

Trastornos de migración neuronal

Luis Carlos Vélez-Domínguez*

Resumen

Los trastornos de migración neuronal representan un grupo de malformaciones congénitas del sistema nervioso, que alteran el proceso en el que millones de células migran de la matriz germinal, hacia el sitio en el que residirán el resto de la vida. De manera particular, en la corteza cerebral provocan cambios importantes en la citoarquitectura, laminación y fisiología neuronal normal. Aparecen como casos esporádicos, determinados genéticamente o causados por agentes externos como infecciones, intoxicaciones, radiaciones, etc. Las entidades nosológicas mejor identificadas incluyen esquizencefalia, lisencefalia, paquigiria, polimicrogria, heterotopias neuronales y agenesia del cuerpo calloso. Los portadores del padecimiento habitualmente presentan síntomas y signos tempranos de la enfermedad, siendo la epilepsia una manifestación clínica dominante. Mediante estudios de tomografía craneal computada (TCC), resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (TEP), tomografía computada por emisión de fotón simple (TCEFS) y estudios de inmunohistoquímica con técnica de Golgi (IHG), recientemente se ha demostrado que estas disgenesias pueden ser una causa frecuente de muchas epilepsias y síndromes epilépticos refractarios a tratamiento médico, considerados previamente como criptogénicos. Cuando se asocian a estos padecimientos estigmas dismórficos, pueden constituir síndromes genéticos como el de Miller-Dieker, Zellweger y Arcardr.

Palabras clave: Migración neuronal, trastornos, epilepsia refractaria

Summary

Neuronal migration disorders represent a group of congenital nervous system malformations that affect the process whereby millions of neuroectodermic cells move from germinal matrix to the loci, where they will reside for life. They produce important changes in cytoarchitecture, lamination and normal neuronal physiology, particularly in cerebral cortex. These disorders appear as sporadic cases, genetically determined or caused by external agents as infections, intoxications and radiations, etc. The better identified nosological entities include schizencephaly, lissencephaly, pachygyria, polymicrogyria, neuronal heterotopias and agenesis of corpus callosum. Patients usually present early symptoms and signs of disease and epilepsy is a dominant manifestation. By means of studies of cranial computed tomography (CT), magnetic resonance (MR), positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT) and immunohistochemical and Golgi studies (IHG), it has been recently shown that nervous system dysgenesis can be a frequent cause of many refractory epilepsies and epileptic syndromes considered as cryptogenic. When these disorders are associated with dismorphic stigmas, genetics syndromes such as Miller-Dieker, Zellweger and Arcardr should be suspected.

Key words: Neuronal migration, disorders, refractory epilepsy.

*Jefe del Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Correspondencia y solicitud de sobresitos: Dr. Luis C. Vélez Domínguez, Departamento de Neurología Pediátrica, 6º piso B, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Av. Vallejo y Jacarandas sin, Col. La Raza, Azcapotzalco, 02960, México, D.F.

Introducción

El crecimiento y desarrollo embriológico del sistema nervioso (SN), es el resultado de una secuencia de procesos primarios y secundarios, los cuales suceden en diversos momentos de manera simultánea (Cuadro I). Los trastornos de migración neuronal, representan un grupo de malformaciones o disgenesias congénitas que alteran la secuencia de sucesos en donde millones de neuronas se desplazan desde su origen en la matriz germinal, hacia el sitio dentro del SN donde residirán el resto de la vida.¹ Estos trastornos ocurren entre el segundo y quinto mes de la gestación, provocando alteraciones en la citoarquitectura, laminación y fisiología neuronal normal, particularmente de la corteza cerebral. Pueden aparecer como casos esporádicos, determinados genéticamente, o causados por agentes externos como radiaciones, sustancias tóxicas, infecciones virales, etc.² Aunque estos padecimientos son compatibles con la vida, la mayoría de los pacientes manifiestan síntomas y signos de la enfermedad desde los primeros días de vida, siendo la epilepsia una expresión clínica temprana dominante. Con el advenimiento de nuevos y sofisticados procedimientos tecnológicos como la tomografía craneal computada (TCC), resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (TEP), tomografía

computada por emisión de foton simple (TCEFS), así como por estudios de inmunohistoquímica con técnica de Golgi (IHG), recientemente diversos investigadores³⁻⁸ han demostrado que las disgenesias o displasias congénitas del SN, pueden ser una causa frecuente de muchas epilepsias y síndromes epilépticos considerados previamente como criptogénicos, particularmente aquellas que ocurren durante los procesos de proliferación, diferenciación, migración y organización neuronal.

Entidades nosológicas

Las entidades nosológicas mejor identificadas dentro de los trastornos de migración neuronal, incluyen: esquizencefalia, lisecefalia, paquigiria, polimicrogiria y heterotopias neuronales. La agenesia del cuerpo calloso acompaña con mucha frecuencia a estas entidades, aunque no constituye propiamente un trastorno migracional neuronal (Cuadro II).

Esquizencefalia. La esquizencefalia es la más severa de estas malformaciones cerebrales.⁹ Se origina hacia finales del segundo mes de la gestación debido a la falta de desarrollo del manto cortical en zonas donde se forman e invaginan las cisuras cerebrales primarias, hecho que provoca hendiduras hemisféricas usualmente bilaterales y simétricas (Figura 1). Cuando los labios de la invaginación se encuentran ampliamente separados, es frecuente que esta malformación se asocie con dilatación ventricular masiva. Los giros o circunvoluciones cerebrales adyacentes normales, alternan con áreas de paquigiria, microgiria y heterotopias neuronales en el centro semioval. Los niños con esquizencefalia usualmente presentan hipotonía que progresa a la espasticidad, retraso severo en el desarrollo neurológico y crisis epilépticas refractarias.

Lisecefalia. En este trastorno la superficie de la corteza cerebral sólo muestra unos cuantos giros amplios (paquigiria), o bien, pueden estar totalmente ausentes (agiria). Por este motivo, algunos autores prefieren emplear el término de agiria-paquigiria para describir esta entidad.¹⁰ En la mayoría de los casos es factible observar algunos surcos y giros primarios que pueden coexistir con áreas de paquigiria (Figura 2). La corteza cerebral

Cuadro I. Procesos de crecimiento y desarrollo del SN

Procesos primarios		Procesos secundarios
Neurulación	(18d)	{ inducción dorsal (3s) inducción ventral (5s)
Proliferación	(8s)	{ segmentación (24d)
Diferenciación	(9s)	{ diverticulación (24d)
Migración	(3m)	{ comisuración (11s)
Organización	(6m)	{ girencefalia (24s)
Sinaptogénesis	(5m)	{ comunicación neuronal (5m)
Mielinización	(6m)	

() - tiempo aproximado de aparición
d - días
s - semanas
m - meses

Cuadro II. Trastornos de migración neuronal

	Tiempo de aparición	Manifestaciones clínicas	Anatomía patológica	Transmisión genética
Esquizencefalia	finales 2º mes	Hipotonía >> espasticidad Retraso neurológico severo Epilepsia refractaria	Hendiduras hemisféricas bilaterales y simétricas Adelgazamiento cx. Microgiría Heterotopias neuronales	Esoorádica
Lisencefalia	3er mes	Hipotonía >> espasticidad Anormalidades cráneo-faciales Retraso neurológico severo Epilepsia refractaria	Agiria Paquigiria Adelgazamiento cx; 3 capas Heterotopias neuronales	Esporádica Autosómica recesiva; sx. Miller-Dieker
Paquigiria	4º mes	Hipotonía >> espasticidad Retraso neurológico severo Epilepsia refractaria	Giros amplios y escasos Adelgazamiento cx; 4 capas Lisencefalia-paquigiria Heterotopias neuronales	Esporádica
Polimicrogiría	4º 5º mes	Hipotonía >> espasticidad Anormalidades craneales, faciales, cerebrales, hepáticas y renales Retraso neurológico severo Epilepsia refractaria	Gran número de pequeños giros Adelgazamiento cx; 5 capas Heterotopias neuronales Defectos de migración en el tallo cerebral y cerebelo	Esporádica Autosómica recesiva; sx. Zeilweger
Heterotopias neuronales	finales 5º mes	Manifestaciones clínicas relacionadas con la cantidad de heterotopias Desarrollo neurológico puede ser normal Epilepsia refractaria	Heterotopias neuronales en la sustancia blanca subcortical Comúnmente se asocia o acompaña a otros trastornos migracionales	Esoorádica
Agnesia del cuerpo calloso	11 - 12 semanas	Puede ser asintomática Desarrollo neurológico variable Puede haber retraso mental Epilepsia refractaria	Agnesia parcial o total del cuerpo calloso Acompaña a otros trastornos migracionales, aunque puede aparecer aislada	Esporádica Autosómicadominante Autosómica recesiva Dominante ligada a X; sx. Aicard

cx. corteza cerebral
sx. síndrome

se encuentra anormalmente adelgazada y sólo está compuesta de tres capas: 1) capa externa relativamente acelular que corresponde a la capa molecular; 2) delgada zona intermedia ricamente celular; y 3) capa interna constituida por una delgada banda de sustancia blanca. Por debajo de esta última capa, se localizan neuronas ectópicas arrestadas durante su migración de la matriz germinal hacia la corteza cerebral. La aparición de esta

displasia ocurre hacia el tercer mes de la gestación. Desde el nacimiento son evidentes manifestaciones clínicas como microcefalia, hipotonía severa que progresa a la espasticidad y es frecuente que coexistan espasmos mioclónicos masivos, asociados con electroencefalogramas (EEG) hipsarrítmicos y severo retraso en el desarrollo neurológico. La muerte comúnmente ocurre durante los dos primeros años de la vida. Los casos

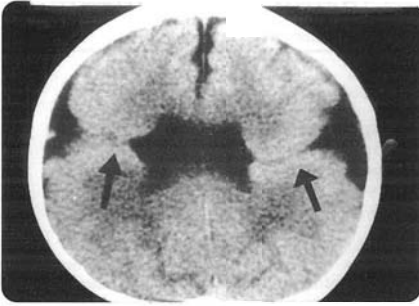


Figura 1. TCC, corte simple axial: muestra hendiduras hemisféricas profundas bilaterales (flechas), dilatación de los ventrículos laterales y giros cerebrales escasos y amplios (paquigiria).

esporádicos son más frecuentes que las variedades familiares, aunque también han sido reportados patrones de herencia dominante. Al menos dos grupos de casos familiares pueden ser reconocidos. En el primer grupo la herencia parece ser autosómica recesiva, y la lisencefalia y las manifestaciones neurológicas acompañantes, representan las anomalías principales. Los estigmas cráneo-faciales, cuando están presentes, son generalmente sutiles.¹¹ El segundo grupo lo integra el síndrome de Miller-Dieker, en el cual, la lisencefalia se asocia con anomalías cráneo-faciales distintivas: frente estrecha, filtrum amplio, eversión de las alas de la nariz, microretrognatia; anomalías digitales y de oídos; así como hipervascularización de la retina. También se puede asociar a enfermedad cardíaca congénita, criptorquidea y otras alteraciones somáticas. Estudios cromosómicos de alta resolución, han demostrado deleciones submicroscópicas de la porción distal del cromosoma 17 (17p13.3), así como una translocación balanceada en los padres.¹²

Paquigiria. Esta condición representa una disgenesia cortical menos severa en la que se pueden observar algunos surcos primarios y secundarios (Figura 3). Los giros cerebrales son relativamente escasos y amplios, vinculados a una

placa cortical adelgazada. La paquigiria está relacionada estrechamente a la lisencefalia. Aparece en estadios más tardíos del desarrollo, probablemente alrededor del cuarto mes de la gestación. La pared de los hemisferios cerebrales está compuesta de cuatro capas principales: 1) capa molecular externa de apariencia normal; 2) capa de neuronas disminuida en población que representa la verdadera corteza cerebral; 3) capa mucho más delgada de células pobremente organizadas y distribuidas en amplias columnas, quienes representan el grupo de neuronas detenidas o arrestadas durante su migración hacia la corteza cerebral; y 4) capa relativamente delgada de sustancia blanca invadida por neuronas heterótópicas.

Los casos esporádicos son los más frecuentes, pero también han sido descritos como una consecuencia de intoxicación materna por metilmercurio durante los primeros meses de la gestación.¹³ Las manifestaciones clínicas, al igual que en la lisencefalia, incluyen marcada hipotonía, retraso severo en el desarrollo neurológico y crisis epilépticas, usualmente refractarias a tratamiento médico.



Figura 2. TCC, corte simple axial: muestra la ausencia casi completa de giros cerebrales (lisencefalia). Sólo se observan las cisuras primarias (central e interhemisférica), algunos surcos primarios, así como también, dilatación importante de los ventrículos laterales.

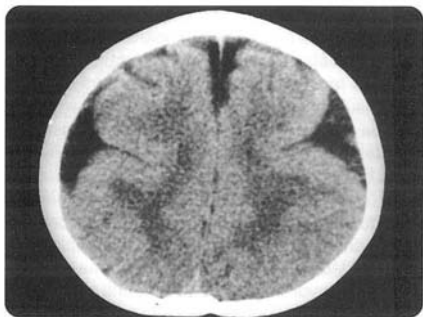


Figura 3. TCC, corte simple axial: muestra giros cerebrales amplios y escasos (paquigiria). Hacia la región frontal se pueden apreciar algunos surcos primarios y secundarios.

Polimicrogria. Se caracteriza por un gran número de pequeños giros en la superficie cortical, dispuestos en un complicado patrón festoneado o glandular, resultado de la fusión de sus capas moleculares (Figura 4). Clásicamente la pared cerebral está compuesta por cinco capas, de las cuales, las cuatro primeras constituyen las anomalías corticales características. La capa molecular se encuentra bien demarcada de una segunda capa ricamente celular. La tercera capa está constituida por neuronas difusamente esparcidas, con frecuencia ocupada por fibras mielinizadas. La cuarta capa varía en espesor y consiste en neuronas heterotópicas dispuestas en nidos y columnas. Finalmente, la quinta capa está conformada por sustancia blanca más abundante que en la lisencefalia y paquigiria. De acuerdo al tiempo de aparición se pueden distinguir dos variedades de polimicrogria. Una variedad representa un trastorno de migración neuronal, y la otra, aparentemente es debida a un trastorno postmigracional, o encefalo-clástico. El primer tipo de polimicrogria incluye aquellos casos como el síndrome cerebrohepato-renal de Zellweger, en el cual, los defectos migracionales también están presentes en el tallo cerebral y cerebelo.^{14,15} El síndrome de Zellweger es un padecimiento bien definido que se transmite con un carácter autosómico recesivo. Las manifestaciones neurológicas incluyen debilidad e hipotonía

severas, crisis epilépticas refractarias, ausencia de respuestas a estímulos visuales, auditivos y somatoestésicos intensos. Otras fases del síndrome comprenden: estigmas craneo-faciales, hepatomegalia, múltiples quistes renales corticales y calcificaciones puntiformes en la rótula. Ciertas alteraciones metabólicas, como la elevación del ácido piperólico y ácidos grasos de cadena muy larga, son debidas a la ausencia de peroxisomas en el hígado y en otros tejidos. El tiempo de aparición de esta variedad de polimicrogria parece ser no más tardía del cuarto mes de la gestación.

La segunda variedad de polimicrogria puede incluir aquellos casos con evidencia de necrosis neuronal laminar que ocurre en la corteza después del término del proceso migracional, como en la exposición a monóxido de carbono durante las semanas 20 a 24 y en otros procesos morbosos intrauterinos menos definidos.^{16,17} Los casos asociados a infecciones por citomegalovirus o con anomalías vasculares, pueden residir en la categoría de disgenesias de migración, encefalo-clásticas, o en ambas.¹⁸



Figura 4. RM, fase T₂ (TE: 95 ms, TR: 3,000 ms) corte axial: se pueden apreciar múltiples giros cerebrales disminuidos de tamaño (polimicrogria), dispuestos en un patrón festoneado o glandular.

Las fases clínicas de los casos de polimicrogiria generalizada de presentación esporádica no están bien definidos, aunque las crisis epilépticas son muy constantes y el desarrollo neurológico habitualmente se encuentra severamente retrasado.

Heterotopias neuronales. Esta entidad representa el trastorno de migración neuronal menos severo. Consiste en colecciones de neuronas en la sustancia blanca subcortical, arrestadas durante su migración radial de la matriz germinal periventricular, hacia la placa cortical. Las heterotopias neuronales comúnmente acompañan a otros trastornos migracionales más severos. Por otra parte, no es infrecuente que pequeños acúmulos de neuronas heterotópicas en la sustancia blanca cerebral sean hallazgos incidentales de autopsia.

Aunque el tiempo de aparición de esta disgenesia es incierto, presumiblemente ocurre hacia finales del quinto mes de la gestación. Las manifestaciones clínicas son muy variables y se relacionan principalmente con los aspectos cuantitativos del padecimiento. Desde el punto de vista anatomopatológico se han caracterizado dos formas de heterotopias neuronales: laminares y nodulares. Las heterotopias laminares usualmente son difusas y simétricas, separadas de la corteza cerebral de apariencia normal por una delgada banda de sustancia blanca.¹⁹ Los pacientes con este tipo de heterotopias presentan una amplia variedad de síntomas, desde alteraciones cognoscitivas y conductuales leves, hasta retraso severo en el desarrollo neurológico y crisis epilépticas incontrolables. Las heterotopias nodulares son más frecuentes. Consisten en nidos de neuronas localizadas profundamente en la sustancia blanca periventricular. Estas heterotopias pueden asociarse con otras malformaciones como microcefalia, agenesia del cuerpo caloso, displasia septo-óptica y malformaciones cromosómicas.²⁰ Las manifestaciones neurológicas en estos pacientes varían de un leve a moderado retraso en el desarrollo neurológico, con mucha frecuencia asociada a epilepsia. Estudios recientes sugieren que cuando las heterotopias nodulares aparecen en forma aislada, así como otros defectos migracionales focales, pueden causar crisis epilépticas parciales incontrolables que son potencialmente susceptibles de tratamiento mediante cirugía de epilepsia.^{21,22}

Agenesia del cuerpo caloso. La agenesia del cuerpo caloso puede ser completa o parcial. Se debe a un defecto en el desarrollo embriológico de la lámina *terminalis* primitiva, la cual, dará origen a la comisura del prosencéfalo. El tipo más común de agenesia se caracteriza por la ausencia total del cuerpo caloso y una separación completa de los hemisferios cerebrales, excepto en la región de la comisura anterior y la lámina terminalis. Cuando la agenesia del cuerpo caloso es parcial, usualmente afecta su porción dorsal o esplenio.²³ Esta entidad puede presentarse en forma aislada, pero con mayor frecuencia acompaña a diversos trastornos migracionales como la polimicrogiria y las heterotopias neuronales. También se puede asociar a un gran número de malformaciones como quistes porencefálicos, hidrocefalia, holoprosencefalia, hipoplasia del cerebelo, citoarquitectura cortical y cisuras cerebrales anormales.²⁴ Desde el punto de vista estructural, la agenesia del cuerpo caloso condiciona que el III ventrículo ascienda y desplace lateralmente a los ventrículos laterales. La porción externa del techo de los ventrículos laterales está formada por un tracto rudimentario de sustancia blanca que se proyecta en dirección frontoccipital, llamado haz longitudinal caloso de Probst.²⁵ El diámetro de este haz disminuye progresivamente de la región frontal a la occipital, hecho que explica la relativa estrechez de las astas frontales y el agrandamiento de las astas occipitales de los ventrículos laterales (Figura 5 a y b).

Se ha estimado que el tiempo de aparición de este trastorno ocurre entre la décima primera y décima segunda semana de gestación.²⁶ Las manifestaciones clínicas de la agenesia del cuerpo caloso son muy variadas y su expresión probablemente se relacione con las malformaciones congénitas acompañantes. La ausencia aislada del cuerpo caloso puede presentar manifestaciones clínicas sutiles, o ser relativamente asintomática. En caso más severo se han descrito diversos tipos de epilepsia refractaria a los tratamientos farmacológicos convencionales, hipotonía, espasticidad, retraso en el desarrollo neurológico, retraso mental, hidrocefalia y estigmas dismórficos.

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, en la literatura internacional se encuentran reportes que señalan distintos patrones de trans-

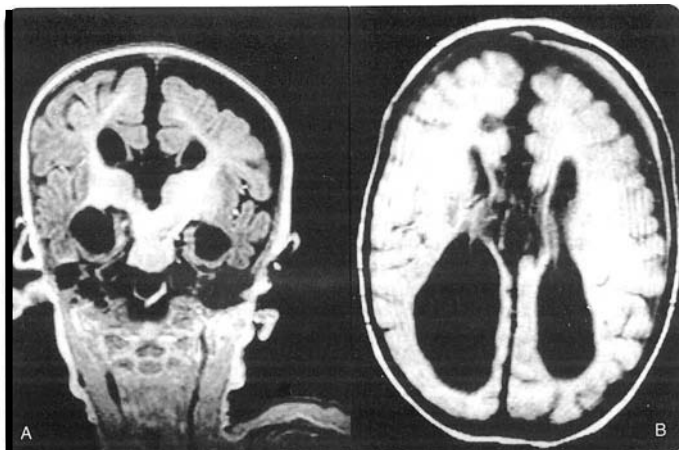


Figura 5 (a). **RM**, fase T, (TE: 4 ms, TR 10 ms) corte coronal: muestra la ausencia o agenesia del cuerpo calloso, así como dilatación y elevación del III ventrículo que desplaza lateralmente a los ventrículos laterales.

Figura 5 (b). **RM**, fase T. (TE: 4 ms, TR: 10 ms) corte axial: además de la ausencia del cuerpo calloso, se puede observar dilatación de las astas occipitales de los ventrículos laterales y estrechez relativa de las astas frontales. También se aprecian múltiples giros cerebrales disminuidos de tamaño (polimicrogiria).

misión genética, incluyendo: autosómica dominante; autosómica recesiva; recesiva ligada a X; y dominante ligada al cromosoma X, letal en homocigotos varones.^{27,28} Esta última forma de transmisión genética está representada por el síndrome de Aicardi, en el cual, la agenesia del cuerpo calloso se asocia con espasmos masivos infantiles, retraso mental, anomalías de las vértebras, así como coroides y retina lacunar.²⁹

Discusión

Los trastornos de migración neuronal comprenden un grupo heterogéneo de malformaciones congénitas del SN que alteran de manera significativa la estructura y fisiología normal, principalmente de la corteza cerebral. Estas disgenesias afectan no sólo el proceso de migración neuronal, sino también pueden alterar otros procesos embriológicos de desarrollo concomitantes o subsiguientes

como la organización, comisuración, girencefalia, sinaptogénesis, y aun la mielinización. Como resultado de estos cambios estructurales, los mecanismos fisiológicos normales se alteran y determinan que el tejido cerebral sea más propenso a desarrollar actividad epileptógena.³⁰ Este hecho probablemente explique el porqué la epilepsia, usualmente refractaria, sea un denominador común en los trastornos de migración neuronal.

Investigaciones recientes han demostrado que las disgenesias cerebrales son una causa frecuente de algunos síndromes epilépticos, particularmente del síndrome de West.^{31,32} Otros síndromes epilépticos como el de Lennox-Gastaut y la encefalopatía epiléptica infantil temprana con brotes de supresión, o síndrome de Ohtahara, también han sido relacionados con trastornos de migración neuronal.³³

De lo anteriormente expuesto, es posible concluir que aquellos pacientes que presenten formas graves de epilepsia de aparición durante los dos

primeros años de vida y de causa indeterminada o *criptogénica*,* deben considerarse los trastornos de migración neuronal como un probable factor etiológico. Por otra parte, los pacientes portadores de alguno de los síndromes epilépticos descritos previamente, además de fases dismórficas, deben sospecharse síndromes genéticos como el de Miller-Dieker, Zellweger y Aicardi.

Finalmente, es indudable que para fines de diagnóstico, tratamiento, pronóstico y rehabilitación, así como para identificar posibles factores de riesgo que puedan aplicarse en la prevención de trastornos migracionales, estos casos requieren de una evaluación neurológica clínica completa y exhaustiva. Esta evaluación debe ser complementada mediante un juicioso análisis y correlación con los hallazgos de estudios paraclínicos pertinentes a cada caso (EEG, TCC, RM, TEP, TCEFS, IHG, etc.), de acuerdo a los recursos tecnológicos con los que cuenten los diferentes centros médicos para la atención del niño.

Agradecimientos

A la doctora María Concepción Peralta Luna mi más sincero agradecimiento por haberme facilitado desinteresadamente los estudios de uno de sus pacientes portador de esquizencefalia (Figura 1).

Referencias

1. Volpe JJ. Neuronal Proliferation, Migration, Organization and Myelination. En: Neurology of the Newborn. WB Saunders. Philadelphia, Pa. 1987:33-68.
2. Aicardi J. Malformations of the CNS. En: Diseases of the Nervous System in Childhood. The Spastics Society. London, England. 1992:108-202.
3. Buckley AR, Flodmark O, Roland EH, Hill A. Neuronal migration abnormalities can still be diagnosed by computed tomography. *Pediatr Neurol* 1988;14:222-29.
4. Otsubo H, Hwang PA, Jay V, Becker LE, Hoffman HJ, Gilday D, Blaser S. Focal cortical dysplasia in children with localization-related epilepsy: EEG, MRI, and SPECT findings. *Pediatr Neurol* 1993;9:101-7.
5. Kuzniecky R, Mountz JM, Wheatley G, Morawetz R. Ictal single photon emission computed tomography

demonstrates localized epileptogenesis in cortical dysplasia. *Ann Neurol* 1993;34:627-631.

6. Lee N, Radtke RA, Gray L, Burger PC, Montine TJ, DeLong GR, et al. Neuronal migration disorders positron emission tomography correlations. *Ann Neurol* 1994;35:290-7.
7. Khanna S, Chugani HT, Messa C, Curran JG. Corpus callosum agenesis and epilepsy: PET findings. *Pediatr Neurol* 1994;10:221-27.
8. Takashima S, Chan F, Becker LE, Kuruta H. Aberrant neuronal development in hemimegalencephaly: Immunohistochemical and Golgi studies. *Pediatr Neurol* 1991;7:275-280.
9. Larroche JC. Malformations of the nervous system. En: Greenfield's Neuropathology. Fourth edition. Edward Arnold. London, England. 1984:385-436.
10. Stewart RM, Richman DP, Caviness VS. Lissencephaly and pachygyria: an architectonic and topographical analysis. *Acta Neuropathol* 1975;31:1-12.
11. Dieker H, Edwards RH, Zurhein G, et al. The lissencephaly syndrome. *Birth Defects* 1969;5:53.
12. Dobyns WB, Stratton FR, Greenberg F. Syndromes with lissencephaly. I. Miller-Dieker and Norman-Roberts syndromes and isolated lissencephaly. *Amer J Med Genet* 1984;18:509.
13. Choi BH, Lapham LW, Amin-Zaki L, Saleem T. Abnormal neuronal migration, deranged cerebral cortical organization, and diffuse white matter astrocytosis of human fetal brain. A major effect of methylmercury poisoning in utero. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978;37:719.
14. Moser AE, Singh I, Brown FR, et al. The cerebrohepato renal (Zellweger) syndrome. *New Engl J Med* 1984;310:1141.
15. Powers JM, Moser HW, Moser AB, et al. Fetal cerebrohepato renal (Zellweger) syndrome: Dysmorphic, radiologic, biochemical, and pathologic findings in four affected fetuses. *Hum Pathol* 1985;16:610.
16. Evrard P, De Saint-Georges P, Kadhim H, Gadisseeux JF. Pathology of prenatal encephalopathies. En: Child Neurology and Developmental Disabilities P.H. Brookes. Baltimore. 1989:153-176.
17. Richman DP, Stewart RM, Caviness VS. Cerebral microgyria in a 27-week fetus: An architectonic and topographic analysis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1974;33:374.
18. Crome L, France NE. Microgyria and cytomegalic inclusion disease in infancy. *J Clin Pathol* 1959;12:427.
19. Palmioli A, Andermann F, Aicardi J, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the double cortex syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991;41:1656.
20. Ashwal S. Congenital Structural Defects. En: Swaiman KF. *Pediatric Neurology, Principles and Practice*. Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri. 1994:421-470.
21. Palmioli A, Andermann F, Oliver A, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment. *Ann Neurol* 1991;30:750.
22. Farrell MA, Derosa MJ, Curran JG, et al. Neuropathologic findings in callosal resections (incisional callosotomy) performed for the treatment of intractable childhood epilepsy. *Acta Neuropathol* 1992;83:246-259

Con los estudios actuales ya prácticamente nada es criptogénico

23. **Lemire** RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord EC. Normal and Abnormal Development of the *Human Nervous System*. Harper and Row (Eds.). Hagerstown 1975.
24. Jellinger K, Gross H, Kaltenback E, Grisold W. Holoprosencephaly and agenesis of the corpus callosum: Frequency of associated malformations. *Acta Neuropathol* 1981;55:1.
25. Loeser JD, Alvord EC. Agenesis of the corpus callosum. *Brain* 1968;91:553-570.
26. Rakic P, Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neurol* 1968;183:45.
27. Menkes JH, **Philippart**, Clark DB. Hereditary partial agenesis of the corpus callosum. *Arch Neurol* 1964;11: 198.
28. **Donnenfeld** AE, Facker RJ, Zackai EH, *et al*. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet* 1989;32:461-467.
29. Ohtsuka Y, Oka E, Teraskai T, Ohtahara S. Aicardi syndrome: A longitudinal clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia* 1993;34(4):627-634
30. Knowles WD. Aspects of epileptogenesis: Maturation of neuronal circuits. *Clev Clin J Med* 1989;56(Supp.):221-225.
31. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, *et al*. Infantile spasm: I: PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990;27:406-413.
32. Chigani HT, Shewmon A, Sankar R, Chen BC, Phelps ME. Infantile spasm: II Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography *Ann Neurol* 1992;31:212-219.
33. Aicardi J. Mayor Types of Epileptic Seizures in Childhood and Corresponding Epileptic Syndromes. En: *Epilepsy in Children*. Raven Press. New York. 1994:18-79.