

Alteraciones de la migración neuronal: una causa de epilepsia farmacorresistente curable

G. Piñol-Ripoll^a, J.A. Mauri-Llerda^a, J. Rumià^c, M. Carreño^d,

I. de la Puerta González-Miró^b, E. Mostacero-Miguel^a

NEURONAL MIGRATION DISORDERS: A CAUSE OF CURABLE MEDICATION RESISTANT EPILEPSY

Summary. Introduction. Focal cortical dysplasia is a neuronal migration disorder that appears with bouts of epileptic seizures that are usually medication resistant. The improvements introduced into neuroimaging techniques in recent years have made it possible to diagnose and offer surgical treatment to certain patients who have been under polytherapy for many years with poor control over their seizures. Case report. We report the case of a 22-year-old male with epileptic fits since the age of 18 months, who was refractory to multiple combinations of oral antiepileptic drugs (AEDs) with electroencephalograms that displayed frontal, fast spike-wave discharges, with greater expression on the left side and findings from neuroimaging techniques that were repeatedly normal. After being readmitted to hospital because his seizures had got worse, the neuroimaging study was repeated and left frontal focal cortical dysplasia was observed, which led us to start considering neurosurgery. At present, six months after the intervention, the patient has had no further convulsive fits and therapy with oral AEDs is being reduced. Conclusions. Neuroimaging studies must be repeated in patients that have already been examined because in this way it may be possible to save a group of patients (who would otherwise have to resign to poor control over their seizures as well as the side effects of many AEDs) from becoming medication resistant. [REV NEUROL 2006; 43: 20-4]

Key words. Epilepsy surgery. Focal cortical dysplasia. Frontal seizures. Magnetic resonance imaging. Medication resistant epilepsy. Neuronal migration disorders.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la migración neuronal (AMN), a pesar de haber sido ya descritas por patólogos alemanes a mediados del siglo XIX y por Ramón y Cajal a principios de siglo XX, han despertado gran interés entre los neurólogos responsables de las unidades de epilepsia en los últimos años, ya que con las nuevas técnicas de neuroimagen han dejado de ser un hallazgo *post mortem* y se diagnostican cada vez con mayor frecuencia. Ello permite una opción quirúrgica en pacientes en muchas ocasiones refractarios a múltiples combinaciones de fármacos antiepilépticos [1-3].

Dentro de estas AMN destacan por su frecuencia las displasias corticales descritas por Taylor en 1971 [4]. Pueden ser difusas o focales y suelen manifestarse con crisis epilépticas; las focales presentan buena respuesta al tratamiento quirúrgico.

Las displasias focales representan el 8% de las disgenesias corticales y éstas se encuentran en el 5-7,2% de las series quirúrgicas [5]. Es importante tener en cuenta que el 60% de las epilepsias intratables presentan alteraciones de la migración neuronal y que en el 42% de los casos tienen resultados excelentes con tratamiento quirúrgico cuando estas alteraciones de la migración son focales [6].

Las displasias corticales focales pueden cursar con una amplia variedad de crisis, ya sean crisis parciales motoras simples, crisis complejas secundariamente generalizadas, epilepsia parcial continua, estado epiléptico o formas de presentación menos

frecuentes, como la mioclónica focal arrítmica unilateral, las crisis atónicas o ausencias atípicas con descargas punta-onda lenta, que en el caso de ser difusas son de mal pronóstico, tanto para el control médico como quirúrgico [6-9].

Las epilepsias del lóbulo frontal representan el mayor subgrupo dentro de las epilepsias extratemporales y suponen entre el 20 y el 30% de todas las epilepsias parciales. De ellas, el 37% son criptogénicas mientras que en el resto hay un sustrato patológico en el material quirúrgico o en la neuroimagen. Sin embargo, es difícil relacionar los signos clínicos con la organización temporoespacial de la descarga por la rápida propagación corticocortical a estructuras tanto homo como contralaterales. A pesar de esto, como veremos posteriormente, hay distintas características semiológicas de las crisis frontales que permitirán su localización dentro del lóbulo frontal y también distinguir las de crisis temporales y pseudocrisis que son las principales causas de error diagnóstico [10].

Presentamos un caso de displasia cortical de Taylor con epilepsia frontal farmacorresistente, en el cual la repetición del estudio de neuroimagen mediante las nuevas técnicas disponibles en la actualidad ha permitido valorar la posibilidad de intervención quirúrgica en un paciente en el que estudios previos no aportaban ninguna luz ante los beneficios de una posible cirugía.

CASO CLÍNICO

Varón de 22 años, diestro, que ingresa por mal control de sus crisis parciales complejas, con automatismos en número de 30-40 crisis al día durante la última semana.

Paciente fruto de una gestación y parto normales, sin precisar soporte ventilatorio y con desarrollo neuropsíquico normal hasta los 18 meses. Como único antecedente presentó cuadro de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a tos ferina que requirió ingreso en UCI a los 3 meses de vida sin secuelas posteriores. No presenta antecedentes de convulsiones febriles ni antecedentes familiares de crisis epilépticas.

A los 18 meses, presentó una crisis clónica generalizada, con desviación

Aceptado tras revisión externa: 04.01.06.

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ^c Servicio de Neurocirugía. ^d Servicio de Neurología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Gerard Piñol Ripoll. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Avda. San Juan Bosco, 15. E-50009 Zaragoza. Fax: +34 976 558 563. E-mail: gerard_437302@hotmail.com

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

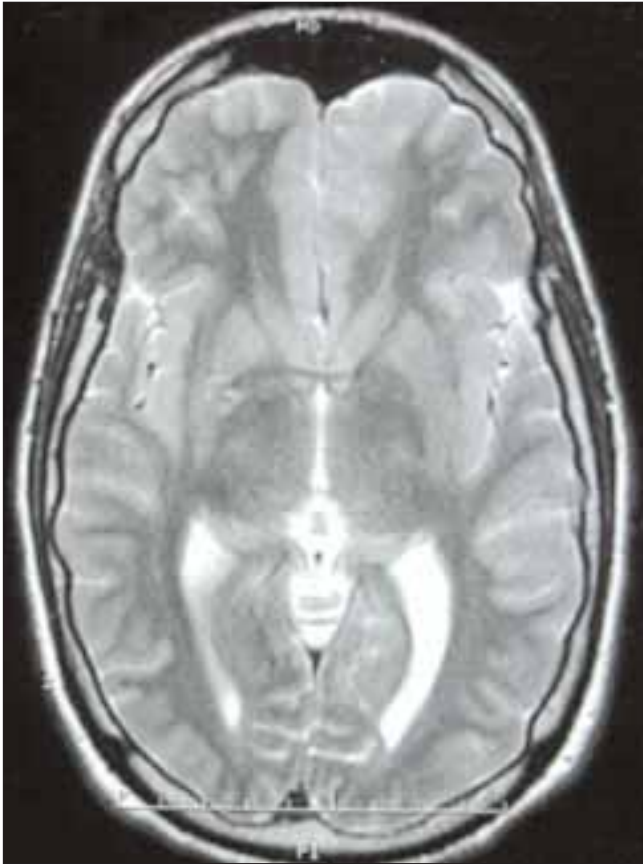


Figura 1. RM cerebral donde se observa displasia frontal izquierda.

de la mirada y pérdida de conciencia de 10 minutos de duración, con posterior somnolencia. Tras considerarse una primera crisis y presentar electroencefalograma (EEG) normal, fue dado de alta sin tratamiento. Al año de este primer episodio, y sin factores desencadenantes, presentó un nuevo episodio convulsivo durante la siesta, consistente en una crisis tonicoclónica generalizada con hiperventilación y relajación de esfínteres de escasos minutos de duración. Tras una exploración física normal, en el EEG presentó episodios generalizados de complejos atípicos, de punta-onda lenta y de origen focal en región frontotemporal izquierda. El episodio se consideró como crisis epiléptica y se instauró tratamiento con fenobarbital.

Tras este episodio presentó múltiples crisis. A los seis meses tuvo una nueva crisis tras la vacunación contra el sarampión, por lo que se suspendió el tratamiento con fenobarbital y se inició el tratamiento con valproato y fenitoína, la cual tuvo que retirarse por toxicidad. Quedó en monoterapia con valproato por crisis parciales complejas ocasionales durante el sueño.

Para intentar reducir estas crisis nocturnas se incrementaron las dosis de valproato y se disminuyó su frecuencia, pero aparecieron somnolencia y elevación de las cifras de transaminasas, por lo que, tras nuevo episodio de reagudización, se asoció carbamacepina y se redujeron los niveles de valproato, con lo que se consiguió un buen control.

Después de tres años libre de crisis experimentó un nuevo recrudecimiento de éstas, que cedieron con la asociación de fenitoína durante unos meses y se suspendió definitivamente el valproato.

En los múltiples episodios se han usado distintos antiepilepticos orales, con mala tolerancia a vigabatrina, lamotrigina y al ya mencionado valproato.

Posteriormente, el paciente presentó buen control con carbamacepina sola, y en los episodios de descompensación se asoció fenitoína intravenosa hasta niveles casi tóxicos, que se pasaba a vía oral y se suspendía al cabo de unos meses.

Durante estos años de evolución distinguimos dos tipos de crisis: unas diurnas de segundos de duración, en las que el paciente presentaba mioclonías en sus extremidades superiores con emisión de frases incoherentes de las cuales se recuperaba inmediatamente y que desaparecieron a partir de los

9 años; y otras crisis nocturnas, que aparecían a las dos horas de conciliar el sueño, de breve duración, en las que se incorporaba de la cama, realizaba automatismos con las manos y volvía a quedarse dormido con tendencia a la agrupación en racimos.

A los 11 años de edad se le realizó una evaluación neuropsicológica en la que se mostró como un niño inquieto, con dificultades para mantener la atención. Presentaba problemas de escolarización, requirió repetir curso y apoyo pedagógico diario y psicopedagógico.

Entre los 12 y los 22 años ha presentado un control parcial de las crisis con carbamacepina a la que se le asoció topiramato a los 17 años, con ingresos episódicos por descompensación cada dos a tres años con infusión de fenitoína y benzodiazepinas, y en algunos casos ingreso en UCI. En todos los episodios en el EEG se observaban descargas frontales, punta-onda rápida, de mayor expresión izquierda.

En el episodio actual, tras estar dos años asintomático, presenta 30-40 crisis parciales complejas al día, de predominio nocturno, consistentes en automatismos con las manos, de escasos segundos de duración, sin movimientos en extremidades inferiores y sin episodio poscrítico. Durante el ingreso, al igual que en previos, se inició perfusión con fenitoína pasándose a vía oral una vez alcanzados los niveles terapéuticos, sin conseguir un buen control de las crisis. Se intentó control con clonacepam, inicialmente oral y después en bomba de perfusión, sin buena respuesta. Debido a que el paciente presentaba niveles elevados de fenitoína, carbamacepina y topiramato sin conseguirse el control, se inició tratamiento con acetazolamida y bolos de corticoides y se redujeron las dosis de fenitoína hasta retirarla por falta de eficacia. Posteriormente, se inició el cambio de carbamacepina por oxcarbamacepina con la intención de asociar de nuevo valproato, pero, tras el inicio de la perfusión endovenosa, persistió mal control y aparecieron náuseas, vómitos y elevación de transaminasas, por lo que se volvió a suspender.

Así, el paciente permaneció en tratamiento con oxcarbamacepina y topiramato, al que se añadió clobazam, y se consiguió una reducción progresiva de las crisis hasta 2-3 nocturnas, por lo que se procedió al alta hospitalaria.

En cuanto a estudios de neuroimagen, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) realizadas durante la infancia no mostraron hallazgos de interés, exceptuando megacisterna magna en la RM y un foco de hiperactividad frontal izquierda en una cartografía realizada a los 14 años.

Sin embargo, debido a la persistencia de las crisis, se repitieron los estudios de neuroimagen en el último ingreso y se observó, en la RM de 1,5 T, un foco de displasia frontal izquierda (Fig. 1) que se correlacionaba con una zona de hiperperfluación en la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) ictal (Fig. 2).

Estos hallazgos cambiaron la perspectiva terapéutica: pasaron de ser crisis refractarias al tratamiento médico a la posibilidad de realizar tratamiento neuroquirúrgico que permitiese un mejor control de las crisis.

Por este motivo se derivó al paciente a un centro de cirugía de la epilepsia donde, tras valoración con vídeo-EEG, se observó una actividad rápida paroxística sobre la región frontal izquierda. La duración de las crisis variaba entre 20-60 s y tras la crisis se observaba mayor lentificación sobre la región frontal izquierda y en el SPECT se apreciaba una intensa hipercaptación frontal anterior sin evidencia de otros focos epileptógenos ni afectación del área motora del lenguaje, por lo que se realizó intervención quirúrgica con lesionectomía frontal izquierda. El estudio anatomopatológico mostraba un engrosamiento focal de la corteza con alteración de la laminación y de la polaridad neuronal, así como abundantes células de aspecto ganglionar, caracterizadas por abundante citoplasma eosinófilo y núcleos irregulares, grandes, con nucleolo prominente, junto con neuronas heterotópicas en la sustancia blanca subcortical, compatibles con displasia cortical focal de Taylor. El paciente permaneció libre de crisis nueve meses después de la intervención, y con reducción progresiva del tratamiento antiepileptico.

DISCUSIÓN

El concepto de migración neuronal hace referencia a una etapa del desarrollo del sistema nervioso central (SNC) que acontece entre las 12-20 semanas de la gestación y que consiste en la migración de miles de millones de neuronas que, en sucesivas oleadas, van a situarse desde el epéndimo ventricular hasta la superficie pial del tubo neural, guiadas por fibras radiales de la

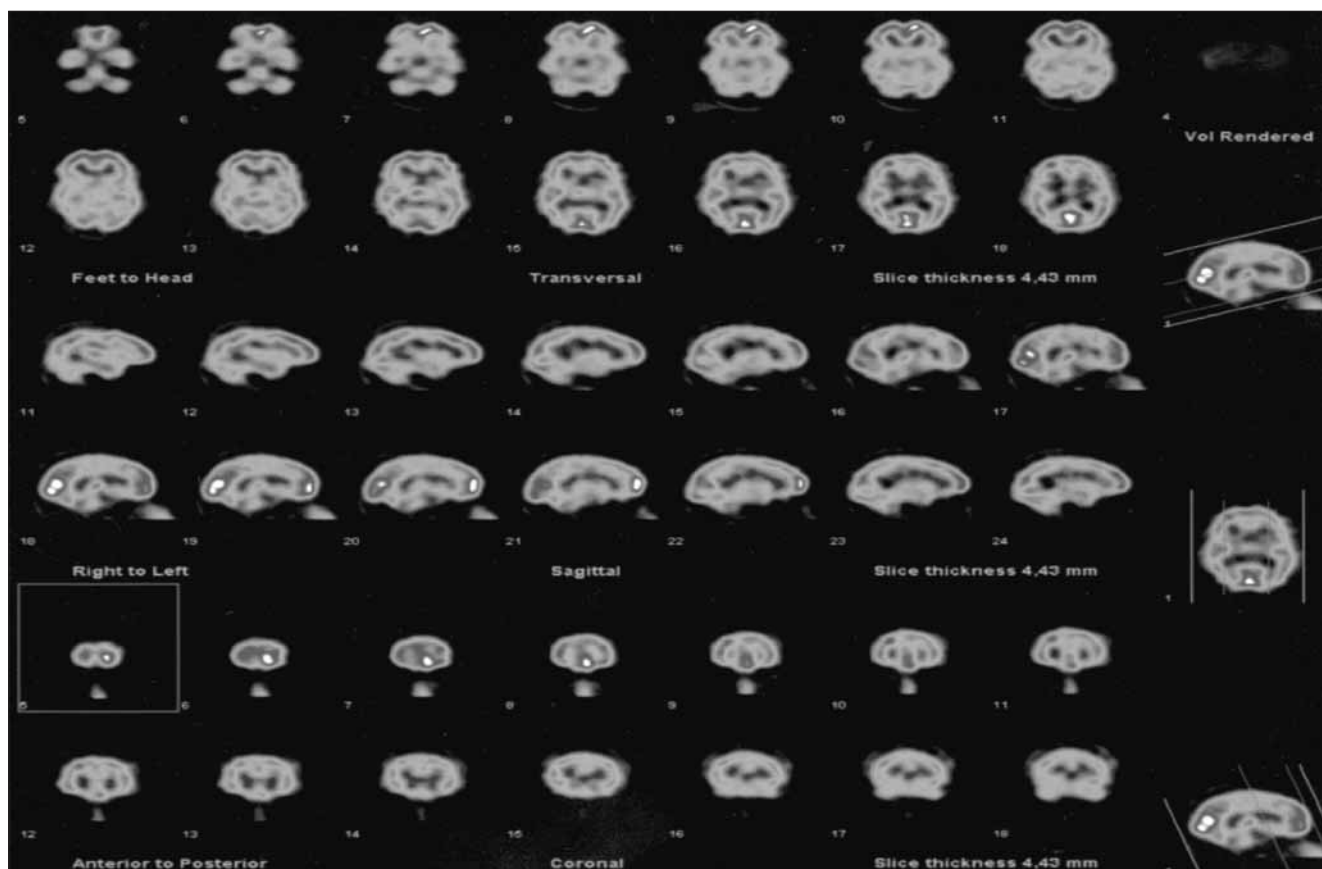


Figura 2. SPECT cerebral con zona de hiperperfusión frontal izquierda.

glía y mediadores químicos específicos [3,11,12]. En este proceso de migración interviene multitud de factores tanto genéticos como ambientales, así, puede verse alterado por fenómenos hipoxicoisquémicos, infecciosos (CMV), drogas tóxicas, venenos e irradiaciones [13].

Sin embargo, en la mayoría de casos son los factores genéticos los que desempeñan un papel preponderante. Son muchos los genes y células que intervienen en este proceso, y posiblemente en los próximos años se ampliará el conocimiento sobre los mismos, pero entre ellos los más estudiados son las células de Cajal-Retzius y el gen *Reelin*, íntimamente relacionados, ya que desarrollan un papel determinante en el desarrollo cortical, dado que este gen codifica por una glicoproteína extracelular sin la cual la formación de láminas en la corteza cerebral y cerebelosa se perturba gravemente [14,15].

Sin embargo, cuando nos fijamos en la clasificación de las distintas alteraciones de la migración neuronal observamos que se habla indistintamente de alteraciones, no solamente del propio episodio de migración (síndrome de Miller-Dieker, síndrome de Walker-Warburg...), sino que también se incluyen las alteraciones que se producen en la fase de proliferación neuronal, ya sean generalizadas (microsencefalia, megalencefalia) o focales (hemimegalencefalia, esclerosis tuberosa), y en la fase posterior de organización cortical (polimicrogirias, esquisencefalias...), debido a que todas ellas presentan unos síntomas comunes como pueden ser el retraso mental, trastornos del aprendizaje, manifestaciones epilépticas, o también pueden permanecer asintomáticos (Tabla).

Así, dentro del grupo de AMN secundarias a alteración en la proliferación neuronal es donde encontramos la displasia cortical focal que se caracteriza microscópicamente por una desorganización laminar cortical con preservación de la primera capa, por el aumento en la corteza de células aberrantes, gruesas, piramidales y/o baloniformes, con inclusiones citoplasmáticas eosinófilas neurofibrilares por alteraciones del citoesqueleto, y por la persistencia de neuronas heterotópicas en la sustancia blanca subcortical [16,17]. Posteriormente, se ha descubierto la existencia de alteraciones en el proceso de sinaptogénesis, con especial afectación de las sinapsis inhibitorias que explicaría la hiperexcitabilidad propia de los focos displásicos [18].

Desde el punto de vista macroscópico se caracterizan por engrosamiento de la corteza con pérdida del límite corticosubcortical, lo que se puede observar en la RM cerebral donde encontramos lesiones circunscritas subcorticales, hiperintensas en secuencias potenciadas en T₂ y en FLAIR (*fluid attenuation inversion recovery*) e hipointensas en secuencias potenciadas en T₁ con un límite corticosubcortical difuso junto con engrosamiento cortical [19,20].

En cuanto a los hallazgos en el EEG, encontramos diferencias entre las displasias corticales difusas y focales. En las focales los hallazgos son muy variables. La displasia puede ser normal independientemente de su tamaño, pero generalmente presenta descargas focales que pueden mostrar una gran localización de la lesión, si bien podemos distinguir entre descargas muy localizadas, con o sin síntomas clínicos, y descargas difusas de dos o más lóbulos pero con un área precisa donde se ini-

Tabla. Clasificación de las alteraciones de la migración neuronal.

Alteraciones migración neuronal (fase de proliferación neuronal)	
Generalizadas	
Microlisencefalia	
Megalencefalia (neurofibromatosis tipo I, esclerosis tuberosa)	
Focales	
Hemimegalencefalia	
Esclerosis tuberosa	
Alteraciones de la migración neuronal (período de migración)	
Generalizadas	
Lisencefalia tipo I (agiria-paquigiria)	
Formas genéticas: síndrome de Miller-Dieker, síndrome de doble corteza	
Formas adquiridas	
Displasia compleja tipo empedrado	
Síndrome de Walker-Warburg	
Distrofia muscular congénita tipo Fukuyama	
Trastorno músculo-ojo-cerebro	
Heterotipias neuronales	
Focales	
Lisencefalia parcial	
Paquigiria	
Heterotipias neuronales	
Alteraciones de la migración neuronal (fase de organización cortical)	
Polimicrogurias	
Focales o multifocales	
Unilateral	
Bilateral: perisilviana, anterior, posterior	
Esquisecefalias tipo I y II	
Displasia cortical	

cia la crisis. De cara al tratamiento quirúrgico debe destacarse que las descargas epilépticas no corresponden siempre al área de la anomalía estructural, de ahí la importancia de realizar estudios electrocorticográficos intraoperatorios. Así, en ocasiones la zona lesional puede ser inactiva desde el punto de vista bioeléctrico y ser los tejidos circundantes los responsables epileptógenos; por ello, los mejores resultados posquirúrgicos se obtienen cuando se extirpa más de la mitad del área lesional [21,22].

En este tipo de lesiones, el SPECT ictal presenta áreas de hiperperfusión correspondientes al foco de la displasia y que se encuentran hipoperfundidas en el SPECT interictal [23,24]. Sin

embargo, y a pesar de que en nuestro caso encontrábamos estos hallazgos en el SPECT, es habitual que en el caso de crisis frontales este instrumento sea menos útil por la brevedad y rápida difusión de este tipo de crisis, de forma que, cuando existe una focalidad clara en el EEG, los hallazgos compatibles en el SPECT son del 58% y se reducen hasta el 17% en los casos en que no hay focalidad eléctrica [25].

Desde el punto de vista clínico, las displasias corticales focales suelen cursar con crisis refractarias al tratamiento médico, de tipo parcial con generalización frecuente y comienzo en la primera década de la vida. Es interesante destacar la semiología de las crisis de nuestro paciente puesto que, como se ha comentado anteriormente, se caracterizan por acúmulos nocturnos al incorporarse en la cama, de escasos segundos de duración, con automatismos de las manos, sin movimientos en extremidades inferiores, desconexión del medio, y con escaso período poscrítico. Sabemos que este tipo de crisis, excepto por los movimientos de extremidades superiores y no inferiores, son muy características de las epilepsias del lóbulo frontal; sin embargo, por su posibilidad de difundir rápidamente, a veces pueden ocasionar dificultades para su localización mediante la semiología e incluso, a veces, por el EEG de superficie.

El diagnóstico diferencial deberemos realizarlo con crisis parciales de origen temporal, pseudocrisis, epilepsias generalizadas o cuadros no epilépticos, como síncope, o cuadros metabólicos, como la hipoglucemia.

En el estudio prequirúrgico es importante tener en cuenta que entre el 25-85% de los trastornos de la migración neuronal se relacionan con esclerosis hipocampal, que en el 57% de los casos es bilateral, o dicho de otra forma, el 15% de las esclerosis hipocampales se acompaña de disgenesias corticales [26]. Por ello, es importante una evaluación prequirúrgica detallada que incluya RM de alta resolución con volumetría y relaxometría en secuencia ponderada T₂ hipocampal, en búsqueda de otras lesiones [27,28].

Desde el punto de vista de la selección quirúrgica de los pacientes con crisis frontales, se consigue hasta el 60% de supresión de las crisis cuando se observan lesiones en la neuroimagen, pero la eficacia cae al 25-30% cuando la neuroimagen es normal, por lo que en esos casos se precisa un estudio prequirúrgico prolongado con electrodos invasivos para la localización exacta del origen de las crisis y una resección cortical relativamente amplia [29]. Son indicadores de buena respuesta al tratamiento quirúrgico la ausencia de convulsiones febriles y, como ya hemos mencionado, la presencia de lesión en el lóbulo frontal en la neuroimagen. En cuanto al pronóstico a largo plazo, el único factor pronóstico es la presencia o no de crisis durante el primer año de la intervención.

El tratamiento de elección es la lesionectomía, que obtiene mejores resultados cuanto mayor sea el tamaño de la escisión, ya que como se ha comentado, la epileptogenicidad sobrepasa el tamaño de la lesión. Las displasias temporales son las que siguen presentando la mejor tasa de respuesta, debiéndose realizar, en caso de existir esclerosis mesial asociada, lesionectomía junto a resección mesial temporal homolateral al hipocampo atrófico para lograr el 73% de pacientes libres de crisis frente al 12% de la lesionectomía aislada [30].

BIBLIOGRAFÍA

- Meschede F. Ueber Neubildung grauer Hirnsubstanz in den Wandungen der Seitenventrikel und über eine bisher nicht beschriebene, durch Hyperplasia grauer corticaler Substanz bedingte Struktur-anomalie der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr* 1864; 21: 481-505.
- Virchow R. Zur pathologischen Anatomie des Gehirns. Heterotopie der grauen Hirnsubstanz. *Arch Pathol Anat Physiol* 1867; 38: 138-42.
- Ramón y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Vol. 2. Paris: Maloine; 1911. p. 847-61.
- Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 369-87.
- Raymond A, Fish D, Sisodiya S, Alsanjari N, Stevens J, Shorvon S. 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: 629-60.
- Campos-Castelló J, López-Lafuente A, Ramírez-Segura R, Martínez-Hernández C, De Santos-Moreno MT. Manifestaciones epilépticas en las alteraciones de la migración neuronal. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 1): S14-9.
- Palmini A, Andermann F, De Grissac H, Tampieri D, Robitaille Y, Langevin P, et al. Stages and patterns of centrifugal arrest of diffuse neuronal migration disorders. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 331-9.
- Kuzniecky R, Berkovic S, Andermann F, Melanson D, Olivier A, Robitaille Y. Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988; 23: 317-25.
- Aicardi J. *Diseases of the nervous system: I. Childhood*. Clinics in Developmental Medicine, 115-118. Oxford: MacKeith Press/Blackwell Science; 1992. p. 144-72.
- Forcadas-Berdusán MI. Problemas diagnósticos y tratamiento de las epilepsias frontales. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1): S42-6.
- Hattner M, Mason C. Mechanisms of glial-guided neuronal migration in vitro and in vivo. *Experientia* 1990; 46: 907-16.
- Rakic P. Principles of neuronal cell migration. *Experientia* 1990; 46: 882-91.
- Barth PG. Fetal disruption as cause of neuronal migration defects. In Barth PG, ed. *Disorders of neuronal migration*. International Review of Child Neurology Series. London: McKeith Press; 2003. p. 182-194.
- Eriksson SH, Thom M, Hefferman J, Lin WR, Harding BN, Squier MV. Persistent reelin-expressing Cajal-Retzius cells in polymicrogyria. *Brain* 2001; 124: 1350-61.
- Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Cajal-Retzius and subplate neurons: their role in cortical development. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 91-7.
- Mischel PS, Vinters HV. Neuropathology of developmental disorders associated with epilepsy. In Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 119-31.
- Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 6-1997. *N Engl J Med* 1996; 29: 586-92.
- Garbelli R, Munari C, De-Biasi S, Vitellaro-Zuccarello L, Galli C, Brammerio M, et al. Taylor's cortical dysplasia: a confocal and ultrastructural immunohistochemical study. *Brain Pathol* 1999; 9: 445-61.
- Lee BC, Schmidt RE, Hatfield GA, Bourgeois B, Park TS. MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology* 1998; 40: 675-83.
- Barluenga E, Rovira A. Displasia cortical focal. *Rev Neurol* 1997; 25: 136.
- Kuzniecky R, Garcia JH, Faught E, Morawetz RB. Cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy: magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1991; 29: 293-8.
- Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991; 30: 741-9.
- Kuzniecky R, Mountz JM, Wheatley G, Morawetz R. Ictal single-photon emission computed tomography demonstrates localized epileptogenesis in cortical dysplasia. *Ann Neurol* 1993; 34: 627-31.
- Otsubo H, Hwang PA, Hoffman HJ, Becker LE, Gilday DL, Chunag SH, et al. Neuroimaging studies in children with temporal lobectomy. *Childs Nerv Syst* 1995; 11: 281-7.
- Harvey AS, Hopkins JJ, Bowe JM, Cook DJ, Shield LK, Berkovic SF. Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localization with ictal ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. *Neurology* 1993; 43: 1966-80.
- Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Cook MJ, Sisodiya SM, Shorvon SD. Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1841-45.
- Cendes F, Cook MJ, Watson C, Andermann F, Fish DR, Shorvon SD, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 2058-64.
- Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Morawetz R. Temporal lobe development malformations and epilepsy: dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology* 1998; 50: 748-54.
- Sánchez-Álvarez JC, Altuzarra-Corral A, Mercadé-Cerdà JM, Casado-Chocán JL, Moreno-Alegre V, Rufo-Campos M, et al. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: IV. Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria. *Rev Neurol* 2005; 40: 743-50.
- Li LM, Cendes F, Andermann F, Watson C, Fish DR, Cook MJ, et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain* 1999; 122 (Pt 5): 799-805.

ALTERACIONES DE LA MIGRACIÓN NEURONAL: UNA CAUSA DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE CURABLE

Resumen. Introducción. La displasia cortical focal es una alteración de la migración neuronal que se manifiesta con crisis epilépticas habitualmente farmacorresistentes. La mejoría en las técnicas de neuroimagen durante los últimos años ha permitido el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de algunos pacientes tratados en politerapia durante muchos años con mal control de las crisis. Caso clínico. Varón de 22 años con crisis epilépticas desde los 18 meses, refractario a múltiples combinaciones de fármacos antiepilépticos (FAE) orales con electroencefalogramas que mostraban descargas frontales, punta-onda rápida, de mayor expresión izquierda y técnicas de neuroimagen repetidamente normales. Tras su último ingreso por reagudización de las crisis se repitió el estudio de neuroimagen y se observó displasia cortical focal frontal izquierda, por lo que se inició valoración neuroquirúrgica. En la actualidad, seis meses después de la intervención, el paciente no ha presentado nuevas crisis epilépticas y se ha iniciado la reducción del tratamiento con FAE orales. Conclusión. Resulta necesario repetir estudios de neuroimagen en pacientes estudiados previamente ante la posibilidad de rescatar de la refractariedad a un grupo de pacientes condenados a mal control de sus crisis junto con los efectos secundarios de muchos de los FAE. [REV NEUROL 2006; 43: 20-4]

Palabras clave. Alteraciones de la migración neuronal. Cirugía de la epilepsia. Crisis frontales. Displasia cortical focal. Epilepsia farmacorresistente. Resonancia magnética.

ALTERAÇÕES DA MIGRAÇÃO NEURONAL: UMA CAUSA DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE CURÁVEL

Resumo. Introdução. A displasia cortical focal é uma alteração da migração neuronal que se manifesta por crises epilépticas habitualmente farmacorresistentes. A melhoria das técnicas de neuroimagem durante os últimos anos permitiu o diagnóstico e tratamento cirúrgico de alguns doentes tratados com politerapia durante muitos anos com um mau controlo das crises. Caso clínico. Homem de 22 anos com crises epilépticas desde os 18 meses, refractários a múltiplas combinações de fármacos antiepilépticos (FAE) orais. Os electroencefalogramas mostram descargas frontais, ponta-onda rápida, de maior expressão esquerda e técnicas de neuroimagem repetidamente normais. Após o seu último internamento por agudização das crises repetiu-se o estudo de neuroimagem e observou-se displasia cortical focal frontal esquerda, pelo que se iniciou a avaliação neurocirúrgica. Actualmente, seis meses depois da intervenção, o doente não apresenta novas crises comiciais, iniciando redução do tratamento com FAE orais. Conclusão. É necessário repetir estudos de neuroimagem em doentes avaliados previamente, perante a possibilidade de resgatar da refractariedade um grupo de doentes condenados ao mau controlo das suas crises, juntamente com os efeitos secundários de muitos dos FAE. [REV NEUROL 2006; 43: 20-4]

Palavras chave. Alterações da migração neuronal. Cirurgia da epilepsia. Crises frontais. Displasia cortical focal. Epilepsia farmacorresistente. Ressonância magnética.