



## Displasia Cortical Focal en edad pediátrica: Clasificación histológica y valoración pronóstica

Inmaculada de Prada\*

\* Servicio de Anatomía Patológica. Sección Neuropatología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid ESPAÑA

### Resumen

La displasia cortical (DC) es la malformación del desarrollo cortical que más frecuentemente se encuentra en la epilepsia fármaco resistente en edad pediátrica; su localización más frecuente es extratemporal y clínicamente se caracteriza por crisis epilépticas fármaco resistentes, retraso del desarrollo psicomotor y déficit neurológico focal.

La intervención quirúrgica, con extirpación de la lesión, tiene como objetivo la desaparición o atenuación de las crisis, para ello es necesario la localización del área epileptógena a través de las técnicas de imagen: Rnm (Resonancia Magnética), de la semiología de la crisis, y del estudio electroencefalografía (video-electroencefalografía, estereo-electroencefalografía), que permitan una extirpación completa de la zona epileptógena y por consiguiente una desaparición o mejoría de las crisis.

La clasificación histológica intenta encontrar hallazgos morfológicos que correlacionados con los de la Rnm y con los resultados de la Electroencefalografía, permitan una mejor definición de la lesión y establecer criterios histológicos con significación pronóstica.

En el presente estudio se describen las distintas clasificaciones histológicas de las DC, se definen sus hallazgos morfológicos y su significado pronóstico.

### Introducción

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son un grupo de alteraciones difusas y focales que se producen como consecuencia de injurias producidas durante las distintas fases del desarrollo de la corteza (9,12) (proliferación neuroglial y diferenciación, migración neuronal y organización cortical) y están provocadas por diferentes factores: genéticos, tóxicos, y vasculares, entre otros, que pueden actuar intrauterino o bien en periodo perinatal e incluso postnatal. Se caracteriza histológicamente por exhibir un espectro de alteraciones histopatológicas de diferente expresión según el momento del desarrollo cortical en el que actúan. Clínicamente se presentan con crisis epilépticas fármaco-resistentes, retraso del desarrollo y déficit neurológico (4). Su incidencia se sitúa entre el 14-26% de los enfermos pediátricos tratados por epilepsia fármaco resistente. (12)

La Displasia cortical focal (DCF) es un tipo de MDC que ha sido usado muchas veces como sinónimo de MDC; El término DCF fue inicialmente utilizado por Taylor y Falconer en 1971 para describir anomalías focales de la estructura cortical con alteraciones de la laminación, neuronas dismórficas y células "Ballon", en enfermos con epilepsia fármaco resistente; posteriormente el término ha sido empleado en un amplio rango de alteraciones corticales, algunas de las cuales presentan hallazgos semejantes a la Esclerosis Tuberosa, incluyéndose éstas bajo el término Displasia Cortical Focal tipo Taylor (7,12). La DCF es la malformación del desarrollo cortical que más frecuentemente se encuentra en las epilepsias fármaco resistentes (2,7). Clínicamente se caracteriza por producir crisis epilépticas que generalmente son resistentes al tratamiento farmacológico; las manifestaciones de las crisis refleja la zona anatómica afectada y suelen ser crisis focales motoras, parciales complejas y secundariamente generalizadas. Es más frecuente en la infancia y adolescencia y cursa con retraso mental y déficit neurológico focal; más frecuentemente es de localización extratemporal y suele afectar más a la región peri-rolándica.(4).

El objetivo de la cirugía es conseguir una desaparición de las crisis o una atenuación de las mismas en intensidad y frecuencia, para ello es fundamental la localización de la o las zonas epileptógenas, que permitan la extirpación de las mismas en su totalidad, valorando las características de la crisis epilépticas así como determinando su localización a través de las EEG (electroencefalograma), Vídeo-EEG y SEEG (Estéreo-electroencefalograma); de las pruebas de imagen como TAC (Tomografía axial computarizada) Rnm (Resonancia Magnética) PET (Tomografía por emisión de positrones) y Rnm por espectroscopia, entre otras. (7,9)

## Material y Método

La pieza de resección remitida al laboratorio de Anatomía Patológica (lobectomía o hemisferectomía) debe medirse, y pesarse, observando si existen alteraciones en los pliegues. El tallado de la pieza debe hacerse perpendicular a la superficie cerebral, de forma que pueda determinarse si los límites son netos o no entre la sustancia gris (SG) y la sustancia blanca (SB), y si se aprecia alguna zona homogénea nodular de color blanquecino a nivel de la SB (heterotopia nodular). Después de su fijación en formol al 10% durante 24 horas y tras su procesamiento habitual en parafina y tinción con Hematoxilina y Eosina, conviene realizar también la tinción de plata (técnica de Bielschowsky modificada) que permite valorar las alteraciones del citoesqueleto y la técnica de Klüver-Barrera, que muestra los grumos de Nissl y la integridad de la mielina. Es necesario el estudio inmunohistoquímico con PAGF (Proteína ácida glio-fibrilar) Sinaptofisina, Neurofilamentos fosforilados (2F11) y no fosforilados (SMI311). (7,12), vimentina y CD 34 (3)

Histológicamente la DCF se caracteriza por un espectro de cambios patológicos que van desde una leve alteración de la corteza (neuronas ectópicas en capa I o fuera de la capa I) a pérdida de la laminación (figura 1 y figura 6), con neuronas inmaduras, citomegalia neuronal, neuronas dismórficas y células Balloon. Las neuronas inmaduras, son células redondas u ovals con núcleo grande y escaso citoplasma; las neuronas con citomegalia son células de gran tamaño, (iguales o mayores que las neuronas normales situadas en la capa V) presentes en otras capas de la corteza, distintas a la capa V (figura 3), contienen un mayor cantidad de neurofilamentos en el citoplasma, visible con la inmunotinción para Neurofilamentos fosforilados (neurofilamentos-p) (figura 4A y B). Las neuronas dismórficas muestran morfología y orientación anormal, con alteración de su citoesqueleto (grumos de Nissl en grumos y en la periferia citoplasmática, (figura 7A) y alto contenido en neurofilamentos -p (figura 8A). Las células Balloon son de gran tamaño, muestran uno o más núcleos excéntricos y citoplasma eosinófilo de bordes mal definidos (figura 7B) (9,12); presentan una positividad de membrana característica con la inmunotinción para CD34 (figura 8B) (3)

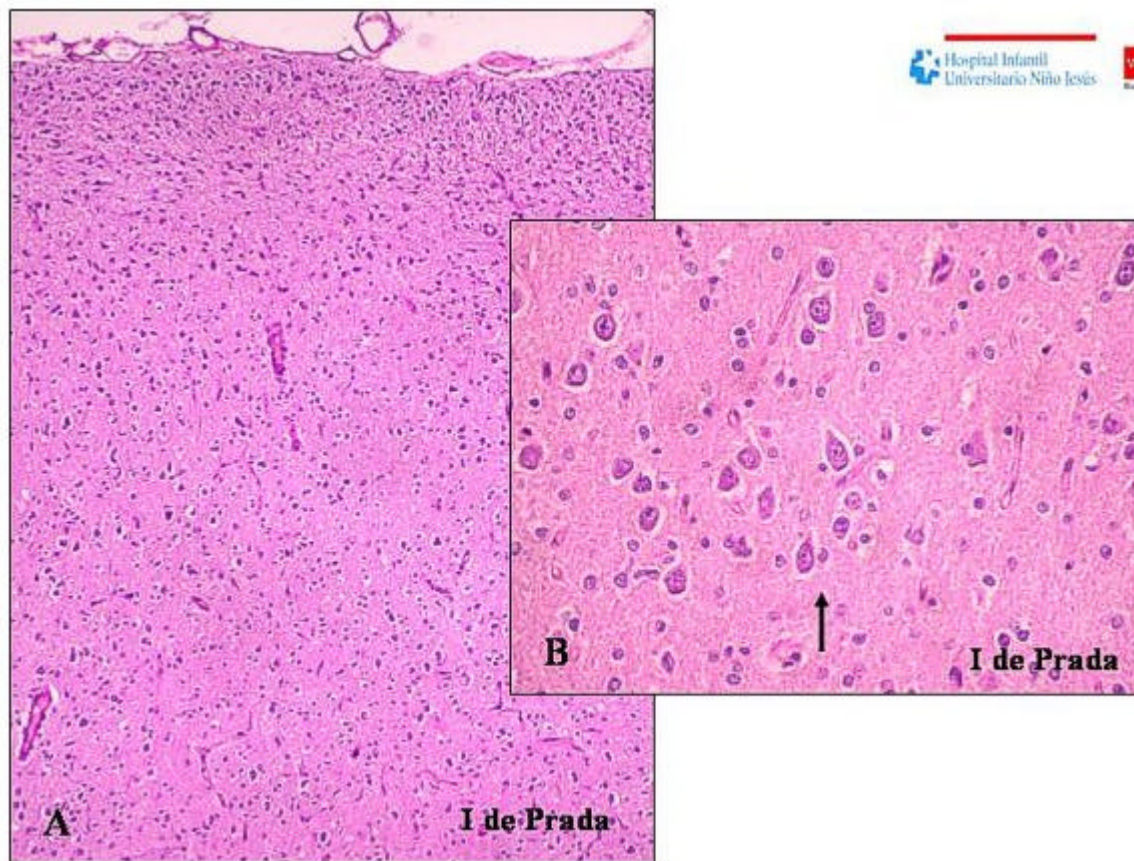


Figura 1. Displasia arquitectural. A: Pérdida de la laminación y orientación; B: presencia de neuronas ectópicas en capa IV ( flecha )

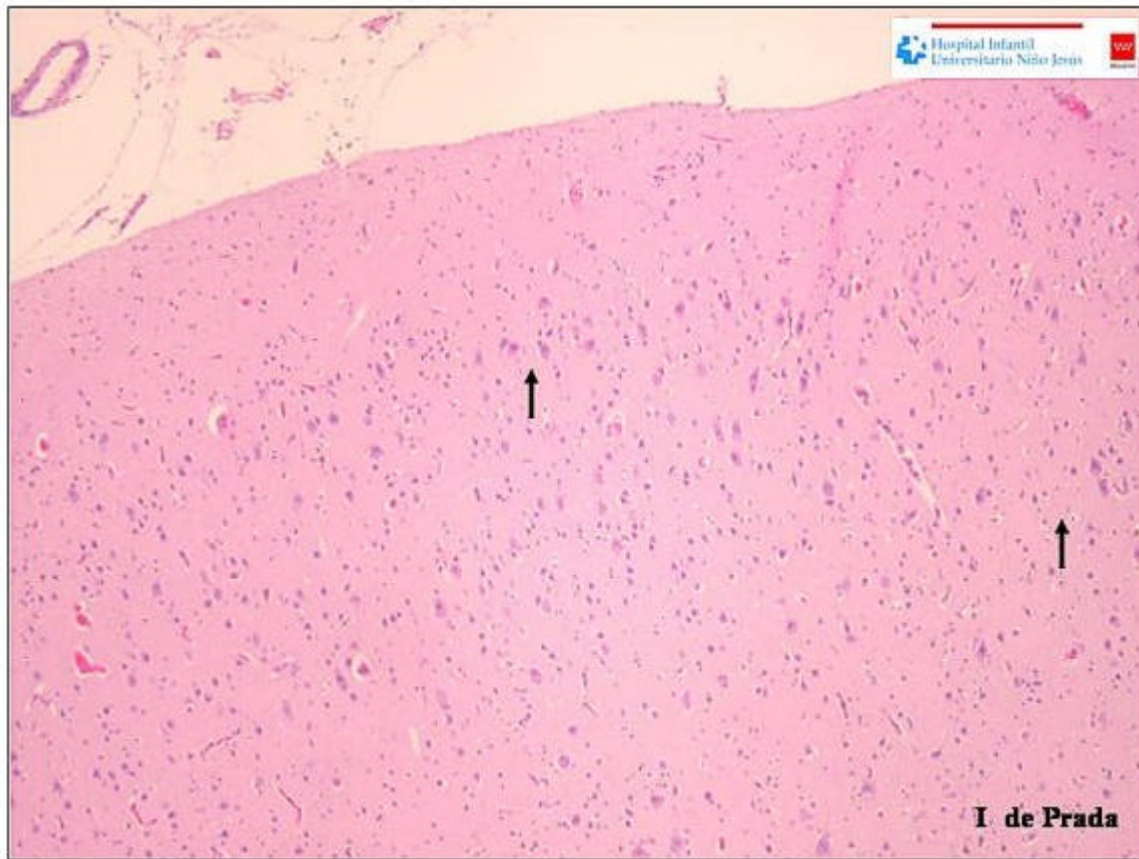


Figura 2. Displasia Citoarquitectural : pérdida de la arquitectura con abundante citomegalia neuronal ( flechas )

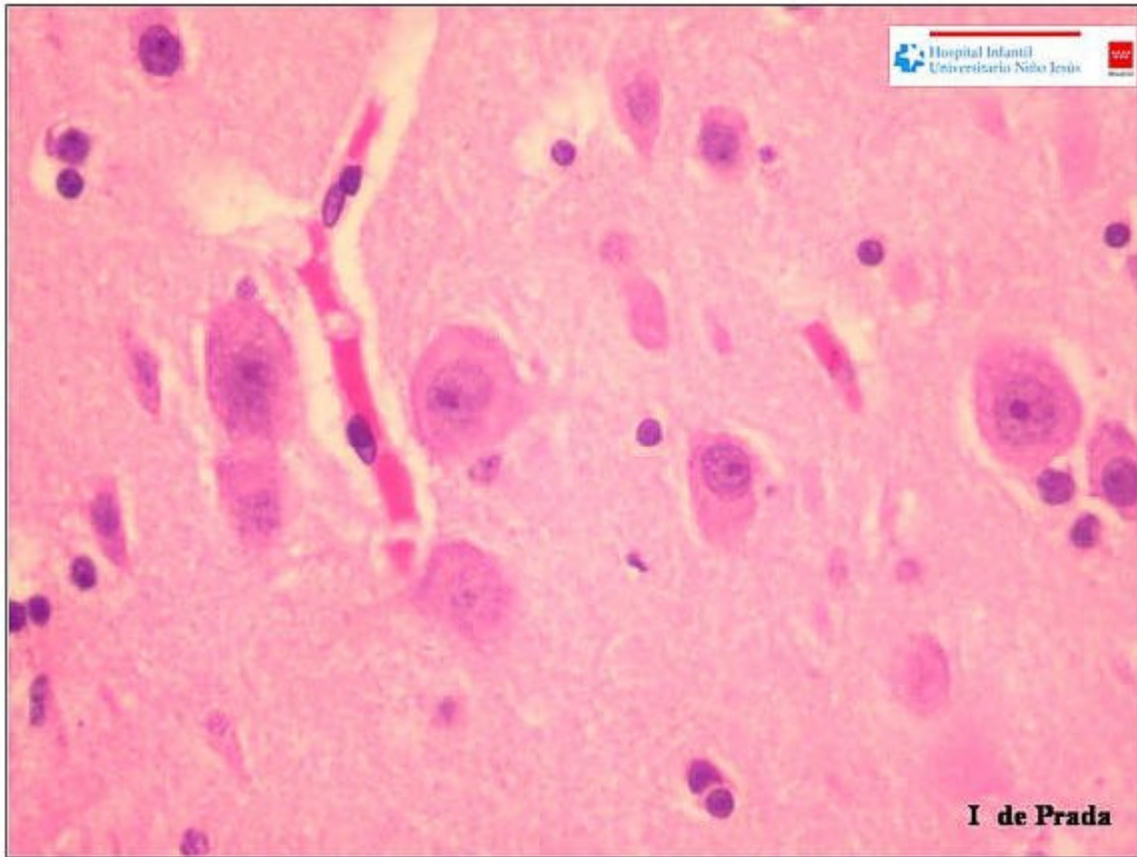


Figura 3. Displasia citoarquitectural: Citomegalia neuronal en capa II

---

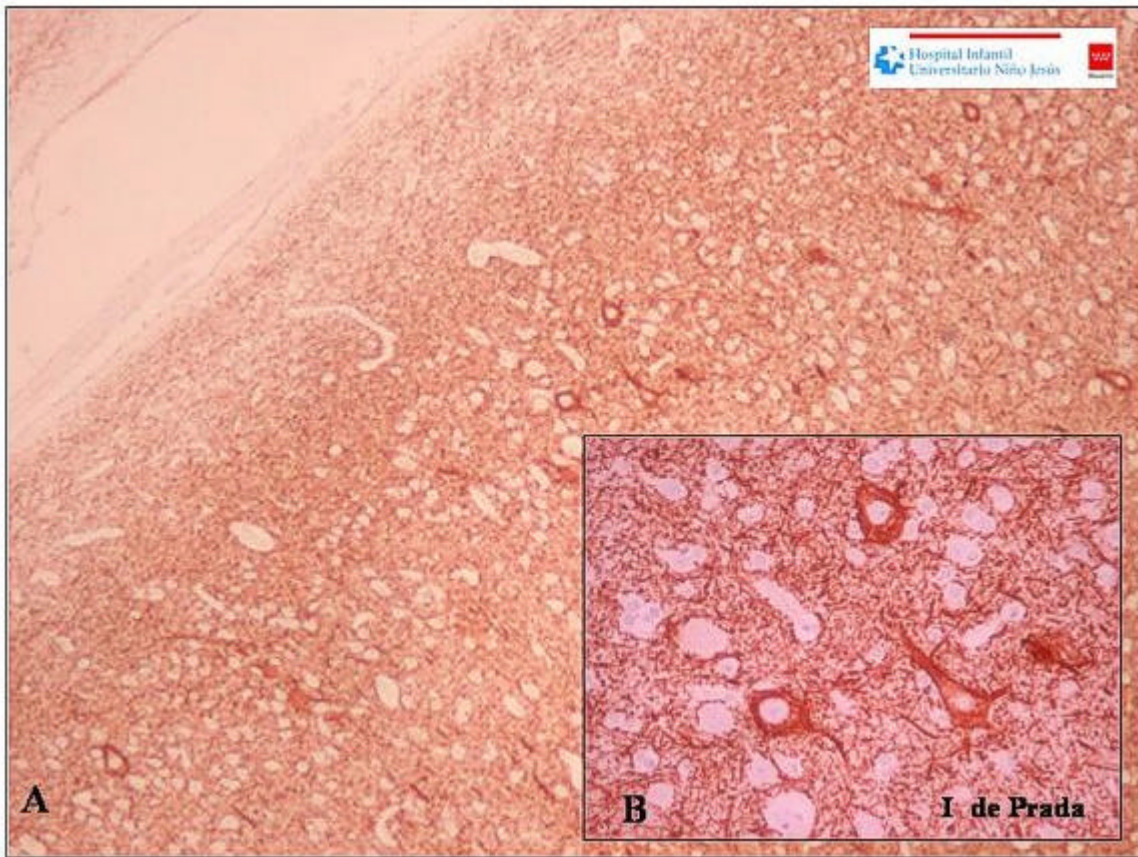


Figura 4. Displasia citoarquitectural . A.: Positividad citoplasmática para Neurofilamentos -p en neuronas con citomegalia y buena orientación, en capa II ; B Detalle

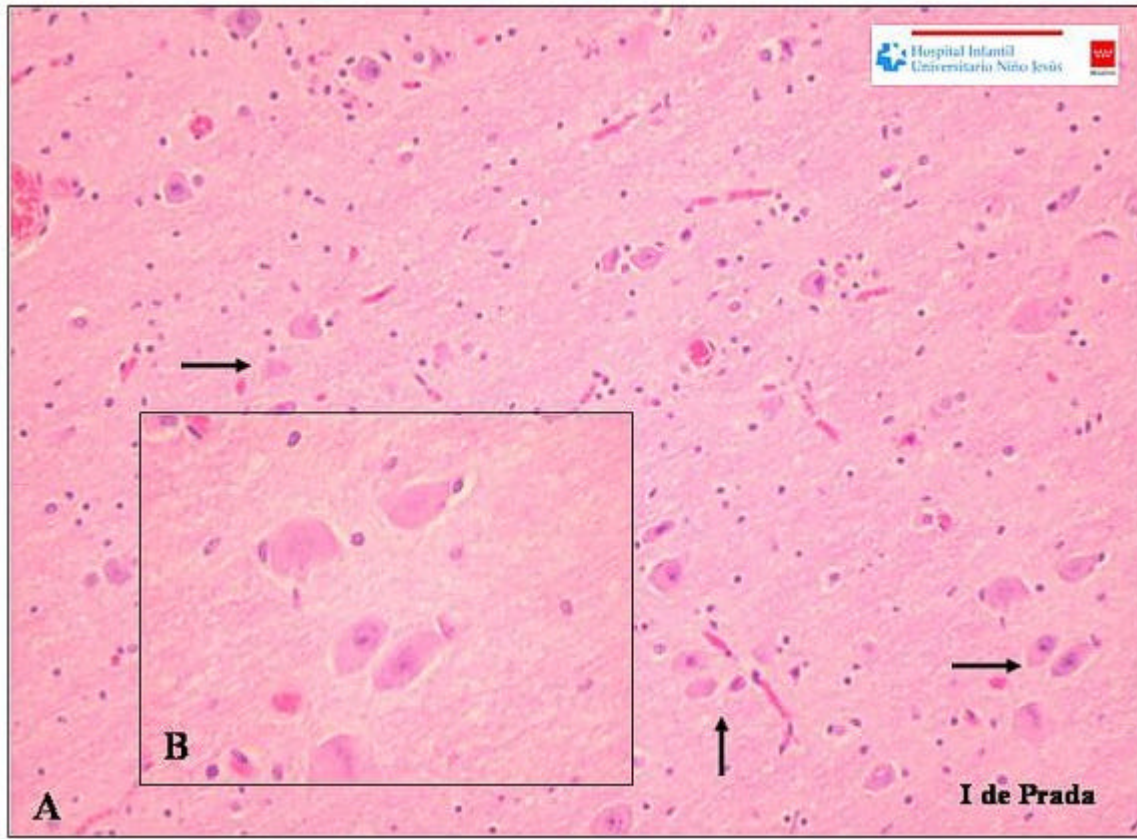
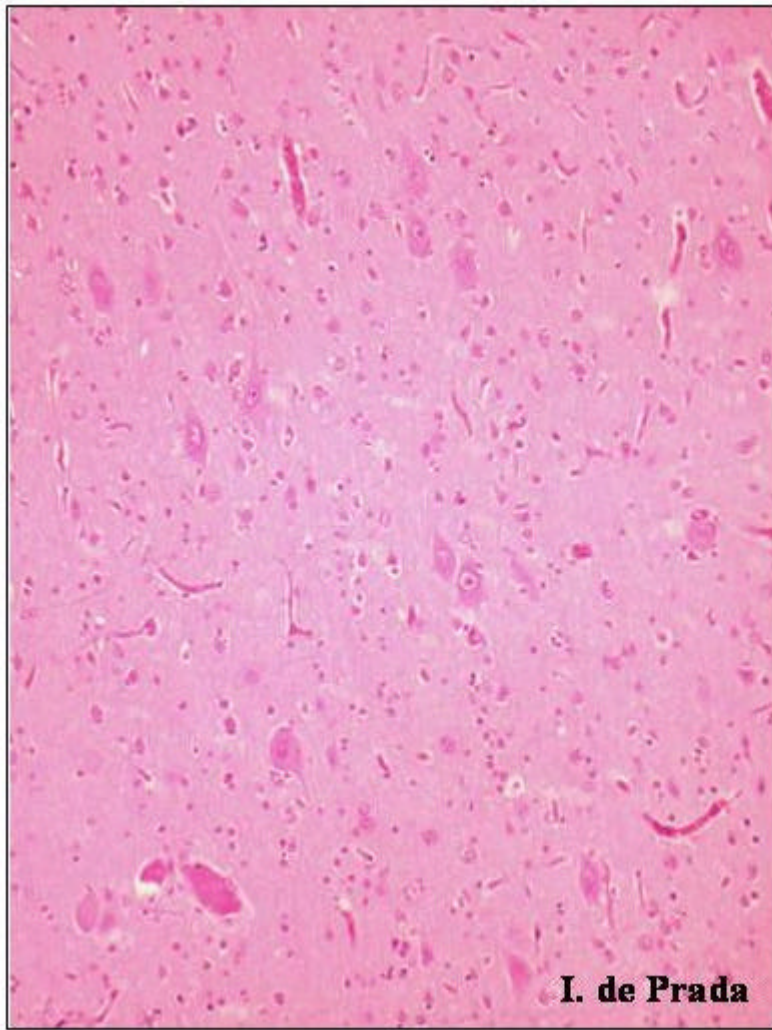


Figura 5. Displasia Citoarquitectural. A: Heterotopia neuronal en Sustancia Blanca ( flechas ).B: detalle



Hospital Infantil  
Universitario Niño Jesús



Figura 6. Displasia cortical Focal tipo Taylor( DCFT): Corteza con pérdida de la laminación, citomegalia neuronal y neuronas dismórficas

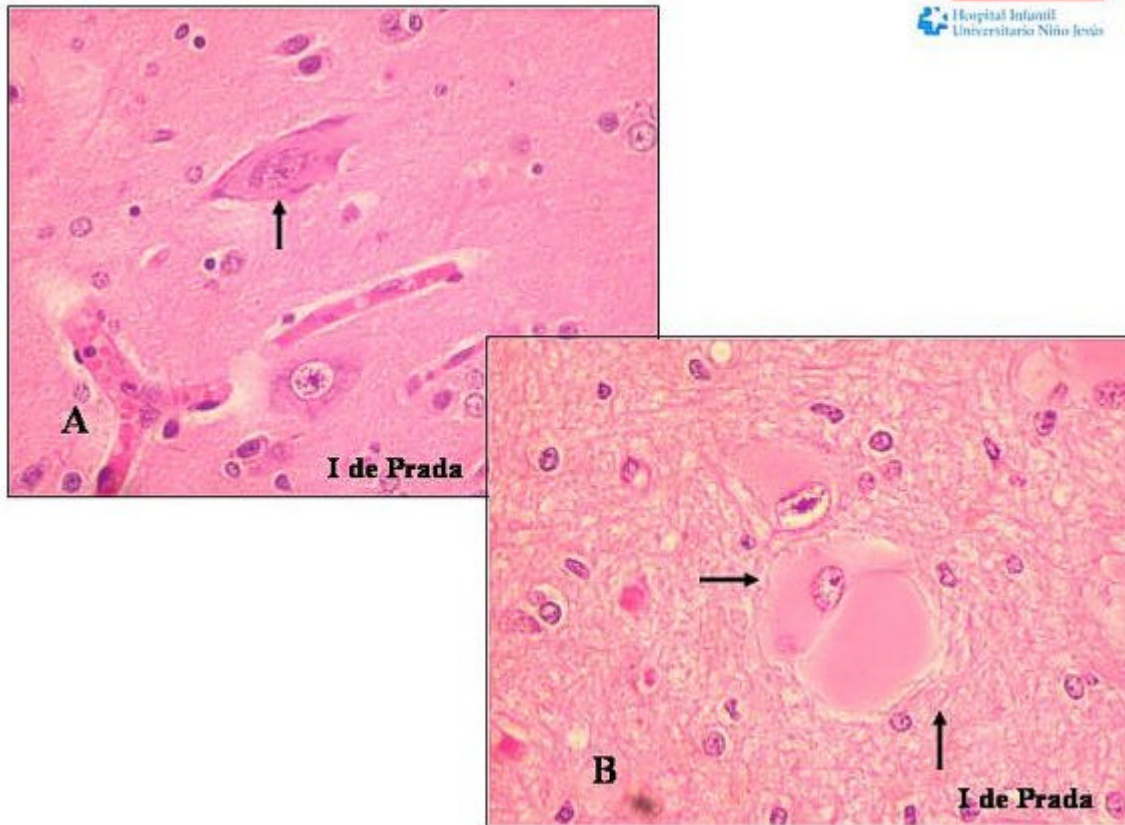


Figura 7. DCFT. A: neurona dismórfica con forma anómala y grumos de Nissl en la periferia ( flecha);B: Células tipo Balloon con núcleo excéntrico y citoplasma eosinófilo de límites poco definidos( flechas)



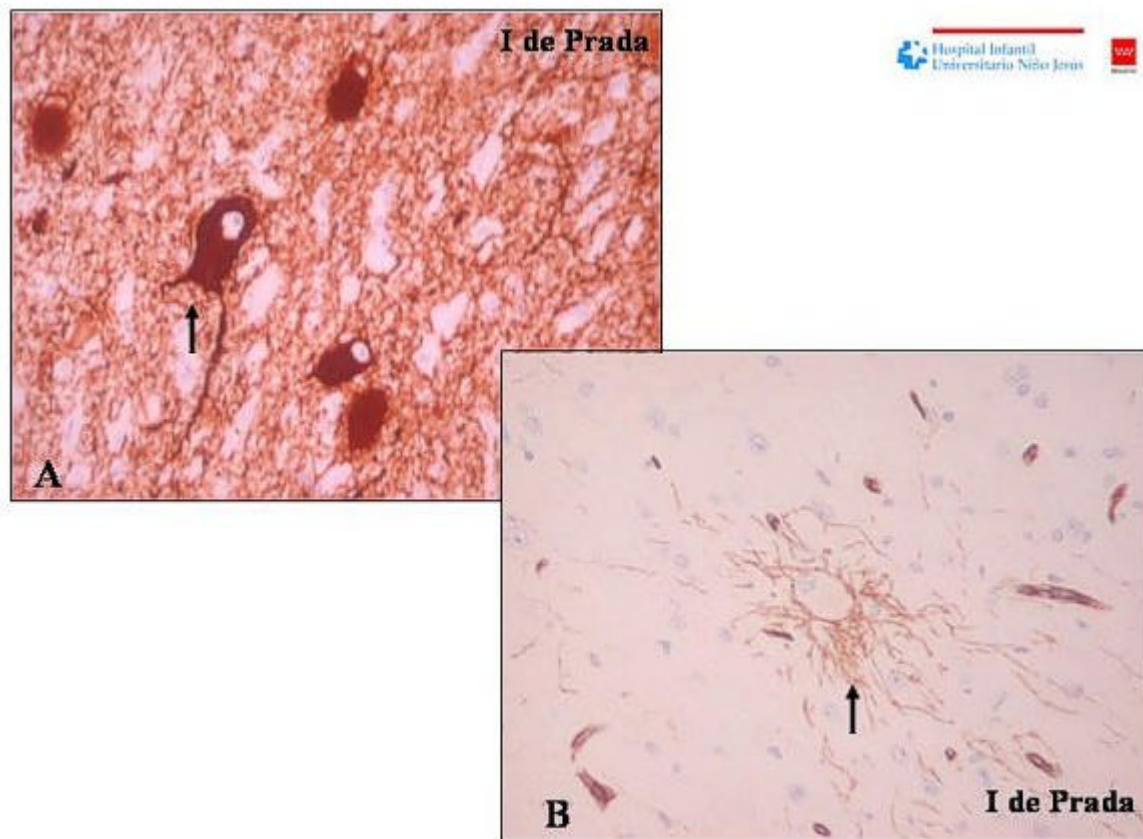


Figura 8. DCFT. A: neurona dismórfica con marcada positividad para neurofilamentos-p, ( flecha); B: : CI. Balloon con positividad de membrana para CD34.

## Discusion

En la actualización del sistema de clasificación de las Malformaciones del Desarrollo Cortical realizada por Barckovich (1) diferencia las displasias corticales según tengan o no células balloon, incluyéndolas en diferentes grupos que corresponden a distintas fases del desarrollo cortical; así, aquellas que tienen células balloon están incluidas dentro de la anomalías de la proliferación neuro-glial y las que no tienen células balloon, dentro del epígrafe de las anomalías de la organización cortical sin aportar detalles histopatológicos de las mismas que permitan una correlación con los hallazgos de imagen, con la clínica así como con la evolución post-quirúrgica. Es por ello, que en un intento de encontrar parámetros que tengan una correlación clínica- electroencefalográfica, radiológica y patológica, y que permitan una orientación pronóstica, existen diferentes clasificaciones de la displasia cortical: Mischel et al. (8) (Tabla 1) definen nueve hallazgos microscópicos en las displasia corticales y relacionan el momento en el que se producen del desarrollo embriológico con el grado de severidad de la displasia (Tabla 2). Encuentran una correlación significativa estadísticamente entre el grado patológico y la frecuencia de las crisis; Tassi et al. (12) clasifican las Displasias corticales, de acuerdo a hallazgos histológicos, electroclínico y de neuroimagen en tres tipos (Tabla 3): Displasia arquitectural (figura 1), Displasia citoarquitectural (figura 2, figura 3, figura 4, y figura 5) y Displasia cortical Focal tipo Taylor (DCFT) (figura.6, figura 7 y figura 8) En la primera y la tercera, observa una evolución post-quirúrgica libre de crisis en el 43% y 75 % respectivamente de los enfermos; Praysson et al. (2003) (11) distinguen tres modelos de displasia cortical en función de los hallazgos histopatológicos observados (Tabla 4) y relaciona cada uno de ellos con su evolución quirúrgica, observando una mejoría de las crisis en todos los grupos, pero, en un mayor porcentaje de enfermos, en los grupos que carecían de células dismórficas y células "Ballon"; Palmiini et al. (2004) (9) (Tabla 5) propone una nueva clasificación en dos tipos I y II que subdivide respectivamente en dos (A y B) y los diferencia entre ellos por la presencia o ausencia de citomegalia, neuronas inmaduras, células dismórficas y /o células "Ballon".

Tanto Tassi como Palmiini coinciden en encontrar una relación entre el tipo histopatológico de displasia, con los hallazgos de imagen, frecuencia y tipo de crisis y localización; así la displasia arquitectural (Tassi) o displasia tipo I ( Palmiini ) suelen tener una localización temporal y baja frecuencia en las crisis, mientras que las DCFT (Tassi) o displasia tipo II ( Palmiini ) presentan una mayor frecuencia

de las crisis, mejor definición en la Rnm y localización extratemporal.

En cuanto a la evolución post-quirúrgica, la mayoría de las series revisadas en edad pediátrica (5,6,10,13) no relacionan tipo histopatológico de displasia con evolución libre de crisis, pero sí mencionan la localización temporal, la focalidad de la lesión, la mejor definición del área epileptógena a través de la semiología de la crisis, de los hallazgos de imagen y de la electroencefalografía, y la resección completa de la lesión, obteniendo unos porcentajes de evolución libre de crisis, post-cirugía entre el 32% y 73%. Son únicamente Praysson y Tassi los que correlacionan tipos histológicos de displasia cortical con evolución postquirúrgica obteniendo resultados diferentes (Tabla 6). La mejor evolución post-cirugía referida por Tassi en las DCFT es justificado por la identificación de dichas lesiones a través de los hallazgos distintivos observados en la Rnm, de la SEEG (estéreo electroencefalografía) y de la buena delimitación de la lesión, permitiendo así una extirpación de la misma más completa.



## Tabla-1

### Displasia Cortical Focal

#### Hallazgos histopatológicos. Mischel et al 1995

---

- Desorganización laminar cortical
- Neuronas heterotópicas sueltas en S.B.
- Aumento de neuronas en capa cortical molecular
- Restos de capa de células granulares subpial
- Heterotopia glioneuronal marginal
- Heterotopia neuronal nodular
- Citomegalia y anomalía del citoesqueleto
- Células "Balloon"
- Focos de PMG

Tabla 1. SB:Sustancia Blanca; PMG:polimicrogiria

---

**Tabla 2****DCF: Correlación Clínico-histopatológica****Mischel y cols 1995**

- **Leve**
  - Desorganización laminar cortical
  - Neuronas heterotópicas sueltas en S.B
  - Heterotopia glioneuronal marginal
  - Restos de capa de células granulares subpial
- **Moderada**
  - Heterotopia neuronal nodular
  - Focos de PMG
- **Severa**
  - Citomegalia y anormalidad del citoesqueleto
  - Células "Balloon"

Tabla 2 -  

---

**Tabla 3****Clasificación Displasia Cortical. Tassi et al 2002**

---

- **Displasia arquitectural**
  - Alteración de la laminación (A.L.)
  - N. ectópicas en SB
  - N. inmaduras
- **Displasia Citoarquitectural**
  - A.L , N. ectópicas en SB
  - N. gigantes
- **Displasia cortical Tipo Taylor**
  - A.L, N. ectópicas en SB, N gigantes
  - N. dismórficas y células Balloon

Tabla 3. SB: sustancia Blanca; N: neuronas

---

**Tabla 4**  
**Displasia Cortical Focal Prayson and Frater**  
**( 2003)**

---

- Tipo 1
  - Anomalia arquitectural
- Tipo 2
  - Anomalia arquitectural y citomegalia
- Tipo 3
  - Anomalia arquitectural
  - Neuronas Dismórficas y/o células balloon

Tabla 4 -

---

## **Tabla 5**

### **Displasia cortical Focal      Palmini et al 2004**

---

- **Displasia cortical focal**
  - **Tipo I** : sin neuronas dismórficas o cls. "ballon"
    - **Ia.** - An. Ar. con /sin MDC leve
    - **Ib.** -An.Ar. con neuronas gigantes o inmaduras
  - **Tipo II** : con neuronas dismórficas con/sin cls "ballon"
    - **Iia.** -An.Ar. con N. dismórficas
    - **Iib.** - An.Ar con N.dismórficas más cls "ballon"

Tabla 5. Cls: células; An.Ar: anomalía arquitectural  
MCD: malformación del desarrollo cortical ( ectopia neuronal en capa I o fuera de capa I )

---

**Tabla 6**

### Correlación Tipo histológico/ evolución postquirúrgica

	DA	DC	DC Taylor
<b>Tassi</b>	31	6	15
52 T/ET	43% Ia T	50% Ia ET	75% Ia ET
<b>Prayson</b>	20	13	19
52 ET	80%	85%	47%

DA: Displasia arquitectural; DC: Displasia citoarquitectural; DCTaylor: Displasia cortical focal tipo Taylor. T: temporal; ET : extratemporal; Ia: libre de crisis. (Engels)

Tabla 6 -

### Conclusiones

La clasificación de las DCF en diferentes tipos histológicos pretende una mayor correlación con los hallazgos de la Rnm y de la Electroencefalografía, que permitan definir mejor las áreas epileptógenas. Una mejor delimitación del área epileptógena a través de Rnm y técnicas de electrofisiología ( Vídeo EEG, SEEG ) permiten un mejor pronóstico post-quirúrgico

### Bibliografía

- 1.-Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB: Classification system for malformation of cortical development. Neurology 2001; 57: 2168-2178
- 2.-Crino PB, Miyata H, Vinters HV : Neurodevelopmental Disorders as a cause of seizures: Neuropathologic, Genetic, and Mechanistic Considerations. Brain Pathol 2002; 12: 212-233
- 3.-Fauser S, Becker A, Schulze-Bonhage A, Hildebrandt M Tuxhorn I, Pannek HW, Lahl R, Schramm J, Blümcke : CD 34 immunoreactive balloon in cortical malformation. Acta Neuropathol 2004; 108 : 272-278
- 4.-Foldvary –Schaefer N, Bautista J, Andermann F, Cascino G, Spencer S: Focal malformations of cortical development. Neurology 2004; 62 ( suppl 3): S14-S19
- 5.-Francione S, Vigliano P, Tassi L, Cardinale F, Mai R, Lo Russo G, Munari C: Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatric 2003; 74: 1493-1501
- 6.-Hamiwka L, Jayakar P, Resnick T, Morrison G Ragheb J Dean P, Dunoyer C Duchowny M: Surgery for epilepsy due to cortical Malformation: Ten-year follow -up. Epilepsia 2005; 46: 556-560

- 7.-Lahl R, Villagran R, Teixeira W : Neuropathology of Focal epilepsies: An Atlas. John Libbey and Co Ltd eds. United Kingdom 2003
- 8.-Mischel PS, Nguyen LP, Vinters HV: 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
- 9.-Palmini A, Najmi, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Luders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV: Terminology and classification of the cortical dysplasias. Neurology 2004; 62 (suppl 3): S2-S8
- 10.-Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P, Yaylali I, Morrison G, Prats A, Resnik T, Alvarez L, Duchowny: Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. Neurology 2000; 54: 642-652
- 11.-Prayson R A, Frater JL : Cortical Dysplasia in Extratemporal Lobe Intractable Epilepsy: A study o 52 cases. Ann Diagn Pathol 2003; 7: 139-146
- 12.-Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Lo Russo G, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Brammerio M, Citterio A, Spreafico R: Focal cortical dysplasia: Neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. Brain 2002; 125 : 1719 -1732
- 13.-Wylie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P : Seizure outcome epilepsy surgery in children and adolescents. Ann Neurol 1998: 44: 740-748

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28