

Displasias corticales y epilepsia*.

Joaquín A. Peña

Cátedra de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina,
Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Displasia cortical, disgenesia cortical, malformaciones del desarrollo cortical, trastornos de la migración neuronal, epilepsia, retardo mental.

Resumen. Las displasias corticales comprenden un espectro amplio de malformaciones de la corteza cerebral que se originan durante el desarrollo y se asocian con epilepsia y retardo mental. Con el progreso de las nuevas técnicas de neuroimagen se ha facilitado el diagnóstico *in vivo* de estos trastornos y la definición de síndromes clínicos específicos. Este artículo revisa los aspectos etiológicos de estos trastornos, discute los hallazgos clínicos y de neuroimagen, así como el pronóstico de la epilepsia secundaria a estas malformaciones.

Cortical displasias and epilepsy.

Invest Clín 2000; 41(1): 59-71.

Key words: Cortical dysplasia, cortical dysgenesis, malformations of cortical development, disorders of neuronal migration, epilepsy, mental retardation.

Abstract. Cortical dysplasias are a spectrum of malformations of the cerebral cortex that arise during development and are associated with epilepsy and mental retardation. New neuroimaging techniques have helped an *in vivo* diagnosis of these conditions and the definition of specific clinical syndromes. This article reviews the etiology of these disorders, and briefly discusses the clinical and neuroimaging findings, and the prognosis of the epilepsy secondary to these malformations.

Recibido: 8-7-99. Aceptado: 29-2-2000.

* Presentado parcialmente en el 2do Congreso Venezolano de Epilepsia. Sociedad Venezolana de Neurología. Barquisimeto, Venezuela. 17 de Junio de 1999.

INTRODUCCIÓN

Las displasias corticales (DC) comprenden un espectro amplio de malformaciones de la corteza cerebral que se originan durante el desarrollo y se asocian con epilepsia (1). Muchos términos han sido empleados en la literatura para referirse a estas anomalías cerebrales, incluyendo trastornos de la migración, disgenesias corticales, microdisgenesias, etc (2, 3, 4). Como algunos de estos desórdenes probablemente ocurren cuando los neuroblastos ya han alcanzado su destino final en la corteza, no es correcto denominarlos trastorno de la migración. Su rasgo común es la presencia de una corteza cerebral desorganizada y de ahí la tendencia a usar el término "displasias corticales" que expresa cualquier alteración en alguna de las etapas necesarias para la formación de la corteza cerebral: proliferación y diferenciación celular, migración neuroblástica y organización cortical (5, 6, 7). Con el advenimiento de las modernas técnicas de neuroimagen (TAC, RM, SPECT, PET), se ha demostrado la relativa frecuencia de estos trastornos y una de las principales causas de epilepsia, especialmente en edad infantil (8, 9). En efecto, la investigación de algunos síndromes epilépticos de difícil control ha ocasionado un fenómeno de "vuelco etiológico", que evidencia una corteza cerebral anormal en los casos inicialmente considerados criptogénicos (5, 10, 11).

Las DC tienen rasgos morfológicos variables, y múltiples factores

TABLA I
PRINCIPALES ASOCIACIONES
DE LAS DISPLASIAS CORTICALES

Síndromes neurocutáneos
• Esclerosis Tuberosa
• Neurofibromatosis 1
• Hipomelanosis de Ito
• Incontinentia Pigmenti
Trastornos cromosómicos
• Deleción del 17p13 (Miller Dieker)
• Trisomía 13, 18, 21
• Heterotopía nodular periventricular (Xq28)
• Síndrome de la "doble corteza" (Xq22.3)
Enfermedades metabólicas
• Zellweger
• Distrofia muscular de Fukuyama
• Distrofia miotónica
Infecciones
• Citomegalovirus (CMV)
Toxinas
• Monóxido de carbono
• Etanol

etiológicos ambientales (extrínsecos) o genéticos (intrínsecos) (12) (Tabla I). Entre los primeros se mencionan agentes químicos, infecciosos, vasculares, etc. En la actualidad, se conocen cerca de 25 síndromes diferentes de anomalías de la migración que se asocian con diversos patrones de herencia.

Estudios genéticos han demostrado mutaciones en algunos genes y una misma región de determinado gen puede asociarse con varios trastornos (7). Otra evidencia de la etiología genética de algunas DC, es su asociación con el complejo de la esclerosis tuberosa (ET). Los cerebros de los pacientes con ET muestran cambios patológicos similares a los observados en las DC. La ET se

acompaña de mutaciones génicas cuyo papel en el desarrollo cortical anormal no se ha aclarado definitivamente (2, 7).

Desde el punto de vista clínico lo más relevante de las DC es que un determinado defecto anatómico puede tener una variada expresión clínica o, a la inversa, diferentes defectos morfológicos pueden exhibir los mismos síntomas. Como ocurre con otros trastornos, no hay una estricta correspondencia entre la fenomenología clínica y los hallazgos neuropatológicos.

ASPECTOS CLÍNICOS GENERALES

Epilepsia se presenta en casi todos los casos de DC (74-87%) (13). Las crisis no son específicas y ocurren en cualquier edad. La forma clínica, la edad de comienzo de los síntomas, y la severidad de la epilepsia depende también del momento del desarrollo cuando ocurre la lesión. Por lo general, las DC más extensas se caracterizan por un síndrome epiléptico severo y de comienzo temprano. Si bien alrededor del 70% de los adultos comienzan sus crisis antes de los 15 años de edad, algunos niños con DC inician las crisis convulsivas en el período neonatal (hasta el 12%) o en la lactancia (14, 15). Casi todos los tipos de crisis pueden observarse en las DC, incluyendo los espasmos infantiles, síndrome de Lennox-Gastaut, crisis parciales complejas, con o sin generalización secundaria, etc. Habitualmente predominan las crisis parciales sobre las generalizadas y

es frecuente padecer más de un tipo de crisis. Estatus convulsivo puede ocurrir hasta en el 30% de los pacientes con DC (16). En la actualidad, la mayoría de los lactantes con diagnóstico de espasmos infantiles "criptogénicos" tienen en realidad displasias focales y multifocales (10,11). También, un porcentaje considerable de niños con epilepsia crónica, intratable y aparentemente criptogénica tienen DC. En niños epilépticos operados se ha demostrado DC hasta un 25% de los casos (17). Estas observaciones permiten afirmar que las DC representan la causa más común de epilepsia rebelde en la infancia.

Desde el punto de vista EEG no se ha descrito ningún trazado específico, si bien en algunas malformaciones como la lisencefalia tipo I, hemimegalencefalia, heterotopía en banda y en el síndrome de Aicardi se han señalado patrones electroencefalográficos sugestivos. Por lo general, los registros son variables y pueden incluso ser normales, aunque la lesión sea extensa. Se ha señalado que las anomalías focales del EEG suelen ser más amplias que la lesión real y extenderse a otras regiones del cerebro (18).

Retraso mental y signos motores son otros elementos clínicos acompañantes de la DC y se presentan con intensidad variable. Se mencionan así mismo otros defectos como las dismorfias faciales, lesiones en piel, retraso del crecimiento, malformaciones oculares, y/o miopía (6, 19).

CLASIFICACIÓN

Las DC pueden clasificarse de acuerdo a criterios embriológicos, morfológicos, de neuroimagen y clínicos (Tablas II y III) (9, 20). En este trabajo seguiremos criterios personales basado en nuestra experiencia y las aportaciones de la literatura, para considerar con especial énfasis las alteraciones clínicas de los pacientes y su correlación con los estudios de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética (RM).

Displasias generalizadas o difusas

Lisencefalia (agiria). Es una infrecuente anomalía del desarrollo caracterizada por una superficie cerebral lisa con ausencia de surcos secundarios y terciarios (21, 22). Se distinguen dos tipos: la más frecuente, tipo I (síndrome de Miller-Dieker y lisencefalia aislada) se asocia frecuentemente con microcefalia y se presenta con retraso severo del desarrollo, hipotonía congénita y convulsiones (23, 24, 25). Nuestra serie está constituida por 10 casos, caracterizados por una encefalopatía profunda y convulsiones de comienzo precoz. Los registros EEG son siempre anormales y pueden ser confundidos con la hipsarritmia. Su análisis cuidadoso permite destacar las características señaladas por otros autores que expresan el trastorno en la organización y giración cortical: actividad lenta de alta amplitud, mezclada con actividad rápida muy característica (19, 23, 26). La RM facilita el diagnóstico al mostrar la típica superficie cerebral lisa

con la cisura de Silvio amplia y un grado variable de dilatación ventricular (Fig. 1). Así mismo, suele mostrar una banda de alta intensidad dentro de la corteza engrosada en la secuencias de T2, la cual es más gruesa y prominente en la región parietoccipital (19, 21, 23, 25, 27). Se debe solicitar el estudio citogenético con técnicas de alta resolución o moleculares, para evidenciar la

TABLA II
CLASIFICACIÓN PATOGENICA
DE LAS DISPLASIAS CORTICALES

Proliferación y diferenciación neuronal
•Hemimegalencefalia
•Síndromes neurocutáneos
Migración neuroblástica
•Lisencefalia
•Paquigiria
•Heterotopías
Organización cortical
•Esquisencefalia
•Polimicrogria
•Displasias focales corticales
•Microdisgenesias

TABLA III
CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS
CORTICALES POR RESONANCIA
MAGNÉTICA

Generalizadas
•Lisencefalia
•Paquigiria
•Heterotopía en banda ("doble corteza")
•Heterotopía nodular periventricular
Unilaterales
•Hemimegalencefalia
Focales
•Heterotopías focales subcorticales
•Polimicrogria
•Esquisencefalia
•Displasia focal cortical
•Microdisgenesias

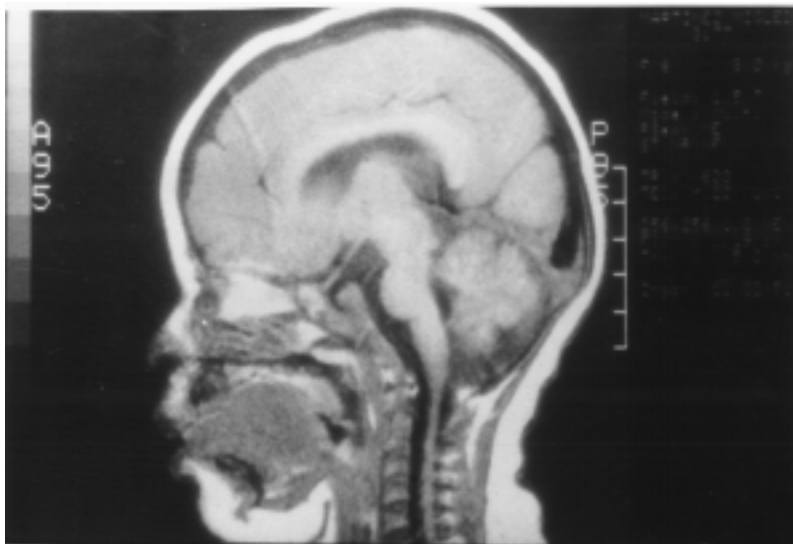


Fig. 1. Lisencefalia. La RM en corte sagital muestra la superficie cortical lisa con ausencia de surcos y circunvoluciones.

posible deleción del brazo corto del cromosoma 17. Las microdeleciones en el cromosoma 17p13.3 pueden observarse también en alrededor del 15% de los pacientes con lisencefalia aislada (21). La anomalía cortical también puede ser ocasionada por una lesión a las fibras gliales que dirigen la migración neuroblástica desde la zona marginal periventricular hasta la placa cortical. Se ha señalado al citomegalovirus como responsable de este tipo de insulto (28).

La lisencefalia tipo II (síndrome de Walker-Warburg) es generalmente letal en los primeros meses y se caracteriza por hipotonía severa, convulsiones, alteraciones oculares características e hidrocefalia. Su origen no está muy claro; se ha postulado un mecanismo genético con un posible modo de herencia autosómi-

co recesivo o en asociación con otros trastornos (22, 28).

Paquigiria. Se caracteriza por una corteza engrosada y un número escaso de circunvoluciones (Fig. 2). Se manifiesta con microcefalia, hipotonía, retraso psicomotor y epilepsia que suele iniciarse en la lactancia. Las crisis pueden ser generalizadas tónico-clónicas, "drops attacks", espasmos infantiles y ocasionalmente parciales motoras complejas, a veces rebeldes a la medicación (29).

Heterotopía en banda (síndrome del doble córtex). Este síndrome prevalente en mujeres consiste en una banda neuronal subcortical simétrica, separada de la corteza por una capa delgada de sustancia blanca. El cuadro clínico es inespecífico con crisis convulsivas y retardo mental de diverso grado (30,31). Las con-

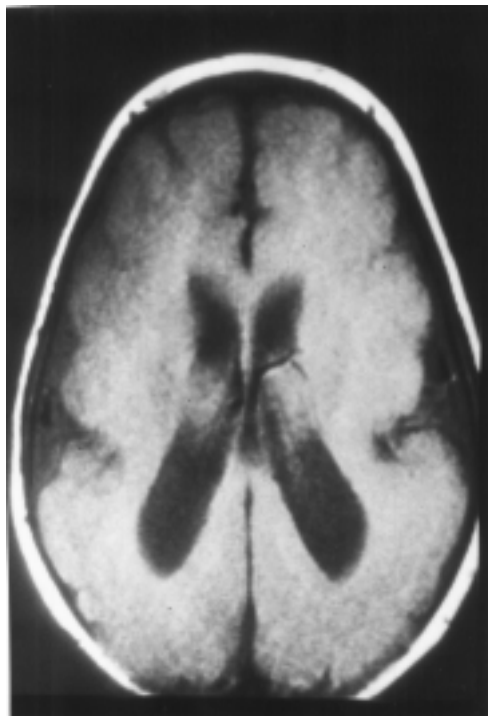


Fig. 2. RM en proyección axial en un caso de paquigiria que revela escasa cantidad de surcos y grandes circunvoluciones corticales.

vulsiones son variadas, pero predominan las focales. La respuesta al tratamiento también es variable. Uno de nuestros pacientes con crisis parciales complejas ha permanecido asintomático en monoterapia por varios años (32). El EEG no muestra anomalías características; puede ser normal, focal o generalizado. La RM permite visualizar claramente la "doble corteza" de grosor diferente (Fig. 3). El córtex es anormal y varía desde surcos poco profundos a paquigiria franca. Si bien este trastorno es más frecuente en el sexo femenino, se relaciona genéticamente

con la lisencefalia pues se han descrito casos de varones lisencefálicos hijos de mujeres con doble corteza (33). Recientemente se ha señalado que un gen del cromosoma X (en la región Xq22.3-q24) es crucial para el desarrollo cortical normal. Se supone que la pérdida total de los productos de ese gen daría lugar a los varones con lisencefalia y la inactivación del X explicaría las formas más ligeras que representan la heteropía en banda (33, 34).

Heterotopía nodular periventricular. Está ligada al cromosoma Xq28 y su herencia es autosómica dominante. Es más frecuente en hembras; se presenta en varones en forma esporádica. Se trata de niños casi siempre mayores de 10 años, inteligencia normal o retraso leve, ausencia de déficit neurológico, convulsiones casi siempre parciales y EEG focales o bilaterales asincrónicos (35, 36).

Displasias focales

Heterotopía focal subcortical. Pueden ser asintomáticas y sus signos clínicos se relacionan con su ubicación y extensión (Fig 4). Las crisis ocurren en cualquier edad y suelen ser focales (5).

Polimicrogiria. Se caracteriza por circunvoluciones pequeñas y numerosas. Puede ser generalizada o focal. La forma difusa o bilateral se caracteriza por microcefalia, retardo psicomotor y convulsiones. Es una anomalía relativamente frecuente y se asocia con otras malformaciones. Hay dos formas localizadas bien definidas: el síndrome perisilviano bi-

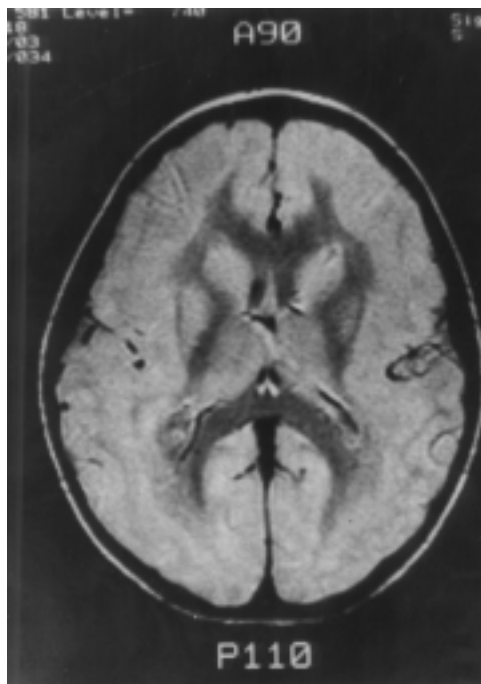


Fig. 3. Heterotopía "en banda". La RM en corte axial muestra la doble corteza bilateral.

lateral congénito y la polimicrogiria parasagital parietoccipital bilateral (37, 38). El síndrome perisilviano o displasia biopercular se caracteriza por debilidad facial, lingual y masticatoria lo que produce sialorrea y dificultad para la succión, la masticación y la motilidad facial voluntaria, acompañados casi siempre de alteraciones de lenguaje. Otros síntomas asociados son retardo mental y convulsiones las cuales se inician habitualmente a partir de los 7 u 8 años de edad. Se ha visto que en algunos casos de presentación congénita la displasia cortical corresponde a una polimicrogiria; otros, en cambio, muestran engrosamiento de

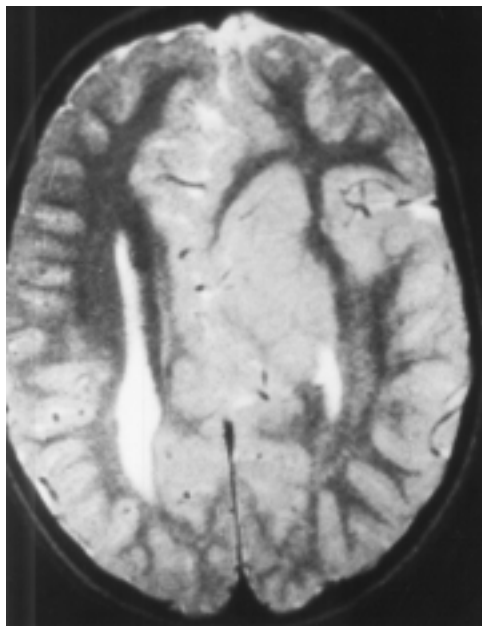


Fig. 4. Heterotopía focal subcortical. La RM muestra una masa heterotópica en la zona subcortical y agenesia parcial del cuerpo calloso.

la corteza displásica en la TAC, pero con los estudios más sofisticados o el examen histológico de la zona cortical engrosada se ha puesto en evidencia que la zona displásica cortical no es una macrogiria sino una polimicrogiria.

Esquisencefalia. Es un defecto primario del desarrollo, con fallo en la formación del manto cerebral en las cisuras cerebrales por una falta de formación de una porción de la matriz germinal o en la migración de los neuroblastos dentro de la misma. Se caracteriza por la presencia de hendiduras dentro de los hemisferios con continuidad entre el espacio subaracnoideo y los ventrículos.

Heterotopías de sustancia gris y áreas de polimicrogiria suelen acompañar la hendidura la cual puede ser uni o bilateral, cerrada (tipo I) o abierta (tipo II). Puede ser aislada o asociarse con otras malformaciones como la agenesia del cuerpo calloso y septum pellucidum (39). La resonancia magnética permite evidenciar el defecto cortical uni o bilateral que se extiende hasta el ventrículo (Fig. 5). La malformación debe diferenciarse del quiste porencefálico ocasionado por insultos vasculares o infecciosos de aparición más tardía. Los pacientes con esquisencefalia presentan manifestaciones neurológicas cuya gravedad depende del tamaño de los labios de la hendidura y su localización. Puede observarse microcefalia, retraso mental, convulsiones, alteraciones en la motricidad, principalmente hemiparesia, con signos claros de piramidalismo; pero en ciertos casos el déficit neurológico puede ser menos grave (40). Nuestra serie incluye 15 pacientes caracterizados por epilepsia, signos piramidales, especialmente hemiparesia y retraso mental de grado variable. La mayoría de casos son esporádicos, pero ocasionalmente se han descrito casos familiares (40, 41).

Displasia focal cortical. Es la más frecuente anomalía del desarrollo cortical evidenciada hasta en un 25% de los epilépticos operados (41). La capacidad de las técnicas modernas de neuroimagen y los éxitos alcanzados en el control de las crisis tras la extirpación de estas anomalías estructurales, ha deter-

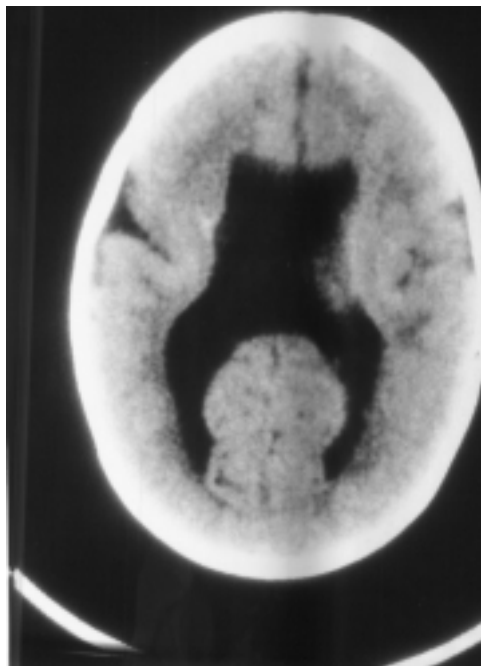


Fig. 5. Esquisencefalia. Estudio de RM en proyección axial que muestra la hendidura tapizada de sustancia gris. Se advierte la ausencia del septo pellucidum.

minado que su búsqueda en cualquier caso de crisis rebeldes sea una absoluta necesidad. Además de epilepsia pueden acompañarse de signos motores y retardo psicomotor. La lesión se ubica por lo general en el giro pre y postcentral de los lóbulos frontales, o en la región temporal o parietoccipital. Un trabajo reciente (18) señala que las anomalías electroencefalográficas suelen ser más extensas que la lesión anatómica, con presencia de P-O positivas focales las cuales sugieren que la lesión es más amplia de lo señalado por la resonancia magnética.

Microdisgenesias corticales. Estas anomalías corticales han sido implicadas como factores causales o como testigos anatómicos de algunos trastornos del desarrollo incluyendo la dislexia, el autismo, epilepsia parcial y retraso mental de causa desconocida. Habitualmente son lesiones microscópicas, que en algunos casos pueden ser observadas con la RM tridimensional. Su importancia real ha sido cuestionada, si bien la observación frecuente de estas anomalías en los cerebros de pacientes epilépticos fallecidos y en las lobectomías temporales ha dado pie a su implicación en el origen de muchas epilepsias idiopáticas (19,42).

Displasias unilaterales

Hemimegalencefalía. Es una rara anomalía cerebral caracterizada por comienzo temprano de convulsiones intratables, hemiparesia, y retraso psicomotor (43). Consiste en un crecimiento exagerado de parte o todo un hemisferio cerebral que suele acompañarse de anomalías de la migración en las áreas afectadas. Desde el punto de vista anatomopatológico se demuestra una corteza engrosada, con desorganización de las capas corticales y heterotopías de grado variable (20). Puede estar asociada con síndromes neurocutáneos o aparecer aislada. La epilepsia es la manifestación clínica más frecuente y ocurre en cualquier edad, incluso en el período neonatal. La terapia recomendada es la resección quirúrgica del lóbulo o hemisferio afectado, ya que la mayoría de los

pacientes son resistentes a la medicación (44).

CONCLUSIONES

En este trabajo discutimos los aspectos clínicos y de neuroimagen más resaltantes de los trastornos del desarrollo cortical. El progreso considerable en el conocimiento de estos desórdenes requiere la participación activa del neurólogo pediatra, quien puede identificar tempranamente las manifestaciones clínicas variables de estas entidades y correlacionarlas con los hallazgos de neuroimagen. La evidencia señala que las displasias corticales son más frecuentes de los que se sospechaba y una de las causas principales de epilepsia, especialmente en niños.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MISCHEL P.S., NGUYEN L., VINTERS H.V.: Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54:137-153.
2. MEENCKE H.J., JANZ D.: Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984; 25:8-21.
3. LYON G., GASTAUT H.: Considerations on the significance attributed to unusual cerebral histological findings recently described in eight patients with

- primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26:365-367.
4. SARNAT H.B.: Cerebral dysgeneses: embryology and clinical expression. New York: Oxford Univ. Press, 1992.
 5. MATEOS-BEATO F.: Epilepsia y malformaciones del SNC. *Rev Neurol* 1999; 28: 136-140.
 6. FERNÁNDEZ-ALVARES E., GASSIO R.: Trastornos de la migración neuronal. En Natalio Fejerman; Fernández Alvarez E, eds. *Neurología Pediátrica*. 2da Ed. Buenos Aires: Panamericana; 1996. p. 243-262.
 7. MISCHEL P.S., VINTERS H.V.: Focal cortical dysplasia. Neurobase. First Ed.1999. Arbor Publishing Corp.
 8. ZUPANC M.L.: Neuroimaging in the evaluation of children and adolescents with intractable epilepsy. I. Magnetic Resonance Imaging and the substrates of epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997; 17:19-26.
 9. PALMINI A., ANDERMANN F., OLIVIER A., TAMPIERI D.: Neuronal migrations disorders: a contribution of modern neuroimaging to the etiologic diagnosis of epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1991; 18:580-587.
 10. CHUGANI H.T., SHIELDS W.D., SHEWMON D.A.: Infantile spasms. I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27: 406-413.
 11. CHUGANI H.T., CONTI J.R.: Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol* 1996; 11: 44-48.
 12. EVRARD P.H., DE SAINT-GEORGES P.H., KADHIM H.J., GADISSEUX J.F.: Pathology of prenatal Encephalopathies. *Child Neurology and Developmental Disabilities*. Baltimore. Paul H Brookes Publish. Comp.1989. p. 153-176.
 13. KUZNIECKY R., ANDERMANN F., GUERRINI R.: Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *Lancet* 1993; 34: 608-612.
 14. CAMPISTOL J., GARCÍA-GARCÍA J.J., LOBERA E.: Síndrome de Ohtahara: una forma de epilepsia edad-dependiente. *Rev Neurol* 1997; 25: 212-214.
 15. PEDESPAN J.M., LOISEAU H., VITAL C.: Surgical treatment of an early epileptic encephalopathy with suppression-bursts and focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 1995; 36: 37-40.
 16. PALMINI A., ANDERMANN F., OLIVIER A., TAMPIERI D., ROBITAILLE Y., WRIGHT G.: Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991; 30:741-749.
 17. RAYMOND A.A., FISH D.R., SISODIYA S.M.: Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumor and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. *Clinical,*

- EEG, and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118: 629-660.
18. OTSUBO H., HWANG P.A., JAY V.: Focal cortical dysplasia in children with localization-related epilepsy: EEG, MRI, and SPECT findings. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 101-117.
 19. AICARDI J.: Disorders of Neuronal Migration. A Spectrum of Cortical Abnormalities. *Intern Pediatr*. 1993; 8:162-170.
 20. BARKOVICH A.J.: MR of Neuronal Migration Anomalies. *AJR* 1988; 150: 179-187.
 21. DOBYNS W.B., TRUWIT C.L.: Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics* 1995; 26:132-147.
 22. PEÑA J.: Lisencefalia. En Peña J, ed. *Manual Básico de Neurología Pediátrica*. Valera: Multicolor, 1989. p. 69-72.
 23. PEÑA J., DE BONILLA L., ARAQUE M.I., CHARAF G., GONZÁLEZ D.: Lisencefalia Tipo I. A propósito de 6 observaciones. *Rev Venez. Neurol Neurocirug* 1990; 4: 116-120.
 24. PEÑA J.: Lisencefalia. Orientación Clínica y Diagnóstico. Trabajo de Ascenso. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela, 1993. p. 1-31.
 25. PEÑA J., ARAQUE M., GONZÁLEZ D., CHARAF G.: Lisencefalia y convulsiones. A propósito de 5 casos. *Arch Venez Pueric Pediatr* 1991; 54:102-104.
 26. GASTAU H., PINSARD N., RAYBAUD C.H., AICARDI J., ZIFKIN B.: Lissencephaly (agyria-pachygyria): Clinical findings and serial EEG studies. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29:167-180.
 27. ALTMAN N., PALASIS S., PACHECO-JACOME E.: Advanced Magnetic Resonance Imaging of Disorders of neuronal Migration and Sulcation. *Intern Pediatr* 1995; 10:16-25.
 28. GORDON N.: Epilepsy and Disorders of Neuronal Migration, I: Annotation. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 1053-1057.
 29. GUERRINI R., DRAVET C.H., BUREAU M.: Diffuse and localized dysplasia of cerebral cortex: clinical presentation, outcome, and proposal for a morphologic MRI classification based on a study of 90 patients. In Guerrini R, Andermann F, Canappichi R, Roger J, Zifkin BG, Pfaner P, eds. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Philadelphia:Lippincott-Raven; 1996. p. 255-69.
 30. PALMINI A., ANDERMANN F., AICARDI J., DULAC O., CHAVEZ F., PONSOT G., PINARD J.M., GOUTIÉRES F., LIVINGSTON J., TAMPIERI D., ANDERMANN E., ROBITAILLE Y.: Diffuse cortical dysplasia, or the "doble cortex" syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41: 1656-1662.

31. BARKOVICH A.J., GUERRINI R., BATTAGLIA G., KALIFA G., N'GUYEN T., PARMEGGIANI A., SANTUCCI M., GIOVANNARDI-ROSSI P., GRANATA T.: Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol* 1994; 36: 609-617.
32. PEÑA J., CARDOZO J., VALBUENA O., BERMÚDEZ R., MOLINA O., GONZÁLEZ S., MARTÍNEZ C.: Síndrome de la doble corteza y epilepsia. *Rev Neurol* 1999; 29:274.
33. DES PORTES V., PINARD J.M., SMADHA D.: Dominat X linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome (XSCLH/LIS): evidence for the occurrence of mutation in males and mapping of a potential locus in Xq22. *J Med Genet* 1997; 34: 177-183.
34. ROSS M.E., ALLEN K.M., SRIVASTAVA A.K.: Linkage and physical mapping of X-linked lissencephaly/SBH (XLIS): a gene causing neuronal migration defects in human brain. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 555-562.
35. RAYMOND A.A., FISH D.R., STEVENS J.M.: Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57: 1195-1202.
36. LI L.M., DUBEAU F., ANDERMANN F.: Periventricular nodular heterotopia and intractable temporal lobe epilepsy: poor outcome after temporal lobe resection. *Ann Neurol* 1997; 41: 662-668.
37. KUZNIECKY R., ANDERMANN F., TAMPIERI D., MELANSON D., OLIVIER A.: Bilateral central macrogyria: epilepsy, pseudobulbar palsy, and mental retardation. A recognizable neuronal migration disorder. *Ann Neurol* 1989; 25: 547-554.
38. GUERRINI R., DUBEAU F., DULAC O.: Bilateral parasagittal parietoccipital polymicrogyria and epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 41: 65-73.
39. BARKOVICH A.J., NORMAN D.: MR Imaging of Schizencephaly. *AJR* 1988; 150: 1391-1396.
40. PACKARD A.M., MILLER V.S., DELGADO M.R.: Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997; 48: 1427-1434.
41. KUZNIECKY R., MURRO A., KING D.: Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993; 43: 681-687.
42. HARDINAM O., BURKE T., PHILLIPS J.: Microdysgenesis in resected temporal neocortex: incidence and clinical significance in focal epilepsy. *Neurology* 1988; 38:1041-1047.
43. KONKOL R.J., MAISTER V.H., WELLS R.J.: Hemimegalencephaly: clinical, EEG, neuroimaging, and IMP-SPECT correlation. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 414-418.

44. GORDON N.: Epilepsy and Disorders of Neuronal Migration. II: Epilepsy as a Symptom of

Neuronal Migration Defects. Annotation. Dev Med Child Neurol 1996; 38: 1131-1134.