

**CERPO**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente**  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Malformaciones del desarrollo cortical post migracionales

Dra. Paula Zuazagoitia R.

Abril 2026

# Desarrollo cortical

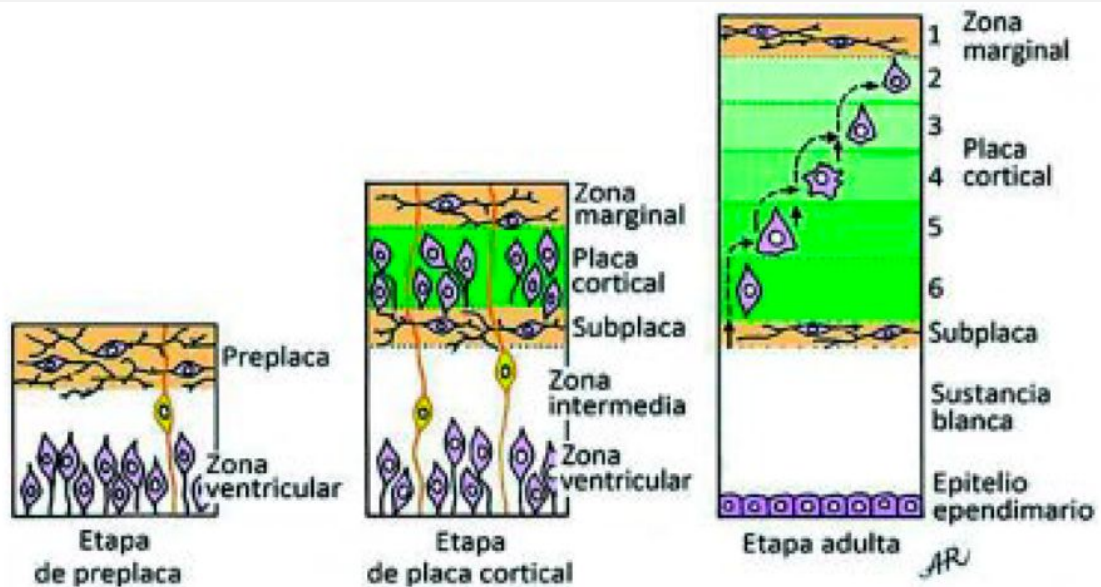
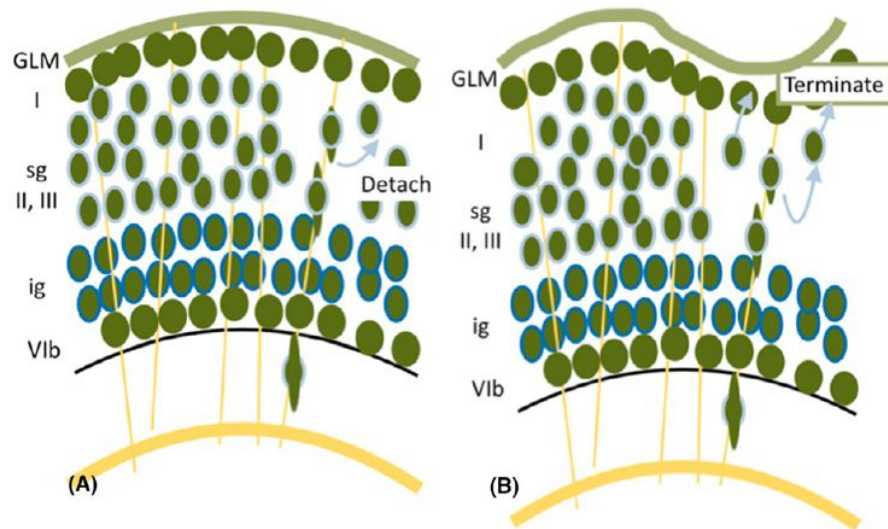


Fig. 10. Etapas en el desarrollo de la neocorteza en mamíferos (Modificado de Gleeson & Walsh, 2000).

Primera mitad del desarrollo fetal

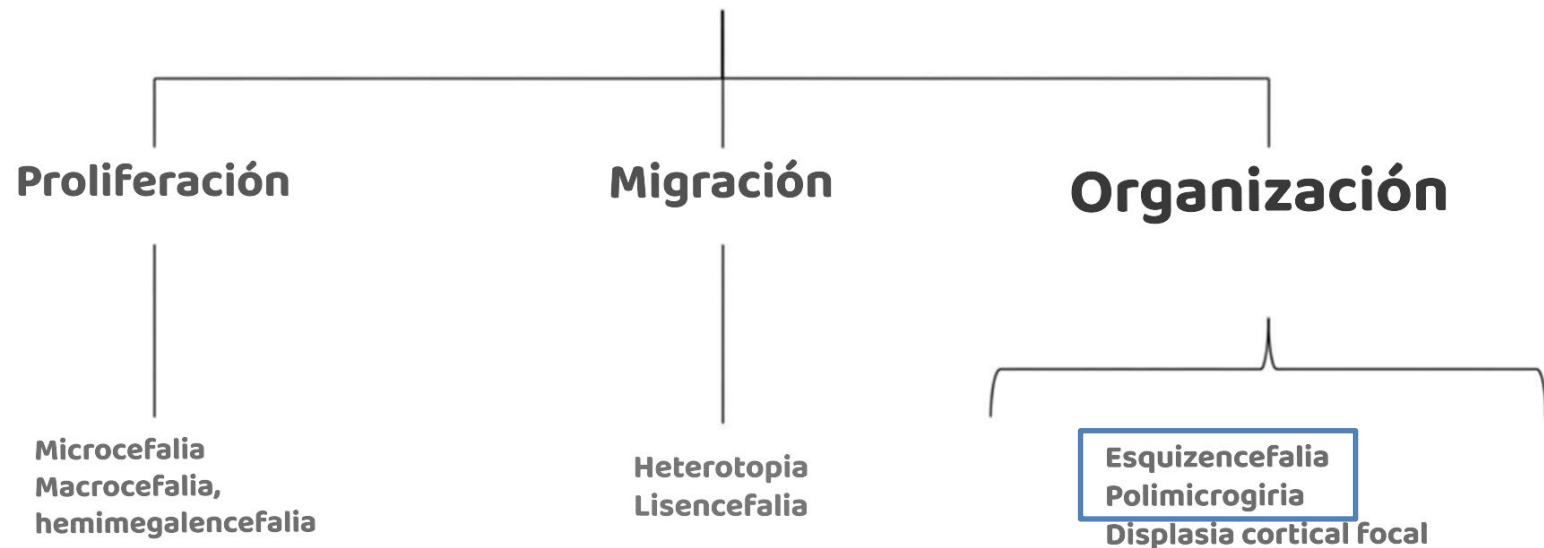
Segunda mitad desarrollo fetal

# Organización



# Clasificación

## Malformaciones del Desarrollo Cortical





# Polimicrogira

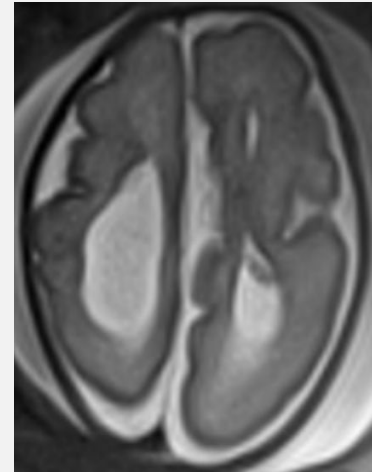
# Polimicrogiria



## Definición

Espectro de malformaciones corticales con la característica común de una **giración excesiva**.

Se asocian a un desorden en la laminación, en la sulcación y una fusión de la capa molecular a lo largo de los surcos.



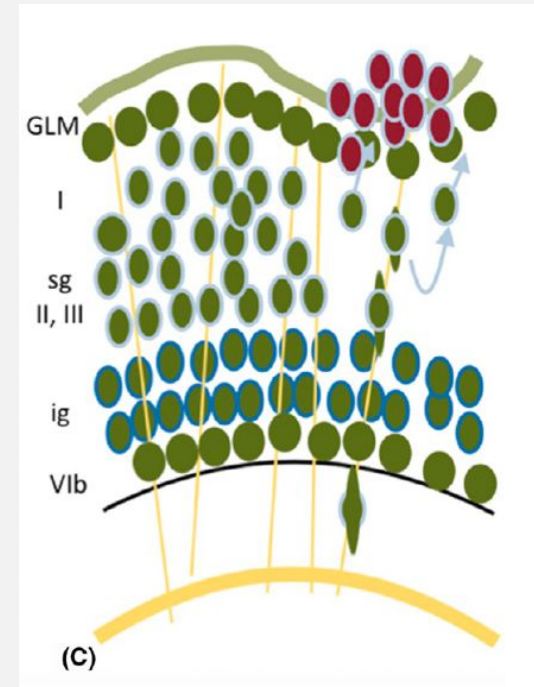
# Polimicrogiria

## Embriología

Interrupción en el desarrollo cortical cerebral normal en la migración neuronal tardía o en los períodos tempranos de desarrollo postmigratorio.

Las neuronas llegan de manera correcta a la corteza, pero fallan en encontrar su localización final y **sobremigran**, deslizándose a través de la capa marginal.

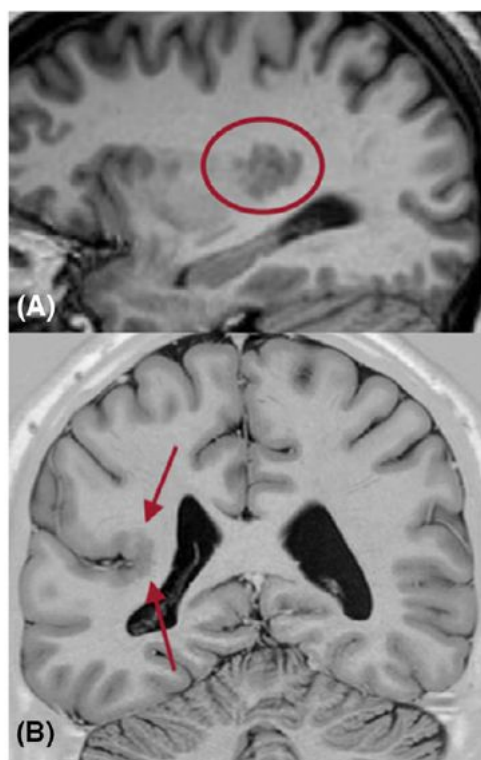
- 16-24 semanas: corteza no en capas
- Más tardío: corteza 2-4 capas, fenestrada



\*PMG compartiría origen con complejo Cobblestone, serían parte de un mismo espectro.

# Polimicrogiria

## Patogénesis



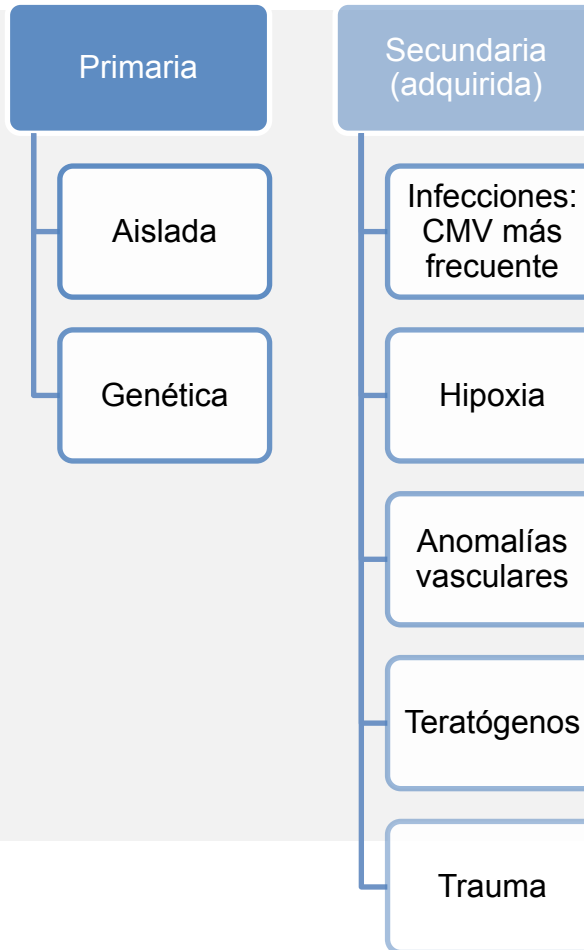
Las superficies y capas I de los microgiros adyacentes se pueden fusionar.

- Impresión de corteza engrosada
- Sinapsis glutamatérgicas excitatorias \*
- Clustering de neuronas de Cajal Retzius \*

\*Probable contribución a la epileptogénesis.

# Polimicrogiria

## Etiología



# Polimicrogiria

## Etiología: genética

CNVs: poco frecuentes

Copy number variants associated with polymicrogyria		
Deletion	1p36.3	BPP <sup>90</sup>
Duplication	2p13p23	BPP <sup>90</sup>
Deletion	4q21q22	CBLH BPP <sup>90</sup>
Deletion	6q26q27	ACC PNH BDP <sup>90,91</sup>
Deletion	13q3	BPP <sup>90</sup>
Deletion	18p11	BPP <sup>90</sup>
Deletion	21q2	BPP <sup>90</sup>
Deletion	22q11.2	DiGeorge syndrome <sup>92</sup>

## Genes más comúnmente descritos

Polymicrogyria

*AKT3, CCND2, PIK3R2, RTTN, PIK3CA, OCLN, ADGRG1, TUBB2B, PI4KA, COL3A1, ATP1A2, WDR62,FKTN, KIFBP, FIG4, TUBA1A, SNAP29, NEDD4L, ATP1A3, HSD17B4, POMT2, LAMC3, GRIN1, MAN2C1, COL18A1, GPSM2, CCDC88A, ATN1, TMX2, MNI, DEPDC5, DYNC1H1, COL4A1, COL4A2, TUBB3, ARX*



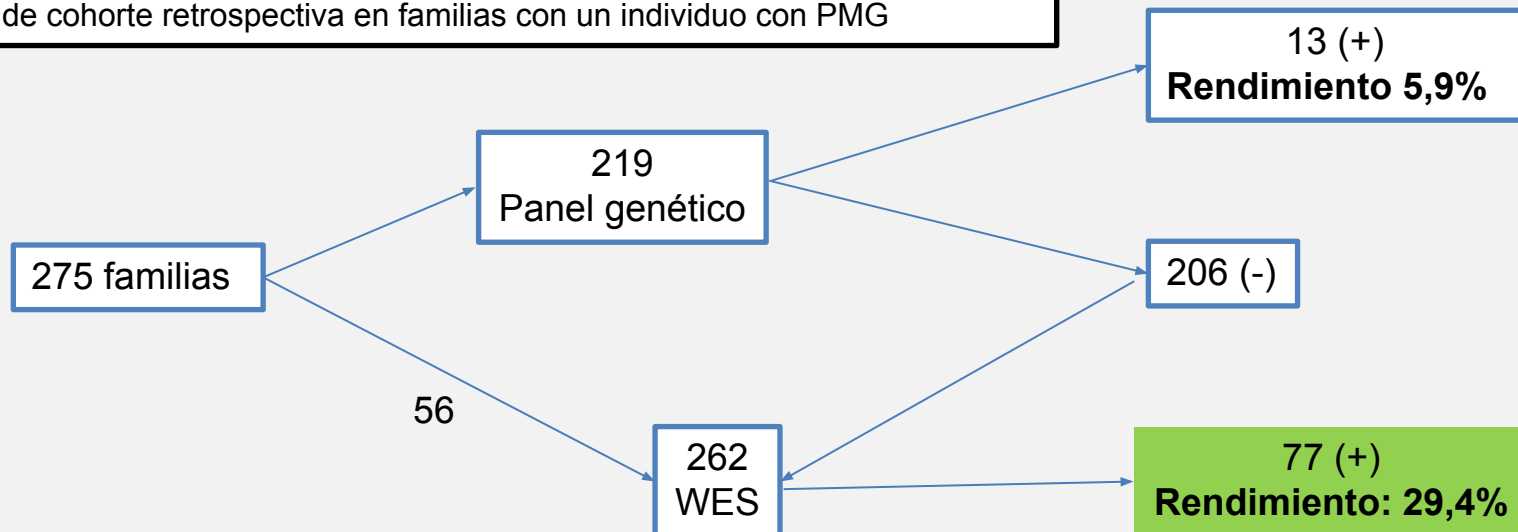
# Polimicrogiria

Etiología: genética

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Exome Sequencing and the Identification of New Genes and Shared Mechanisms in Polymicrogyria

Análisis de paneles de secuenciación y exoma en muestras acumuladas de cohorte retrospectiva en familias con un individuo con PMG



# Polimicrogiria

Etiología: genética

JAMA Neurology | Original Investigation

## Exome Sequencing and the Identification of New Genes and Shared Mechanisms in Polymicrogyria

Rendimiento: 29,4%

Figure 3. Summary of Genes Associated With Polymicrogyria by Category

(13,3%)

**Microtubule**

- KIF2A
- KIF26A
- KIF5C
- MAST1
- TUBA1A
- TUBB2B
- TUBG1

**Cilia/centrosome**

- WDR62
- ASPM
- RTTN
- DYNC1H1
- TMEM161B
- TMEM216

**Collagen/vascular**

- ENG
- COL3A1
- COL4A1
- COL4A2

**Signaling**

- GNAQ
- ADGRG1
- RAB3GAP1
- RAB3GAP2

**Ion conducting** (17,7%)

- ATP1A3
- GRIN1
- GRIN2A
- GRIN2B
- KCNMA1
- SCN2A
- SCN3A
- PANX1

**mTOR (21,1%)**

- AKT3
- NEDD4L
- PIK3CA
- PIK3R2
- PTEN

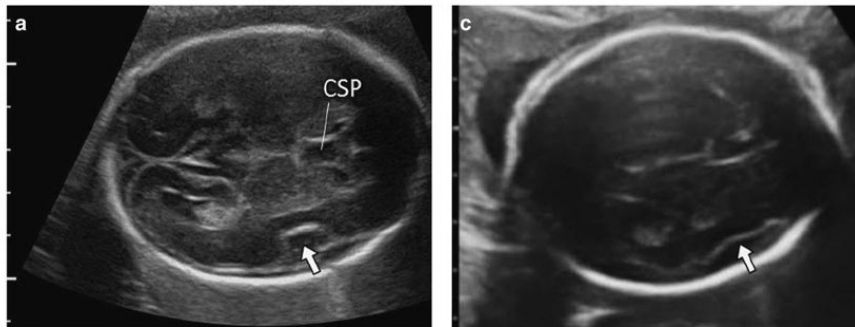
**Nuclear/other**

- AP4E1
- AP4M1
- CCND2
- CHD7
- CRADD
- DDX3X
- HSD17B4
- MAN2C1
- MED12
- NFIA
- QRICH1
- TRRAP

PMG aislada/no aislada es suficiente para indicar WES. Los paneles genéticos de MDC no son suficientes, ya que excluyen una gran proporción de genes causales, como los de canalopatías.

# Polimicrogiria

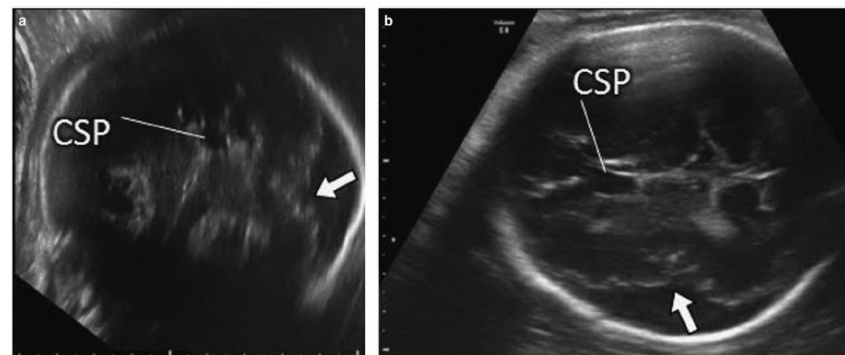
## Hallazgos ecográficos



Normal (23 s)

PMG (23 s)

Operculización anormal



Síndrome 22q11.2 – 32 s

Diagnóstico difícil y hay sobreposición con otras MDC. Habitualmente en la gestación avanzada.

- Exceso de microgiros
- Superficie cortical irregular con pequeños “bultos”
- Surcos no esperados para la EG
- Otras anomalías de SNC (VMG)
- Distribución variada: **perisilviano 60-70%** (especialmente porción posterior)
- Focal/multifocal/difusa
- Unilateral/bilateral
- Simétrica/asimétrica

☐ **Más común: perisilviana bilateral.**

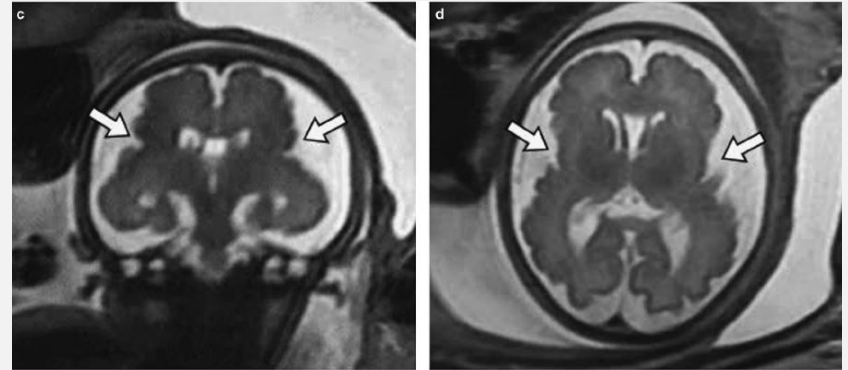
# Polimicrogiria

## Resonancia fetal

Entrega información adicional, especialmente en PMG focal.

- Giración excesiva con aspecto de engrosamiento cortical por el sobreplegamiento.
- Patrón de sulcación aberrante y asimétrico.
- Surcos poco profundos e irregularidad en la interfase sustancia gris-blanca.
- VMG

Se puede encontrar superposición con otras MDC.

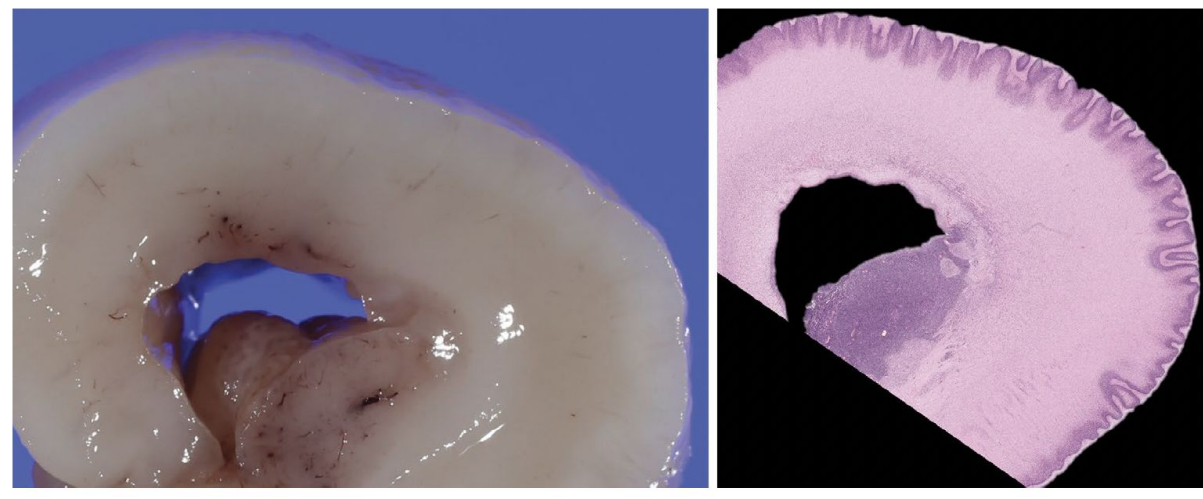


# Polimicrogiria



## Hallazgo histológico

En ocasiones no se logra diagnosticar por neuroimagen, ni en evaluación macroscópica.



# Polimicrogiria



## Espectro clínico postnatal y pronóstico

### **Afección Leve Topografía Unilateral**

- Epilepsia focal (en ocasiones manejable farmacológicamente).
- Déficit motor unilateral / Hemiparesia leve.
- Desarrollo cognitivo potencialmente preservado o levemente afectado.

### **Afección Severa Bilateral y Difusa**

- Microcefalia severa ( $\leq -3$  Desviaciones Estándar indica el peor pronóstico).
- Epilepsia refractaria al tratamiento con aparición precoz.
- Espasticidad severa y disfunción motora grave.
- Parálisis pseudobulbar: severas dificultades crónicas de succión, deglución y función respiratoria.
- Discapacidad intelectual profunda.



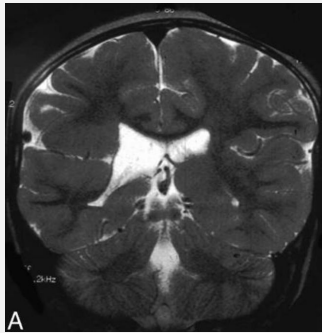


# Esquizecefalia

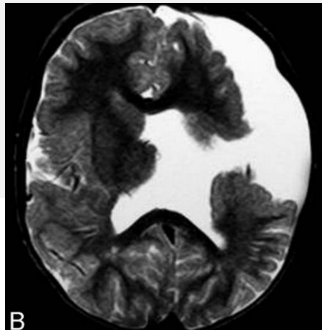
# Esquizencefalia

## Definición

Hendidura cerebral delimitada por sustancia gris anormal (con PMG y/o heterotopias), que conecta el espacio subaracnoideo con el ventrículo lateral.



**Labio cerrado o tipo I:** paredes del defecto en contacto, columna de sustancia gris atravesando la sustancia blanca entre la corteza y el ventrículo, sin comunicación visual entre el espacio subaracnoideo y el ventrículo.



**Labio abierto o tipo II (73% en vida fetal):** comunicación amplia entre ventrículos laterales y espacio subaracnoideo. La sustancia gris que reviste los labios está separada.

# Esquizencefalia

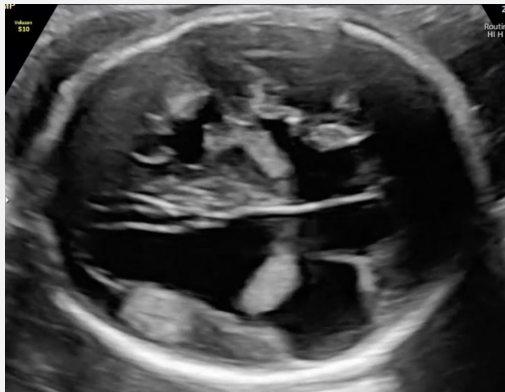


## Epidemiología

- Incidencia: 1,5 por 100.000 nacimientos.
- 2/3 aislada, 1/3 con anomalías asociadas.
- Esporádica.
- Habitualmente en conjunto con PMG, conformando el complejo Esquizencefalia-Polimicrogiria. Algunos lo consideran como una variante severa de la PMG adquirida.
- Corresponde al 5% de malformaciones del desarrollo cortical en población pediátrica.
- Diagnóstico prenatal 73% abiertos; postnatal 24-85%, debido a la dificultad de diagnosticar defecto de labio cerrado prenatal y a que algunas evolucionan de abierto a cerrado o reducen su tamaño (47-75%).

# Esquizencefalia

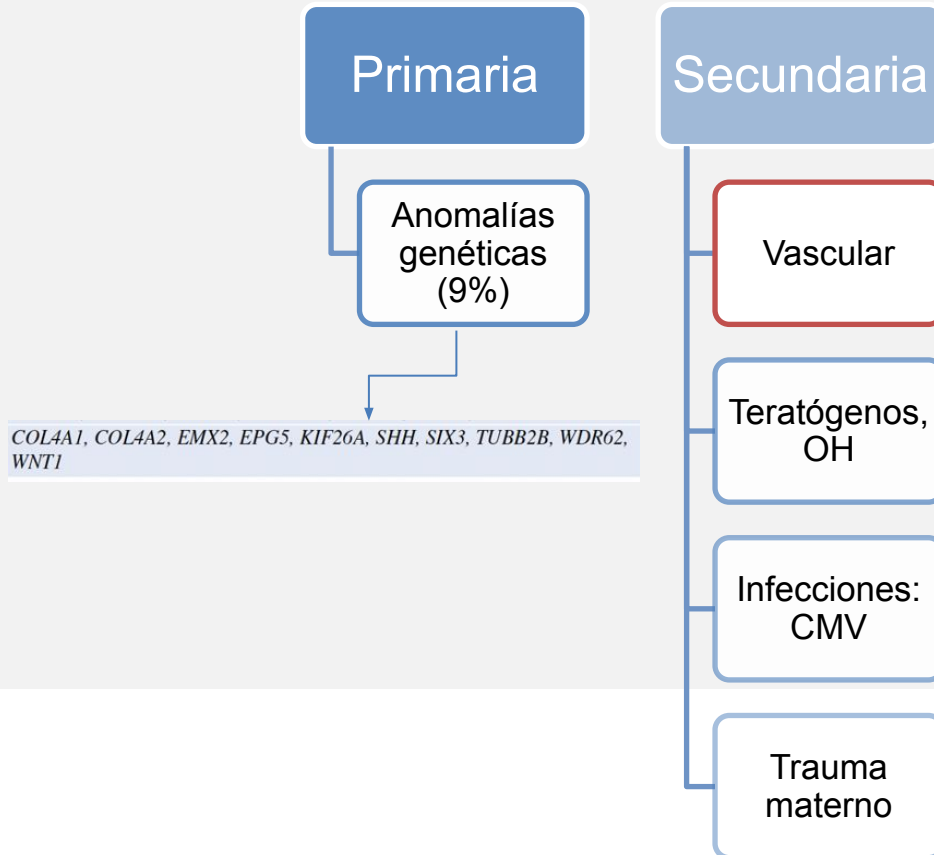
## Patogenia



Resulta de una **detención temprana de crecimiento de porciones de la pared hemisférica**, con crecimiento cuantitativamente normal e incluso sobrecrecimiento del tejido preservado, que ocurre antes o muy pronto después del inicio de la migración y que afecta con mayor frecuencia a la matriz germinal, con un origen isquémico o hemorrágico.

# Esquizencefalia

## Etiología



## Factores de riesgo:

- Edad materna joven
- Mal control prenatal
- Abuso OH
- Trombofilia materna
- Vasculopatía trombótica fetal

# Esquizencefalia

## Hallazgos ecográficos

El diagnóstico depende de la extensión del defecto y malformaciones asociadas. Las de labio cerrado habitualmente no se diagnostican en vida prenatal.

Diagnóstico > 28 semanas

Predilección por la zona perisilviana.

Defecto cubierto por tejido cortical (diagnóstico diferencial porencetalia).



# Esquizencefalia

## Hallazgos ecográficos

Hallazgo Ecográfico	Frecuencia
<b>Ventriculomegalia</b>	<b>57,1%</b> (12/21)
<b>Ausencia CSP* o anomalías CC</b>	<b>23,8%</b> (5/21)
<b>Anomalías extracraneales</b> (multisistémicas, de extremidades, gastrosquisis o micrognatia)	<b>23,8%</b> (5/21)
<b>Quistes intracraneales</b>	<b>19%</b> (4/21)
<b>Sospecha directa de esquizencefalia</b>	<b>14,3%</b> (3/21)
<b>Ultrasonido normal</b>	<b>4,8%</b> (1/21)



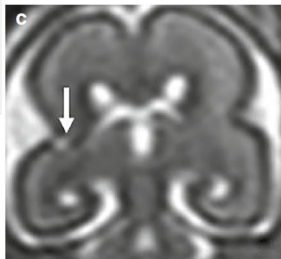
\*Puede ser parte del espectro de DSO.

# Esquizencefalia

## Resonancia fetal



Labio abierto



Labio cerrado

- Indicada ante sospecha de sulcación anormal. Confirma diagnóstico y detecta anomalías asociadas.
- Lesiones pequeñas pueden pasar desapercibidas.
- Tipo labio cerrado es difícil diagnosticar in útero, por la dificultad en distinguir la sustancia gris bordeando el defecto (hipointensidad lineal en T2 con “agujeros” en el margen ventricular).
- Sustancia gris que reviste los labios tiene apariencia irregular (PMG), corteza levemente engrosada.
- Habitualmente bilateral, asimétrica.
- Evaluar hemisferio contralateral buscando defectos más leves o PMG.

# Esquizencefalia

## Resonancia fetal

Findings		Findings	
Closed schizencephaly	5/22 (22.7)	ICH	11/22 (50)
Open schizencephaly	16/22 (72.7)	IPH	9/22 (40.9)
Both open and closed schizencephaly	1/22 (4.5)	Intraventricular hemorrhage	5/21 (23.8) <sup>e</sup>
Multiple schizencephaly	8/22 (36.4)	Abnormal CC	10/20 (50) <sup>d</sup>
Bilateral schizencephaly	7/22 (31.8)	Absent CC	4/10 (40)
Overlying membrane <sup>a</sup>	16/34 (47.1)	Hypogenetic or thin CC	6/10 (60)
Median size of open defect (IQR) (mm)	6 (3–19.5)	Abnormal SP leaflets	7/20 (35) <sup>d</sup>
Lobes involved per patient <sup>b</sup>		Completely absent	4/7 (57.1)
Frontal	13/22 (59.1)	Partially absent	3/7 (42.8)
Parietal	10/22 (45.4)	Other CM	13/22 (59.0)
Temporal	9/22 (40.9)	Polymicrogyria	9/22 (40.9) <sup>c</sup>
Occipital	11/22 (50)	PVNH	9/22 (40.9)
>1 lobe involved	11/22 (50)	Abnormal deep gray nuclei	8/21 (38.1) <sup>e</sup>
Lobes involved per defect <sup>b,a</sup>		Hemorrhage	6/8 (75)
Frontal	16/34 (47.1)	Small size	4/8 (50)
Parietal	10/34 (29.4)	Abnormal brainstem	7/22 (31.8)
Temporal	11/34 (32.3)	Hypoplastic	4/7 (57.1)
Occipital	11/34 (32.3)	Dysplastic	1/7 (14.3)
>1 lobes involved	7/34 (20.6)	Hemorrhage	1/7 (14.3)
Vascular territory <sup>b</sup>		Displaced (by cyst or schizencephaly membrane)	2/7 (28.6)
MCA	23/34 (67.6)	Abnormal cerebellum/vermis	10/22 (45.5)
PCA	9/34 (26.5)	Hypoplastic	8/10 (80)
MCA-ACA watershed	2/34 (5.9)	Hemorrhage	2/10 (20)
Ventriculomegaly	17/22 (77.2)	Displaced (by cyst or schizencephaly membrane)	2/10 (20)
Unilateral	9/17 (52.9)		
Mild	8/17 (47.1)		
Moderate	5/17 (29.4)		
Severe	4/17 (23.5)		

En la mayoría ocurre en la zona del defecto

Todos los fetos con anomalías adicionales

# Esquizencefalia

## Espectro clínico postnatal y pronóstico

**Retraso del desarrollo psicomotor: 55-80%**

**Parálisis cerebral: 80-85%**

**Epilepsia: 34-74%**

### LATERALIDAD

**Unilateral:** epilepsia resistente al tratamiento.

**Bilateral (40% de los casos):** secuelas graves, con retrasos mentales y motores. Sin embargo, la epilepsia es poco frecuente.

### MORFOLOGÍA

**Labio cerrado:** hemiparesias o retrasos motores.

**Labio abierto:** hidrocefalia y convulsiones.

### FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

**Gran tamaño y bilaterales:** peor outcome motor, de lenguaje e intelectual.

**Compromiso frontal:** outcome motor peor.

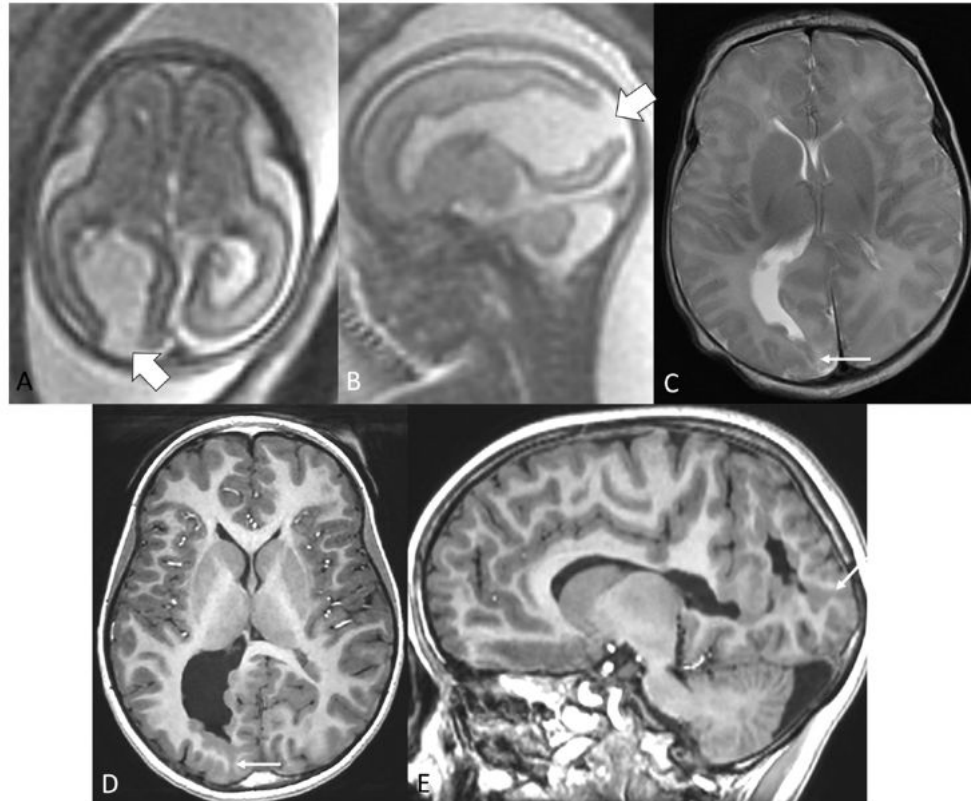
**Microcefalia, ACC y bilateralidad:** mayor asociación con alteraciones cognitivas.

### Espectro de Outcome

Mejor outcome: unilateral de labio cerrado.  
Peor outcome: bilateral de labio abierto.

# Esquizencefalia

## Espectro clínico postnatal y pronóstico



**FIG 3.** A 21-week fetus with right occipital open-lip schizencephaly (block arrow, A and B), which involuted to closed-lip schizencephaly (arrow, C) on postnatal MRI at 2 days of life and is also seen at 8 years of life (arrow, D and E).



# Displasia Cortical Focal

# Displasia Cortical Focal



## Generalidades

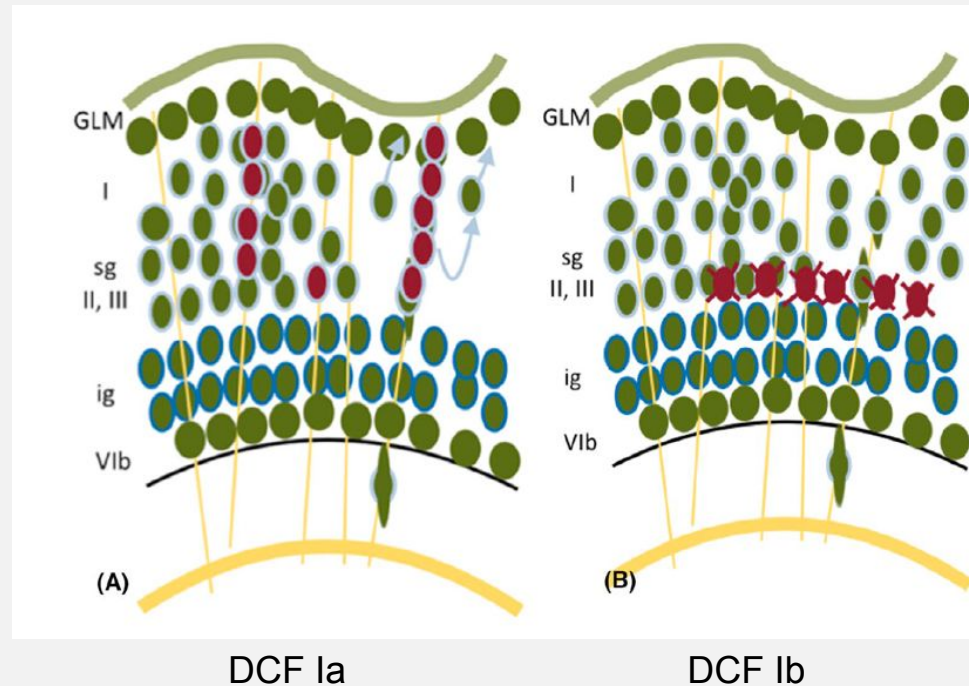
Espectro de malformaciones focales del desarrollo que se caracterizan por una alteración de la citoarquitectura de la corteza cerebral.

### Causas descritas:

- Hipóxico isquémica
- Hipoglicemia
- Genética: variantes genéticas de vía mTOR
- ¿Asociación con VPH 16?

# Displasia Cortical Focal

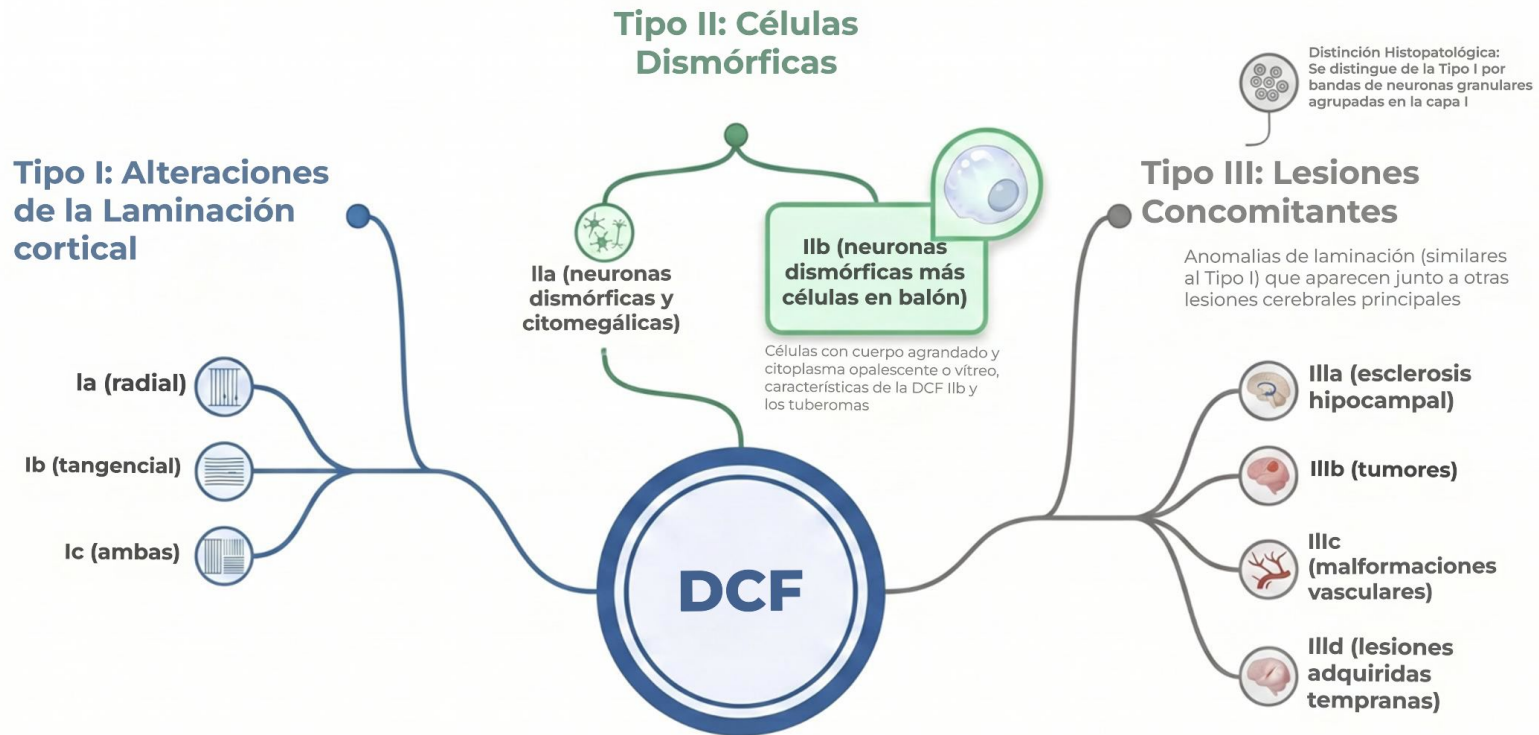
## Origen



No está claro cuándo comienza el crecimiento excesivo cerebral focal, pero se cree que iniciaría en el desarrollo muy temprano.

# Displasia Cortical Focal

## Clasificación Liga internacional Contra la Epilepsia (ILAE) 2011

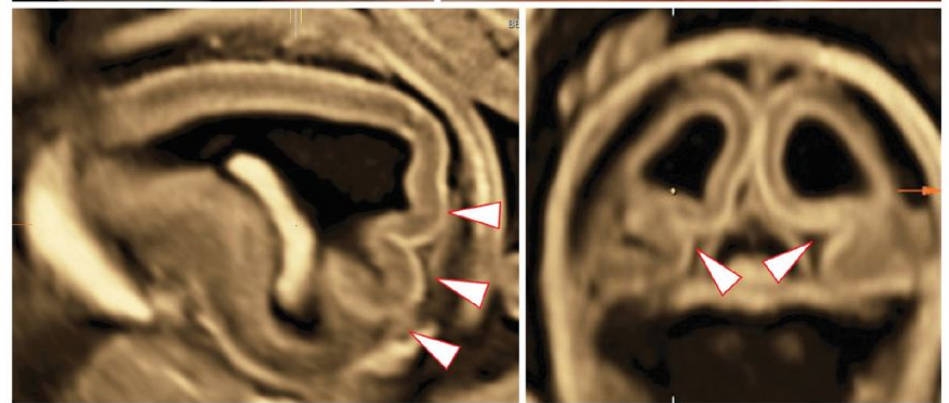


# Displasia Cortical Focal

## Características imagenológicas

Detección principalmente postnatal

- Cambios en el patrón cortical
- Giros anormales
- Engrosamiento cortical
- Pérdida de diferenciación de sustancia gris-blanca (causado por heterotopias)



40% de DCF tipo I y 10% tipo II pueden tener RM normal.

El diagnóstico puede requerir técnicas avanzadas como electrodos subdurales o imágenes más especializadas.

# Displasia Cortical Focal



## Clínica postnatal y pronóstico

DCF tipo I peor pronóstico.

- **Epilepsia, generalmente intratable, con inicio típico en primera infancia.**
- Retraso en el desarrollo
- Problemas conductuales
- TEA
- Déficits neurológicos focales

La resección total del tejido epileptogénico es actualmente la opción curativa para epilepsias refractarias, vital para preservar la función cognitiva en el cerebro pediátrico en desarrollo. Sin embargo, los resultados quirúrgicos varían profundamente dependiendo del subtipo histopatológico de DCF.

**CERPO**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente**  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Malformaciones del desarrollo cortical post migracionales

Dra. Paula Zuazagoitia R.

Abril 2026