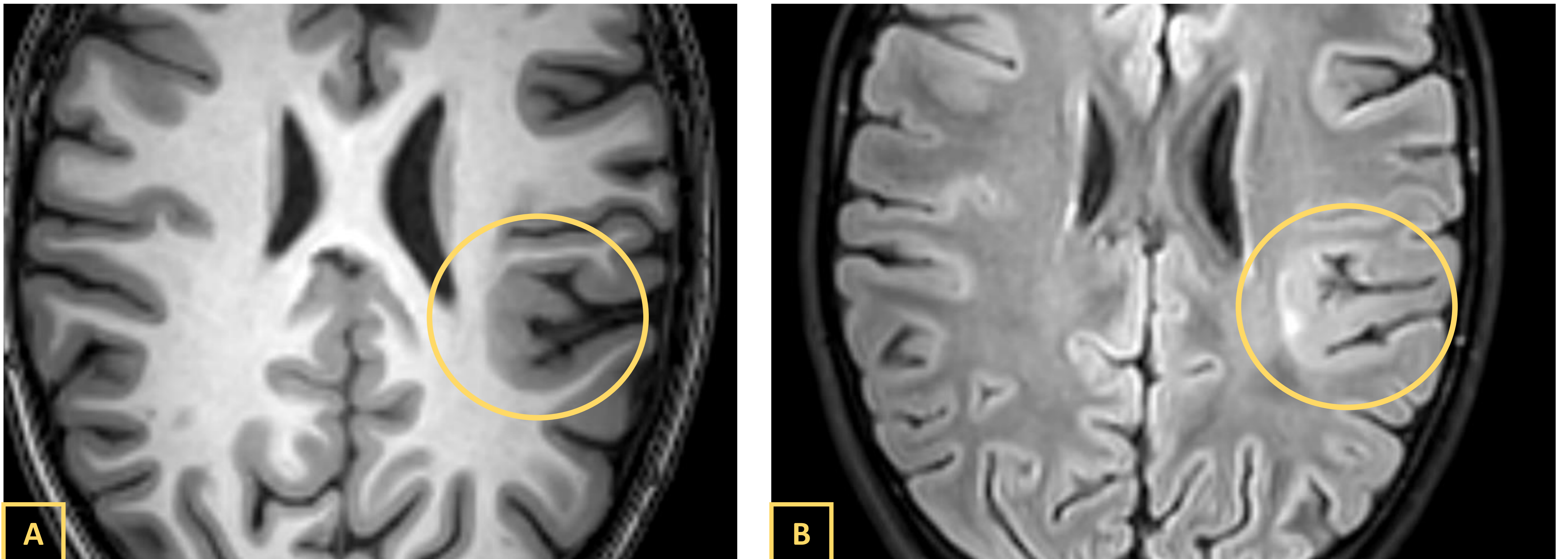


Figura 14. Displasia cortical tipo II con engrosamiento cortical con área de hiperséñal en FLAIR (B) en la sustancia blanca subyacente.

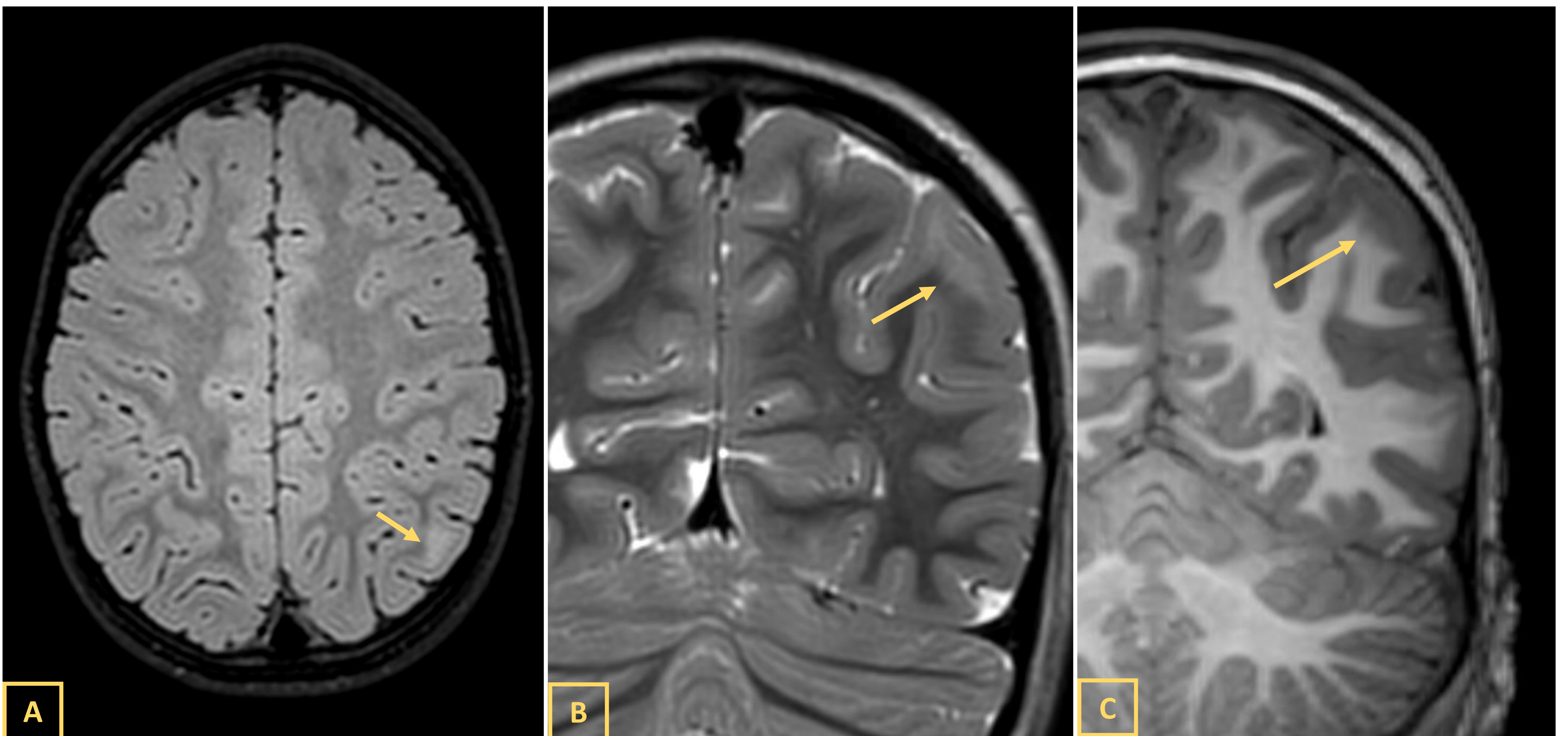


Figura 15. Displasia cortical tipo II en región parietal izquierda con engrosamiento cortical con área de hiperséñal en FLAIR y T2 (A y B respectivamente), e hipointensidad en T1 (C), en la sustancia blanca subyacente.

Conclusiones

- Es importante conocer la embriogénesis del desarrollo cortical cerebral para entender las posibles anomalías que pueden producirse.
- Como radiólogos debemos conocer estas anomalías y sobre todo saber identificarlas mediante pruebas de imagen, siendo la más importante la resonancia magnética, para hacer un diagnóstico que ayude a caracterizar el tipo de alteración que sufre el paciente.
- Un adecuado diagnóstico tendrá implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas.

Referencias

- Barkovich AJ. Diagnostic imaging: Pediatric neuroradiology. Amirsys; 2014.
- Barkovich MJ. Pediatric Brain Maturation and Migration Disorders. Vol. 12, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022.
- Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain: A review of magnetic resonance studies. 2001.
- Severino M, Geraldo AF, Utz N, Tortora D, Pogledic I, Klonowski W, et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: Practical guidelines. Vol. 143, Brain. Oxford University Press; 2020. p. 2874–94.
- Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: Update 2012. Vol. 135, Brain. Oxford University Press; 2012. p. 1348–69.
- Wang MX, Segaran N, Bhalla S, Pickhardt PJ, Lubner MG, Katabathina VS, et al. Tuberous sclerosis: Current update. Radiographics. 2021 Nov 1;41(7):1992–2010.
- Pang T, Atefy R, Sheen V. Malformations of cortical development. Vol. 14, Neurologist. 2008. p. 181–91.
- Desikan RS, Barkovich AJ. Malformations of cortical development. Vol. 80, Annals of Neurology. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 797–810.
- Mirzaa GM, Poduri A. Megalencephaly and hemimegalencephaly: Breakthroughs in molecular etiology. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014;166(2):156–72.
- Cura, J.L. del, Pedraza Gutiérrez S, Gayete A. Radiología Esencial. 2a. Ed. Panamericana; 2021.