



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**

***EPILEPSIA ASOCIADA A TRASTORNOS DE LA
MIGRACIÓN NEURONAL.***

***Revisión en 15 años de autopsias del
Hospital General de México O.D.***

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

L A E S P E C I A L I D A D E N:

ANATOMÍA PATOLÓGICA

P R E S E N T A

DR. LEONEL IVÁN CORRAL MEJORADO

TUTOR DE TESIS:

**DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS
FACULTAD DE MEDICINA UNAM
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**



MÉXICO, DF, 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mi familia y novia, que me apoyaron estos años

AGRADECIMIENTOS

Deseo mostrar el más profundo agradecimiento a las siguientes personas, que influyeron de manera notable en la elaboración de esta tesis, y me infundieron el gusto por estudiar estos casos.

A la Dra. Laura Chávez, asesora de tesis que con paciencia revisó los avances de este trabajo, y corrigió los errores.

Al Dr. Jorge Pérez Espinosa, quien me asesoró, aclaró un poco la mente acerca de cómo elaborar este trabajo, y aportó muy buenas ideas de cómo presentar los casos, en forma de redacción y gráfica.

Al Dr. Juan E. Olvera Rabiela, quien me apoyó con sus magníficas imágenes macroscópicas.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	4
1. OBJETIVO	6
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. ANTECEDENTES	8
4. DESARROLLO	26
4.1 MATERIAL Y MÉTODO	26
4.2 RESULTADOS	27
5. CONCLUSIONES	38
6. BIBLIOGRAFÍA	39

1. OBJETIVO

La presente tesis es elaborada con el objetivo de conocer la incidencia de los trastornos de la migración neuronal asociados a epilepsia, la edad de presentación, el sexo de predominio, las regiones del encéfalo que se afectan con mayor frecuencia, tipos, causa de muerte y malformaciones asociadas. Los datos anteriormente mencionados se obtuvieron de estudios de autopsia efectuados en el periodo que comprende el año 1989 a 2004 en el Hospital General de México O.D. de la Secretaría de Salud.

2. JUSTIFICACIÓN.

Es conocido ampliamente que los trastornos de la migración neuronal, son una de las causales de epilepsia en la población general. Existen diversos estudios en los Estados Unidos de América donde se muestra la relación de la epilepsia con trastornos como polimicrogiria, esquizencefalia, heterotopia neuronal y displasia cortical focal.

En la búsqueda de bibliografía correspondiente a este país, no se encontraron estudios que traten esta relación en población mexicana, por lo cual, esta tesis es importante pues es un reflejo de nuestra realidad, ya que los datos se obtuvieron de autopsias efectuadas en un periodo de 15 años en el Hospital General de México O. D., donde se realizan un promedio de 730 autopsias al año y que es una institución concentradora de pacientes de todo el país, principalmente del centro y el sur, de bajos recursos económicos, con diversidad de enfermedades presentes en ellos.

3. ANTECEDENTES

Hughlings Jackson en 1873 definió a la epilepsia como “un trastorno episódico del sistema nervioso que se origina de una descarga excesiva sincrónica y sustancial de un grupo de neuronas” (1). Una convulsión aislada no constituye epilepsia, tampoco las que son secundarias a fiebre, síncope, hipoglucemia y debidas a otros trastornos metabólicos (2).

Fisiológicamente, los ataques epilépticos han sido definidos como una alteración de la función del sistema nervioso central, resultado de una descarga eléctrica de alta frecuencia o baja frecuencia. Esta descarga se origina de neuronas excitables en una porción de la corteza cerebral y posiblemente secundarias a estructuras subcorticales. En circunstancias favorecedoras, un ataque epiléptico puede ser iniciado en corteza cerebral normal, si ésta es activada por la ingestión o inyección de drogas, alcohol o estimulación con pulsos eléctricos.

Desde una perspectiva fisiológica amplia, las convulsiones requieren de tres condicionantes:

1. Una población de neuronas excitables.
2. Un incremento de la actividad excitatoria glutaminérgica con conexiones recurrentes para expandir la descarga.
3. Reducción de la actividad del GABA. (3)

Algunas propiedades eléctricas de los focos corticales epileptógenos sugieren que las neuronas han sido modificadas. Dichas neuronas son conocidas como hiperexcitables y quizás se encuentren en un estado crónico de despolarización parcial. La membrana citoplasmática de dichas células tiene permeabilidad iónica incrementada, y son susceptibles a ser activadas por hipertermia, hipoxia, hipoglucemia hipocalcemia e hiponatremia.

Los estudios de la bioquímica neuronal de las lesiones no ha esclarecido el problema. Los niveles de potasio extracelular se han observado elevados en el tejido glial adyacente al foco epileptógeno, y se ha postulado la teoría que existe un defecto en la sensibilidad de voltaje en los canales de calcio. Una deficiencia de los neurotransmisores inhibitorios del GABA, incremento de glicina, disminución de taurina, incremento o decremento de ácido glutámico se han reportado en tejido cerebral epileptógeno, sin embargo no han sido determinado que necesariamente sean condicionantes para un ataque.

La diseminación del estímulo excitatorio desde la región subcortical, talámica y en núcleos centrales corresponden a la fase tónica de la convulsión y la pérdida de conciencia, así también los signos de hiperactividad del sistema nervioso autónomo (salivación, midriasis, taquicardia e incremento de la presión arterial). En raras ocasiones puede producirse la muerte por cese de la respiración, por arritmias cardíacas o por algunas causas desconocidos. El desarrollo de la pérdida de conciencia, así como la contracción tónica generalizada de los músculos, se refleja en el electrocardiograma como un patrón difuso de descarga difuso de alto voltaje. Posteriormente a la diseminación de la excitación, la inhibición diencefalocortical interrumpe la descarga convulsiva, cambiando a la fase clónica. La descarga clónica intermitente baja de intensidad puede progresar hasta la parálisis neuronal en focos epileptógenos, con incremento regional del flujo sanguíneo.

La epilepsia se encuentra en todos los grupos étnicos que se han investigado. Estudios epidemiológicos muestran prevalencia que van desde 1.5 por 1,000 personas en Japón hasta 19.5 por 1,000 personas en Colombia. La incidencia de convulsiones es más alta en los primeros años de vida, especialmente durante el primer mes. (1)

3.1 Malformaciones cerebrales

Las convulsiones crónicas son resultado de numerosos y variados trastornos del desarrollo del cerebro. Esto quizá sea visto con malformaciones como agenesia del cuerpo calloso y trastornos del crecimiento, tal como macrocefalia y micrencefalia. En estas malformaciones es frecuente encontrar lisencefalia, argiria o paquigiria y hemimegalencefalia, asociados con defectos como heterotopia nodular o laminar, polimicrogiria y esquizencefalia.

3.1.1 Displasia cortical

Se refiere a aquella lesión que afecta predominantemente a la neocorteza cerebral, resultando en desorganización de la citoarquitectura cerebral. El papel de la microdisgenesia, displasia cortical moderada u otra anomalía del desarrollo en la citoarquitectura del cerebro, como causa de epilepsia primaria, fue causa de extensas discusiones el siglo pasado. Veith y Wicke sugirieron que la microdisgenesia observada en 34% de los cerebros de pacientes con epilepsia, tuvo significado patológico. Los cambios vistos en siete de ocho casos de convulsiones generalizadas por Meencke y Janz consistieron en presencia de neuronas unipolares o bipolares inmediatamente adyacentes a la pía y prominencia del tejido neural al espacio subaracnoideo. También se observó incremento en el número de neuronas grandes en el stratum radiatum del hipocampo y en el cerebelo, células de Purkinje ectópicas en la capa molecular, en la granular y en la sustancia blanca. (1)

En general, la laminación cortical normal está alterada por la distribución neuronal anormal, y la sustancia blanca puede estar afectada.

Se observa este trastorno más frecuentemente que en años pasados, por la utilización de técnica de resonancia magnética, que incluye reconstrucción en tercera dimensión (Palmini et al, 1991; Kuzniecky et al., 1995; Chan et al, 1998; Bastos et al, 1999; Kassubek et al, 2002; Wilke et al, 2003; Huppertz et al, 2005). La displasia cortical focal se observó en 20-25% de los pacientes con epilepsia focal (Kuzniecky et al, 1993; Tassi et al, 2002). Cerca del 76 % de estos pacientes tienen resistencia a tratamiento farmacológico (Semah et al, 1998). El tratamiento quirúrgico ofrece una opción terapéutica promisoriosa en estos pacientes (Kral et al, 2003; Fauser et al, 2004) (7)

Macroscópicamente se caracteriza por engrosamiento por expansión local del giro cortical, y deficiente delimitación entre la corteza cerebral y la sustancia blanca subyacente. (Ver figura 1)



Figura 1. Imagen de Resonancia Magnética donde se muestra engrosamiento cortical de circunvoluciones del lóbulo parietal derecho, que sugiere displasia cortical focal.

Microscópicamente, la citoarquitectura se encuentra alterada por la desorganización de neuronas atípicas, incluyendo formas binucleares, gliosis y “células balonoides” (células con aspecto intermedio entre neuronas y astrocitos). (Véase figura 2 y 3).

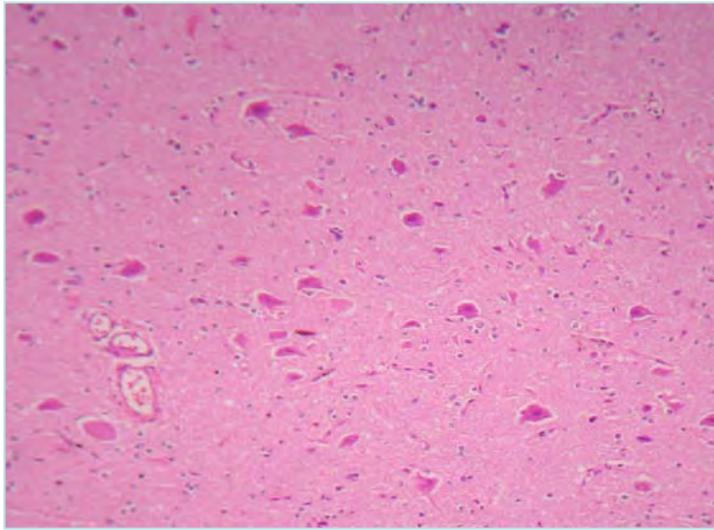


Figura 2. Se muestra desorganización de neuronas que muestran además cambios displásicos.

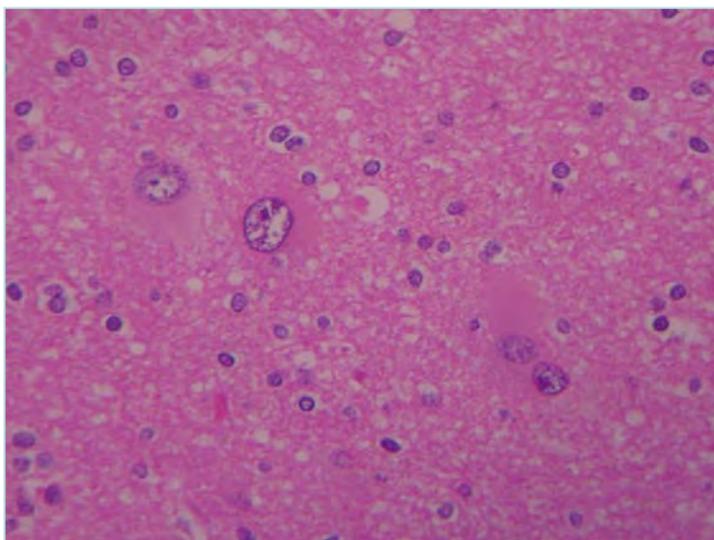


Figura 3. Se muestran células con aspecto “balonoides”

Por inmunohistoquímica, las células balonoides son reactivas a proteína ácido glial-fibrilar, o sinaptofisina. (Véase figura 4) Las microcalcificaciones pueden ser vistas en algunos casos. (4).

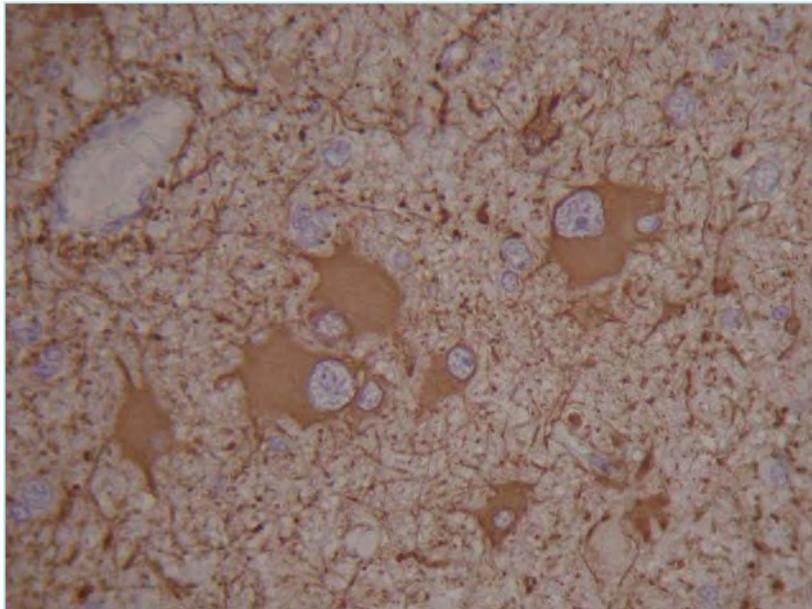


Figura 4. Inmunohistoquímica con positividad a proteína ácido glial fibrilar.

3.1.2 Trastornos en la formación de circunvoluciones.

La corteza cerebral humana es una estructura compleja formada por láminas de elementos funcionales organizados en unidades columnares. El número de unidades funcionales en la corteza cerebral está estrechamente relacionado con su área superficial, así como su volumen. En el concepto evolutivo, existe incremento del área de la corteza de acuerdo a sus unidades funcionales y relativas al tamaño del cerebro, lo cual es posible con la formación de circunvoluciones. El desarrollo de las circunvoluciones es pobremente entendido, y se cree está influenciado por procesos genéticos. (8).

3.1.2.1 Lisencefalia.

La lisencefalia es una malformación cortical difusa causada por un trastorno de la migración neuronal durante el desarrollo del cerebro. El espectro completo de esta enfermedad incluye agiria, agiria / paquigiria mixta, paquigiria aislada y bandas de heterotopia subcortical pero excluye a la polimicrogiria y otras displasias corticales. La lisencefalia es relativamente rara, con una frecuencia de uno por 100,000 nacimientos. La lisencefalia clásica (previamente tipo 1) es el resultado del retraso de la migración neuronal entre las 9 y 13 semanas de gestación. Esto puede observarse en el síndrome de Miller-Dieker y la secuencia de lisencefalia aislada, ambas enfermedades son asociadas con deleciones que involucran al gen LIS1 en el cromosoma 17p13.3, así como el cromosoma X. (8). La agiria implica la ausencia de giros en la corteza y la paquigiria reducción en el número de giros en el cerebro.

3.1.3 Heterotopia

Es una de las malformaciones de la corteza cerebral que se presentan mas frecuentemente (21, 22), y se hace el diagnóstico, cuando se encuentran por resonancia magnética o post mortem masas nodulares de neuronas normales y células gliales sin organización laminar, localizadas adyacentes a matriz germinal periventricular. (11). Se ha postulado que esta localización tan peculiar es resultado de una falla en la migración neuronal (12).

La heterotopia nodular paraventricular, en la mayoría es bilateral, se presenta más frecuentemente en mujeres, y quizá pueda haber relación hereditaria por mutación puntual en el gen FLN1 (13). En los casos unilaterales frecuentemente se localiza en la región paratrigonal posterior de los ventrículos laterales y quizá pueda extenderse a la sustancia blanca que incluya a las áreas arquicorticales y neocorticales. Existen tres tipo de heterotopia a saber – difusa, nodular y laminar- que se caracterizan por la presencia aleatoria de neuronas, de tamaño variable, que recuerdan la laminación cortical en sustancia blanca. (14)

3.1.4 Polimicrogiria

Es una malformación común del desarrollo cortical caracterizado por número excesivo de circunvoluciones pequeñas, con laminación anormal. La polimicrogiria puede presentarse como una lesión focal u ocupando una zona masa amplia de la corteza en asociación con otras malformaciones del desarrollo cerebral, tal como la esquizecefalia.

Se han postulado teorías sobre el origen de esta anomalía, entre ellas factores ambientales, aunque algunos casos se presentan en mutaciones génicas conocidas y anomalías cromosómicas. La presencia de polimicrogiria simétrica en particular, es muy sugerente que su etiología sea genética, tal y como los múltiples síndromes que se han descrito. (15, 16, 17). La polimicrogira puede estar asociada a enfermedades metabólicas tal como enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, histidemia, deficiencia en las cadenas respiratorias mitocondriales, etc.

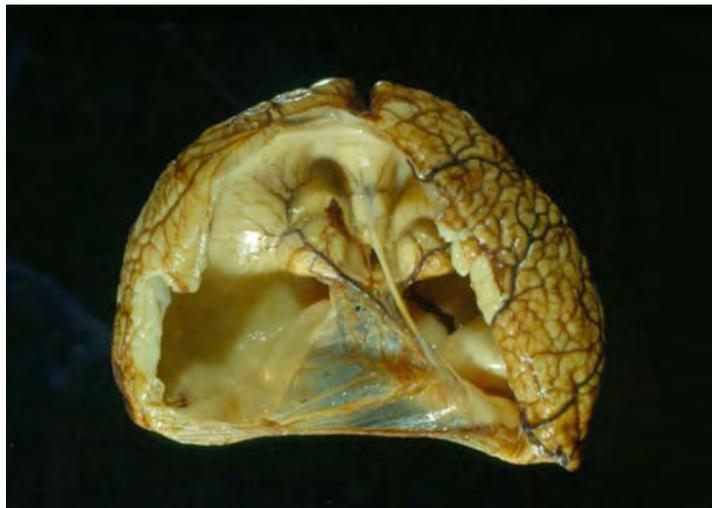


Figura 5. Foto macroscópica de cerebro con hidrocéfalia y patrón polimicrogírico

Microscópicamente se observan anomalías en la sustancia gris, tal como laminación excesiva, fusión con la circunvolución adyacente y laminación anormal, por lo general interrumpidos por vasos sanguíneos y áreas paucielulares. (2)

3.1.5 Malformaciones vasculares

El mecanismo de producción de convulsiones por estas neoplasias es poco entendido, pero están implicados el efecto de masa, hemorragia, gliosis y pérdida neuronal. Cuando existe hemorragia, el depósito de hemosiderina, y la generación de radicales libres inducidos por hierro, con la peroxidación lipídica, probablemente jueguen un papel importante en la génesis de ataques epilépticos. (1)

Macroscópicamente, la superficie cerebral en la región con malformación arteriovenosa, contiene venas dilatadas, con pared adelgazada que representan los vasos que drenan la lesión; al corte, las malformaciones vasculares se observan como una masa de vasos sanguíneos de diámetro variable y pared adelgazada. (Véase figura 6).

Microscópicamente, existe variabilidad en el tamaño y distribución de los vasos sanguíneos. Adicionalmente se puede observar gliosis reactiva adyacente a la lesión. (4)

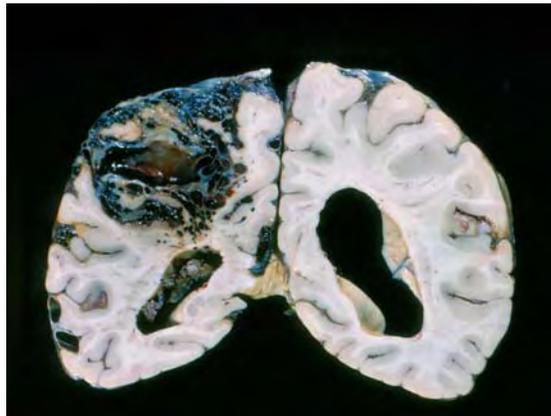


Figura 6. Se observa malformación arteriovenosa en lóbulo parietal izquierdo

3.1.6 Infecciones

La epilepsia puede ser consecuencia de la meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales e inflamación granulomatosa. Annegers (5) examinó a 714 sobrevivientes de encefalitis y meningitis entre 1935 y 1981 para evaluar el resto de convulsiones después de infecciones del sistema nervioso central; 19% de los pacientes tuvieron convulsiones dentro de la fase aguda de la infección. El riesgo a 20 años de desarrollar ataques epilépticos por encefalitis virales fue de 10%.

3.1.6.1 Infecciones parasitarias

Bittencourt et al, (6) examinaron las infecciones parasitarias mayores del sistema nervioso central. Las convulsiones fueron usualmente parciales, y quizás generalizadas, con excepción de la malaria cerebral, que fueron más comúnmente generalizadas. La epilepsia fue vista en 60% de los casos de neurocisticercosis. La cisticercosis es una causa importante de epilepsia en México y es la causa más común en Portugal.

Las convulsiones han sido clasificadas de distintos modos: de acuerdo a su supuesta etiología, p e, idiopática (primaria) o sintomática (secundaria); según su sitio de origen; según sus manifestaciones clínicas (generalizadas o focales), según su frecuencia (aisladas, cíclicas o repetitivas), o con relación a hallazgos electrofisiológicos (3).

3.1.7 Trauma

La epilepsia se ha considerado en algunas ocasiones producto de lesión traumática cefálica. El riesgo de desarrollar epilepsia postraumática está relacionado con la severidad y el tipo de daño. La fractura craneana hundida, penetración dural, laceración cortical, pérdida de tejido cerebral, hematoma intracerebral y material retenido, son factores que contribuyen a un incremento del riesgo de epilepsia postraumática. Las convulsiones en el periodo inmediato a la lesión en la cabeza, son predictivas del incremento en el riesgo de desarrollo posterior de epilepsia.

La presencia de cicatriz gliótica ha sido considerada un factor en el desarrollo no solo de epilepsia postraumática, sino también de abscesos cerebrales y lesiones isquémicas.

3.1.8 Tumores

Son una causa común de crisis convulsivas. Los tumores supratentoriales, particularmente aquellos que involucran la corteza cerebral, comparado con aquellos que afectan la sustancia blanca o los núcleos basales, se asocian más frecuentemente a convulsiones.

3.1.9 Genética

La etiología genética está presente en cerca del 40% de los pacientes con epilepsia. Hay un significativo progreso en base al entendimiento de las epilepsias mendelianas. Catorce genes han sido identificados dentro de las epilepsias hereditarias idiopáticas (18).

La identificación de los genes involucrados en varios síndromes epilépticos puede ser utilizada para dilucidar los mecanismos básicos de producción de epilepsia (19). Desde hace tiempo, se han descrito síndromes asociados a epilepsia, entre los cuales están: a) Epilepsia mioclónica y enfermedad de las fibras rojas rasgadas, con alteración de la fosforilación oxidativa mitocondria, y codificada por el ARNt (20); b) Lisencefalia de Miller-Dieker, que consiste en malformación cerebral por defecto en el gen LIS-1 (9), codificación del factor acetilhidrolasa activador de plaquetas (10), relacionadas a la mutación de la gen codificador de la cisteína B, un potente inhibidor de proteasas cisteína.

Los defectos genéticos incluyen a otras entidades como la epilepsia de Lafora y otras formas de lipofuscinosis neuronal ceroides (enfermedad de Batten). La epilepsia de Lafora está caracterizada por formación de depósitos tipo fécula de maíz en cerebro y piel, y que se detecta por biopsia cutánea o detección de mutaciones; se presenta en épocas tempranas de la vida (6-19 años) con esperanza de vida de pocos años (23). El diagnóstico más confiable se hace por medio de PCR e hibridación in situ, y se observa la presencia de mutación del gen EPM2A y EPM2 B. (24).

Ambas epilepsias mioclónicas están asociadas a cuerpos de inclusión intranucleares en una amplia variedad de tipos celulares. En la enfermedad de Lafora, existe un defecto en el gen transductor de la proteína “laforina”, por mutación de tirosina en la secuencia (25, 26), lo que produce afección del control del glucógeno. Han sido caracterizados 8 genes codificadores de lipofuscinosis neuronal ceroid (CLN1-8) y representan una nueva serie de enfermedades lisosomales (26, 27).

Los canales iónicos juegan un papel crítico en un amplio rango de procesos fisiológicos. En particular, representan una base común de propiedades de excitabilidad de diversos tejidos. Consecuentemente, los canales iónicos de distintos tipos han sido implicados en enfermedades humanas de corazón cerebro y músculo-esqueléticos. Datos recientes han sostenido la hipótesis que diversos genes tienen propiedades que son responsables de la epilepsia humana idiopática. (28).

Las mutaciones en los genes codificadores de canales iónicos producen enfermedades hereditarias que cursan con epilepsias. Los defectos genéticos en canales de potasio (29) y de sodio (30) han sido implicados en fenotipos humanos.

3.2 Daño cerebral en pacientes con epilepsia

Buchet y Cazauvieilh en 1825 describieron un patrón de daño que es característicamente encontrado en pacientes con epilepsia que requieren cuidado hospitalario. Se describieron la atrofia unilateral del cuerno de Ammon, atrofia lobular del cerebelo y atrofia cortical difusa. Se hicieron descripciones subsecuentes de Sommer, Pflieger, Spielmeyer, Sholz y Corsellis.

Margerison y Corsellis estudiaron 55 cerebros y se encontró daño en hipocampo (55%), comparado con el cerebelo (45%), núcleo amigdalino (27%), el tálamo (25%) y la corteza (22%). El daño en el cerebelo se presentó como una lesión aislada en algunos pacientes, pero el daño en el tálamo y en el núcleo amigdalino siempre fue acompañado de daño en el hipocampo.

Cerca del 70 % de los hipocampos resecaos, presentan pérdida notable neuronal y proliferación astrogial, principalmente en las áreas CA1, CA3, y en el giro dentado. Estos aspectos anatomopatológicos son característicos de la esclerosis del hipocampo (31). Entre otras malformaciones del hipocampo que pueden observarse podemos encontrar a las malrotaciones, aplasia del giro dentado así como los que son vistos en la displasia tanatafórica. La dispersión de células granulares del giro dentado también esta asociada (32)

In vivo, estudios de microdiálisis cerebral de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, han mostrado que la concentración extracelular de glutamato del hipocampo esclerótico aumenta, justo antes de una crisis epiléptica y 15 minutos después de la cesación del estímulo se regulariza (33). Una deficiencia de la glutamina sintetasa en los astrocitos, es una posible base molecular de la acumulación de glutamato y la generación de convulsiones en la epilepsia del lóbulo temporal. (34)

3.3 Clasificación de epilepsia

En 1981 la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia reprodujo un esquema dependiente de los aspectos clínicos de las convulsiones, con la división primaria en convulsiones “generalizadas” versus “focales”.

Las crisis convulsivas generalizadas son subdivididas en ausencia (típica o atípica), mioclónica, clónica, tónica, tónico-clónica y atónicas.

Las crisis convulsivas parciales o focales son subdivididas en parciales simples, parciales complejas y parciales que involucran a convulsiones generalizadas.
(Véase la siguiente tabla)

Clasificación internacional de crisis epilépticas.

I. Crisis generalizadas

A. Tónicas, clónicas, o tónico-clónicas (gran mal)

B. Ausencia (pequeño mal)

1. Con pérdida de conciencia solamente.
2. Compleja—acompañada de movimientos tónicos, clónicos o movimientos automáticos sin patrón específico.

C. Síndrome de Lennox-Gastaut

D. Epilepsia mioclónica juvenil.

E. Espasmos Infantiles (Síndrome de West)

F. Atónicas

II. Crisis parciales, o focales

A. Simple (con pérdida de la conciencia o alteraciones en las funciones mentales)

1. Con origen en el área motora del lóbulo frontal. (tónicas, clónicas, tónico-clónicas; jacksonianas; epilepsia juvenil benigna; epilepsia parcial continua)
2. Somatosensorial o sensorial (visual, auditiva, olfatoria, gustativa, vértigo)
3. Autonómicas
4. Psíquicas puras

B. Compleja (con alteraciones de conciencia)

1. De comienzo con crisis parciales simples que progresan a pérdida del estado de despierto
2. Con pérdida del estado de despierto al inicio.
3. Con automatismo.

III Síndromes epilépticos especiales.

A. Convulsiones mioclónicas.

B. Epilepsia refleja.

C. Afasia adquirida acompañada de trastorno convulsivo.

D. Convulsiones debidas a fiebre u otras enfermedades metabólicas en la infancia y niñez.

E. Convulsiones debidas a histeria.

4. DESARROLLO.

4.1 MATERIAL Y MÉTODO.

Para lograr los objetivos planteados, se hizo un estudio retrospectivo de 15 años (1989-2004), en el que se estudiaron 11,700 protocolos de autopsias del Hospital General de México para conocer lo siguiente:

- Incidencia.
- Edad.
- Sexo.
- Tipos trastornos de migración neuronal en general.
- Asociación de trastornos de migración neuronal con epilepsia.
- Regiones anatómicas del encéfalo afectadas.
- Malformaciones asociadas.
- Causa de muerte.

De acuerdo a los trastornos de la migración neuronal, se observa que en la mayoría de los casos que se asociaron clínicamente a epilepsia pertenecen al grupo de la displasia focal cortical (5 casos), y el resto pertenecen a heterotopia neuronal + polimicrogiria (1 caso), heterotopia neuronal (1 caso), polimicrogiria (1 caso). (Tabla 2 y 3).

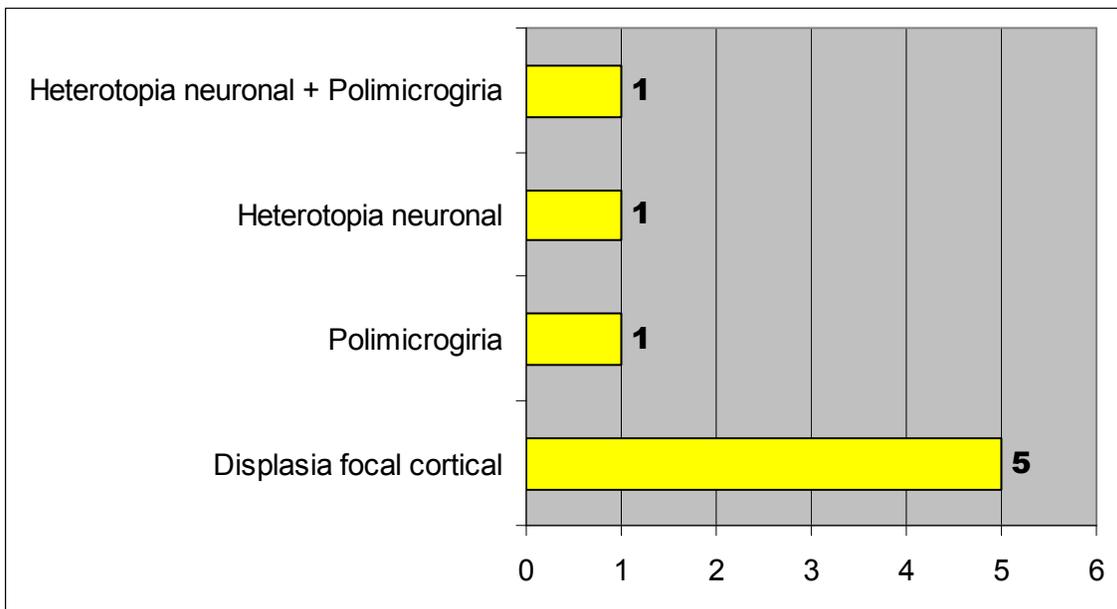


Tabla 2. Se muestra el número de casos de epilepsia detectados clínicamente de acuerdo a la malformación cortical correspondiente.

Aunque la polimicrogiria esta asociada fuertemente a epilepsia, en los casos estudiados, debido a las malformaciones congénitas, los pacientes murieron a los pocos días u horas, antes de la detección clínica de trastornos neurológicos. (Tabla 3)

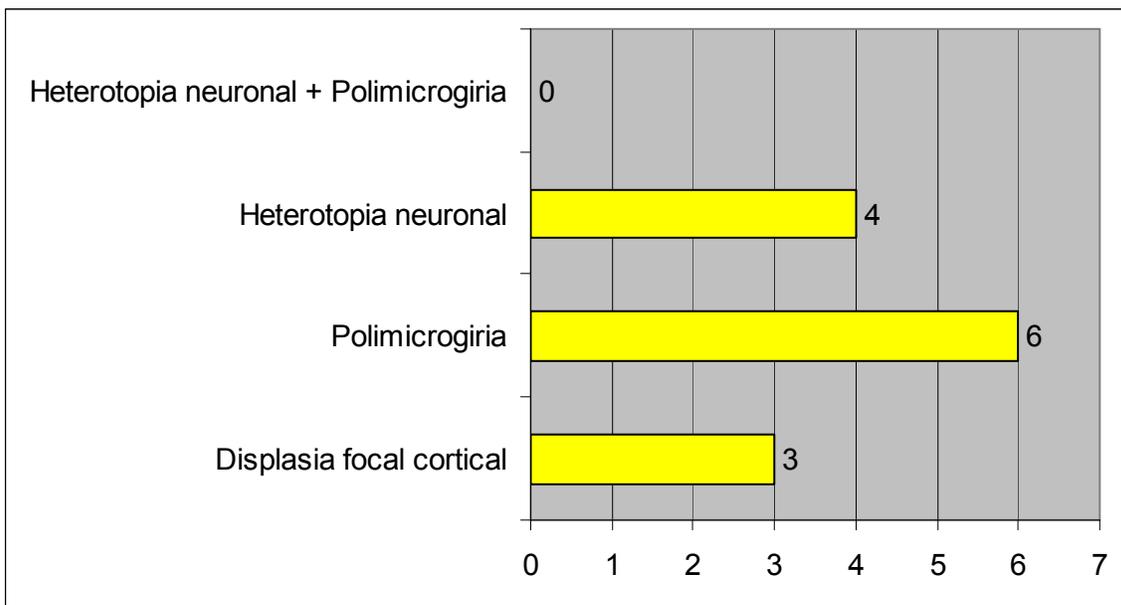
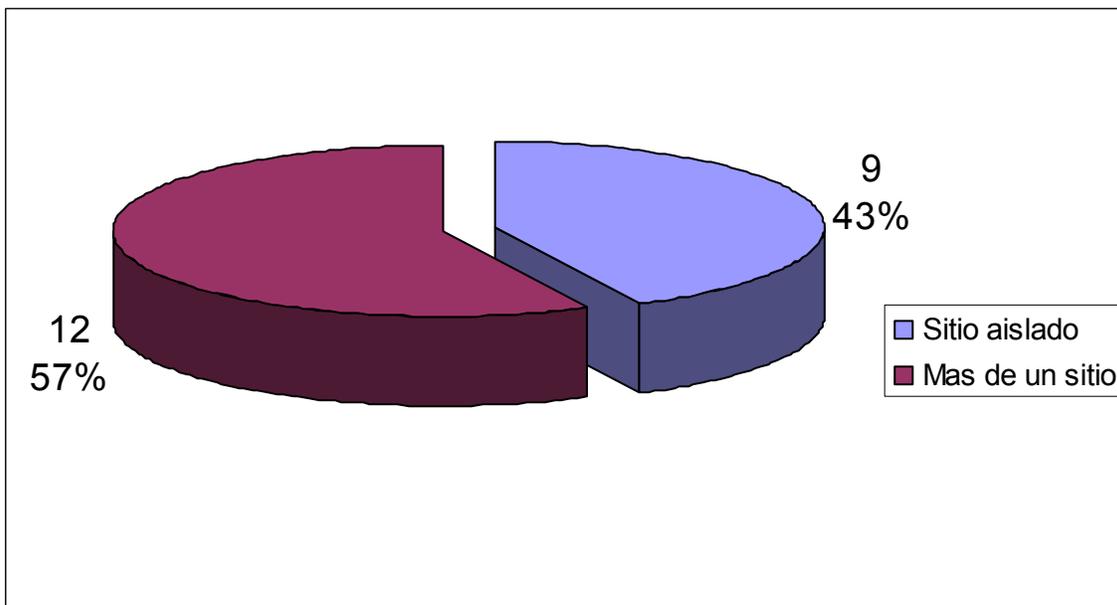


Tabla 3. Muestra los casos, en donde no se demostró clínicamente epilepsia por grupo de malformaciones.

Los trastornos de la migración se presentan en distintas partes del encéfalo. Los defectos pueden presentarse en una sola región anatómica (nueve casos que corresponden a un 43%), o también en dos o más regiones anatómicas (12 casos que corresponden a un 57%) (Gráfica 5)



Gráfica 4. Muestra el porcentaje y número de casos donde los defectos anatómicos se presentaron en un solo sitio anatómico y aquellos que se presentaron en varios sitios con respecto al total de casos.

En los casos donde los trastornos de la migración neuronal que se presentaron en un solo sitio anatómico, en la mayoría de los casos se presentan en el lóbulo cerebral frontal (cuatro casos), además de lóbulo temporal (un caso), lóbulo parietal (un caso), ínsula (un caso), región paraventricular (dos casos), cerebelo (un caso). (Tabla 4)

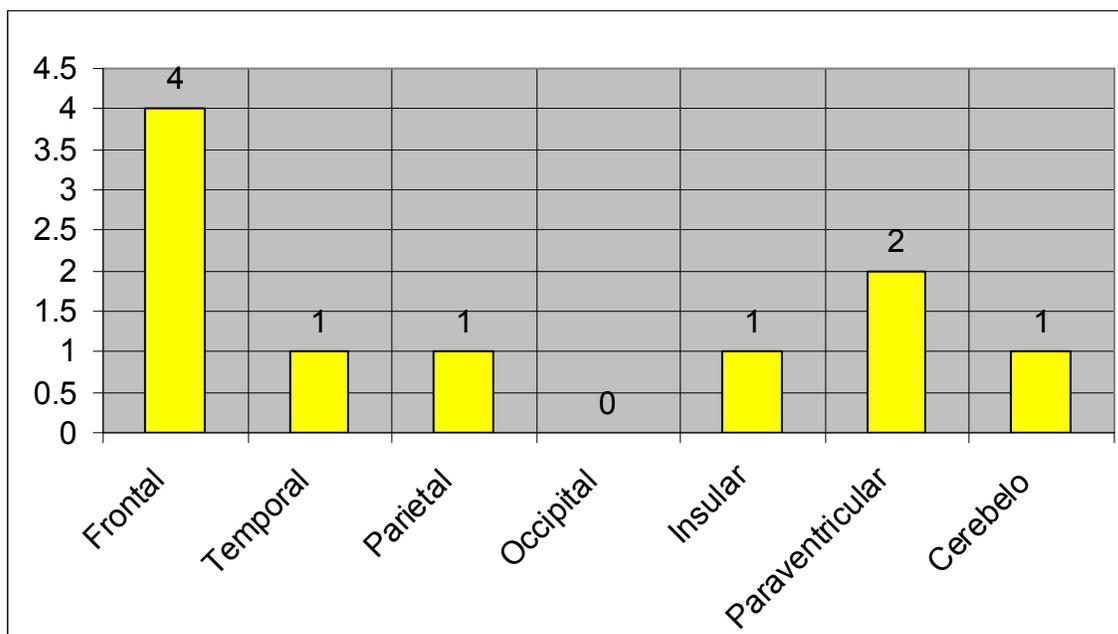


Tabla 4. Se muestra el número de casos en que la anomalía se presentó de modo unifocal, dividido por regiones anatómicas

En los casos donde los trastornos de la migración neuronal que se presentaron en dos o más sitios anatómicos, dividido por regiones anatómicas individuales, en la mayoría de los casos se presentan en lóbulo cerebral frontal (8 casos), además de lóbulo temporal (3 casos), lóbulo parietal (7 casos), ínsula (1 caso), región paraventricular (1 caso), cerebelo (3 casos). (Tabla 5)

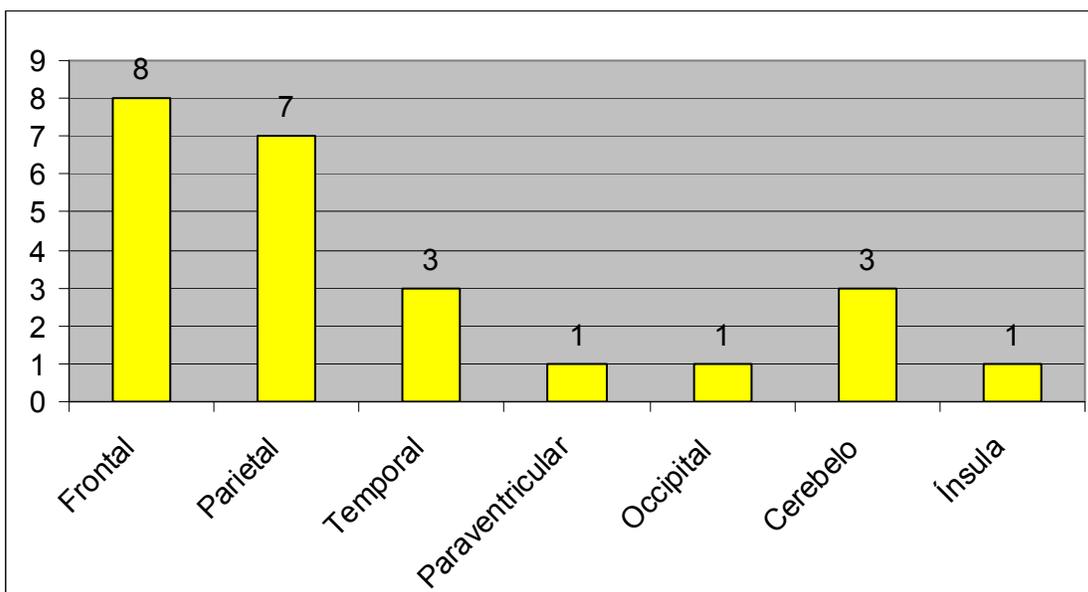


Tabla 5. Se muestra el número de casos en que las anomalías se presentaron de modo multifocal, dividido por regiones anatómicas.

Las causas de muerte en el universo de casos estudiados, se debieron a distintas causas, entre las que encontramos: desnutrición (2 casos), tromboembolia pulmonar (3 casos), neumonía de focos múltiples (3 casos), entre otros. Es notable que en tres casos los pacientes fueron sometidos a cirugía por distintos motivos (colecistectomía en un caso y cirugía para colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal) presentaron paro cardiaco súbito en quirófano, sin que se encontrara una causa directa del mismo. (Tabla 6)

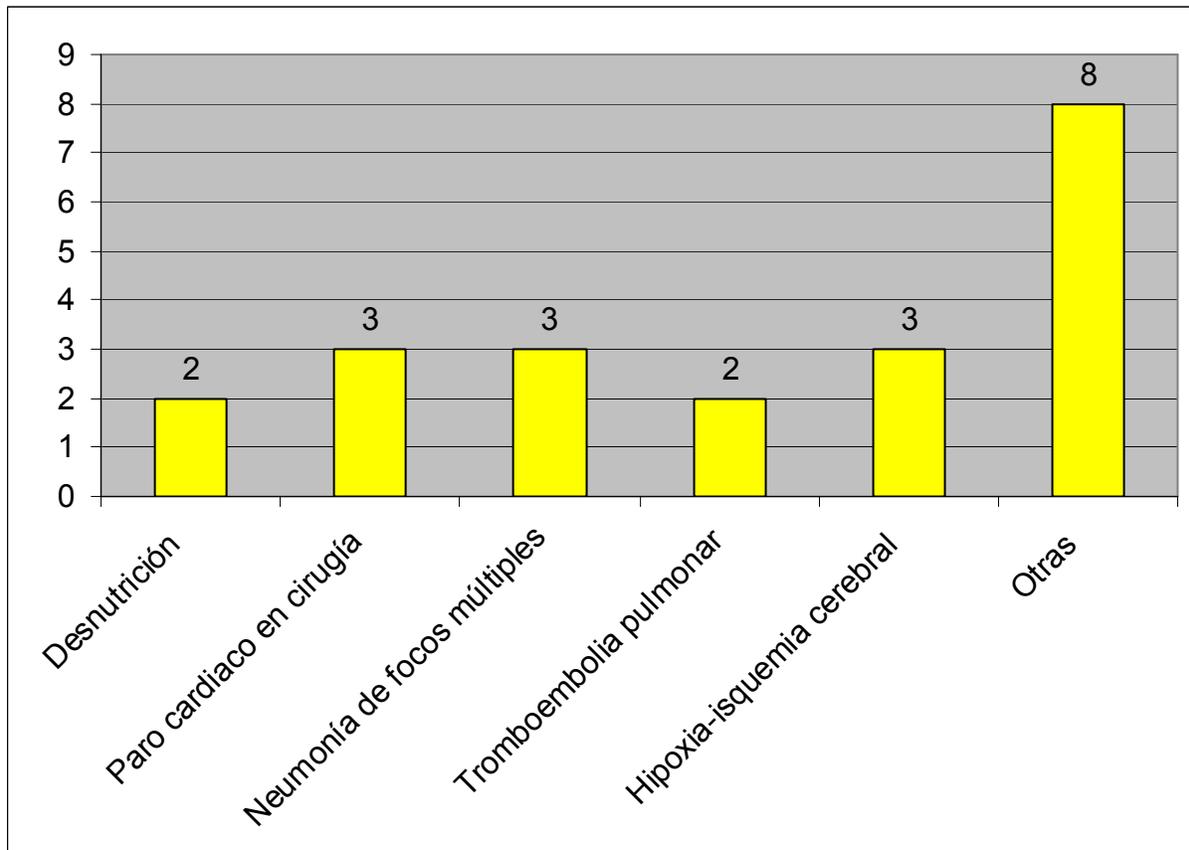
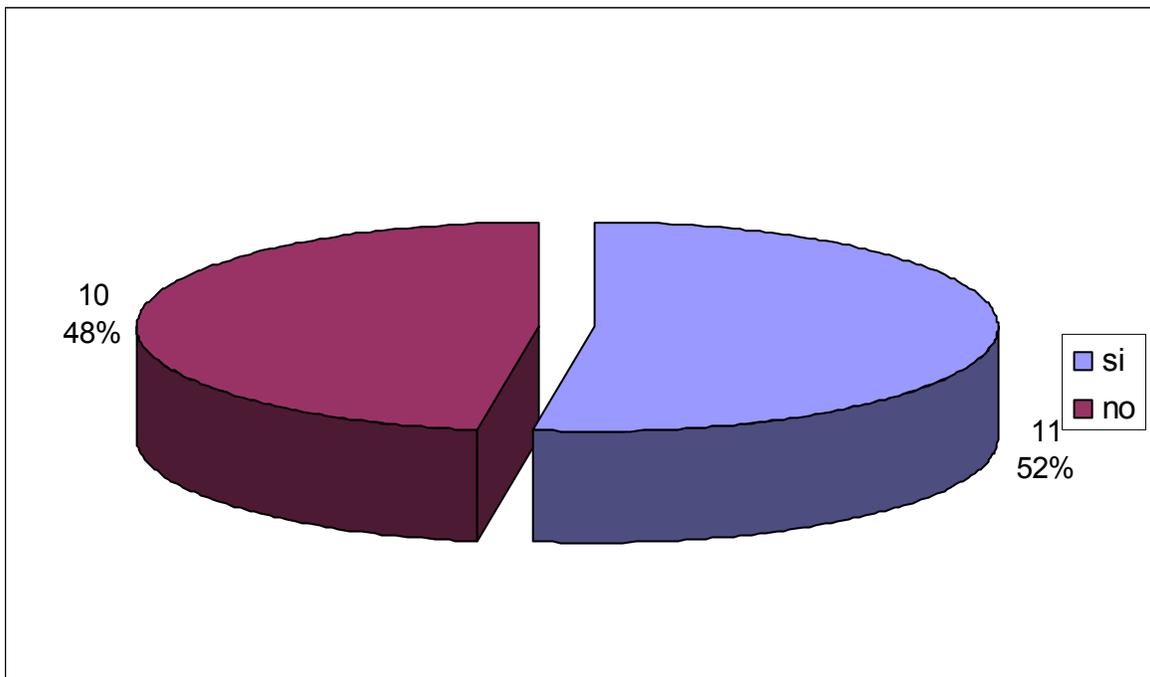


Tabla 6. Muestra las causas de muerte. En la barra etiquetada como “otras” se colocaron casos únicos de: hemorragia pulmonar, hemorragia mediastinal, atelectasia pulmonar, pancreatitis necrohemorrágica, choque hipovolémico, sepsis generalizada, agenesia pulmonar con asfíxia neonatal y uno que correspondió a un óbito.

En un gran porcentaje de casos, y principalmente en la polimicrogria, se presentaron anomalías congénitas asociadas intra y extracraneales, las cuales no se pueden encasillar en grupos específicos, y son variables, desde atresia esofágica, polidactilia, agenesia de pulmón, ausencia de cuerpo calloso etc.



Grafica 5. Muestra el porcentaje de asociación a malformaciones anatómicas distintas a las estudiadas en la presente serie, intra o extracraneanas.

5. Conclusiones

- Los trastornos de migración neuronal no son frecuentes en la población del Hospital General de México, en serie de autopsias.
- Son más frecuentes en niños menores de 10 años.
- La frecuencia por sexos es igual.
- Se presentan más la displasia cortical focal, seguida de polimicrogiria y heterotopia neuronal aislada o asociada a la anterior.
- Menos de la mitad de los casos con trastornos de migración manifestaron epilepsia clínicamente, principalmente porque murieron tempranamente. Se manifestó mayormente en displasia cortical focal.
- El sitio más afectado fue el lóbulo frontal, sólo o en asociación con el lóbulo temporal. En la literatura se describe el temporal como más frecuentemente afectado.
- Aunque no es estadísticamente significativo, llama la atención el que ocurrieran paros ventilocardiacos en tres enfermos sometidos a cirugía. Se han documentado trastornos de conducción cardiaca en epilépticos, que no fueron demostrados en los pacientes aquí informados.
- En la asociación con otras malformaciones congénitas, intra o extracraneanas, no llamó la atención alguna o algún síndrome en particular.

BIBLIOGRAFIA

1. Harding B, Copp AJ. Epilepsy. En Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield's Neuropathology*. London: Arnold, 2002 7th ed.
2. Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding B, et al. *Neuropathology. A reference text of CNS pathology*. Philadelphia : Mosby, 2004;71-84 2nd ed.
3. Carl W. Bazil, Martha J. Morrell, Timothy, A. Pedley. *Adams & Victor's Principles of Neurology*. Boston: McGraw-Hill, 2005:992-1012 8th ed.
4. Folkerth R. Congenital Malformations, Perinatal Diseases and Phacomatoses. En Prayson R, Goldblum J ed. *Neuropathology*. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone, 2005 1st ed.
5. Annegers JF, Thompson JA, Pysher TJ, et al. Chronic encephalitis, epilepsy and cerebrovascular immune complex deposits. *Ann Neurol*. 1990;28:88-90.
6. Bittencourt PR, Garcia CM, Lorenzana P. Epilepsy and parasitosis of the central nervous system. *Recent advances in epilepsy*. 1988; 123-59
7. Fauser S. et al Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*. 2006;129:1907–16.
8. Ronan L, Murphy K, Delanty N, Doherty C, Maguire S. Cerebral Cortical Gyrification: A Preliminary Investigation in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(2):211–219.
9. Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology*. 1992;182:493–99.
10. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, et al. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic

neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy: clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*. 1995;118:629–660.

11. Battaglia G, Chiapparini L, Franceschetti S, et al. Periventricular Nodular Heterotopia: Classification, Epileptic History, and Genesis of Epileptic Discharges. *Epilepsia*. 2006;47(1):86–97.

12. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*. 2001;57:2168–2178.

13. Moro F, Carozzo R, Veggiotti P, et al. Familial periventricular heterotopia: missense and distal truncating mutations of the *FLNI* gene. *Neurology*. 2002;58:916–921.

14. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, et al. Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy. *Neurology*. 1994;44:1841–1845.

15. Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull. In: Pediatric neuroimaging. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:251–381.

16. Inder TE, Huppi PS, Zientara GP, et al. The postmigrational development of polymicrogyria documented by magnetic resonance imaging from 31 weeks postconceptional age. *Ann Neurol*. 1999;45:798–801.

17. Barkovich AJ, Rowley H, Bollen A. Correlation of prenatal events with the development of polymicrogyria. *Am J Neuroradiol*. 1995;16:822–827.

18. Robinson R, Gardiner M, et al. Molecular basis of Mendelian idiopathic epilepsies. *Ann Med*. 2004;36(2):89-97.

19. Szepietowski P. The genetics of human epilepsies. *Ann Acad Med Singapore*. 2000;29(3):284-289.

20. Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, et al. Mutations in the gene encoding cystain B in progressive myoclonus epilepsy. *Science*. 1996;271:1731-4.
21. Lehesjoki AE, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy of Unverricht Lundborg type. *Epilepsia*. 1999;40(suppl 3):23-8.
22. Serratosa JM, Gardinier RM, Lehesjoki AE, et al. The Molecular genetic bases of the progressive myoclonus epilepsies. *Adv Neurol*. 1999;79:383-98.
23. Turnbull J, Kumar S, Ren ZP, Lafora progressive myoclonus epilepsy: disease course homogeneity in a genetic isolate. *J Child Neurol*. 2008;23(2):240-2.
24. Lohi H, Turnbull J, Zhao XC, et al. Genetic diagnosis in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfall. *Neurology*. 2007 27;68(13):996-1001.
25. Minnassian JA, Lee JR, et al. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet*. 1998;20:251-8.
26. Serratosa JM, Gallardo ME, et al. A novel protein tyrosine phosphatase gene is mutated in progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet*. 1998;20:171-4.
27. Mole SE, Mitchison HM, et al. Molecular basis of the neuronal ceroid lipofuscinoses: mutations in CLN1, CLN2, CLN3 and CLN5. *Hum Mutat*. 1999;14:199-215.
28. Roll P, Szepetowski P. Epilepsy and ionic channels. *Epileptic Disord*. 2002;4(3):165-72.
29. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*. 1998;18:25-29.

30. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, et al. A pre mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet.* 1998;18:53-55.
31. Lancrolle NC, Kim JH, Brines ML. Cellular and molecular alterations in partial epilepsy. *Clin Neurosci.* 1994;2:64-81
32. Sen A, Thom M, Martinian L, Dawodu S, Sisodiya S. Hippocampal malformations do not necessarily involve into hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2005;46(6):939-43.
33. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet.* 1993;341:1607-10.
34. T Eid; M J Thomas; D D Spencer; E Runden-Pran; et al. Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus: possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *The Lancet.* 2004;363, 9402