



# Neuroimagem nas malformações do desenvolvimento cortical

Dra. Vanessa C. Mendes Coelho

Dr. Fernando Cendes

Material de Distribuição Exclusiva à Classe Médica.

Cortesia

**Torval**  <sup>®</sup>  
valproato de sódio  
ácido valpróico

# Neuroimagem nas malformações do desenvolvimento cortical

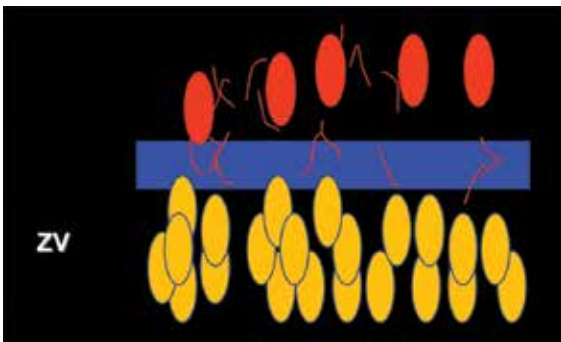
**Dra. Vanessa C. Mendes Coelho**

**Dr. Fernando Cendes**

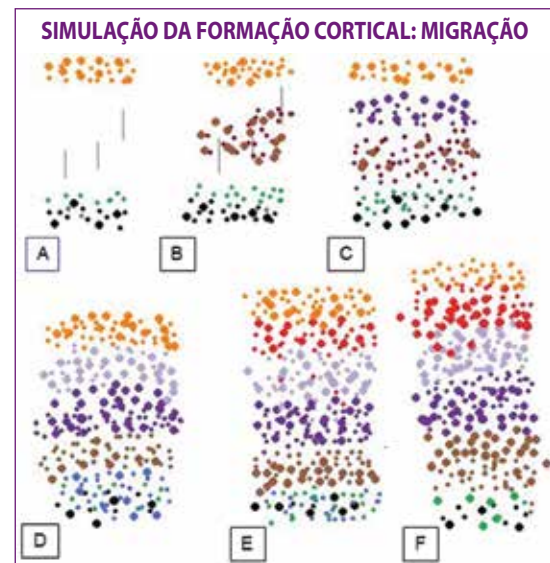
Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp), Campinas, SP

O desenvolvimento cerebral ocorre de maneira coordenada, com uma série de transformações morfológicas durante o desenvolvimento embrionário. Todo esse processo se inicia com a formação de uma placa de células ectodérmicas que se prolifera e se dobra gradativamente, formando um tubo cilíndrico, conhecido como tubo neural. Este apresenta em sua extremidade vesículas encefálicas primitivas, que posteriormente, após uma série de transformações, formarão o sistema nervoso central.

A formação do córtex cerebral, por sua vez, se inicia com a produção de precursores neuronais e glias na zona germinativa, localizada adjacente aos ventrículos laterais e terceiro ventrículo, que se proliferam (Figura 1) e migram (Figura 2) periféricamente, levando os neurônios ao seu local definitivo, guiados por fibras radiais glias, cujos prolongamentos se estendem da superfície ventricular à superfície pial. Ao chegar a seu destino final, ocorre inibição do movimento celular e inicia-se o processo de organização celular, permitindo que os neurônios adquiram características morfológicas, funcionais e químicas propriamente ditas.

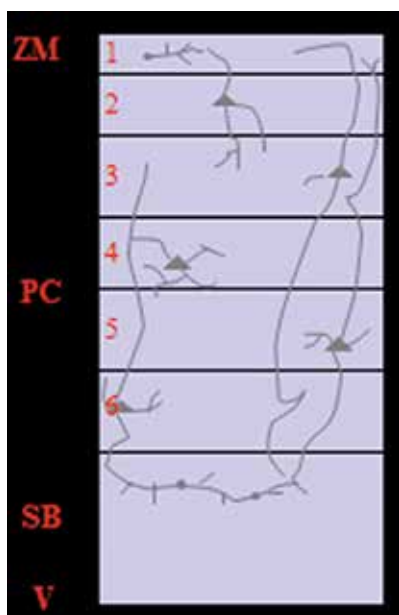


**Figura 1.** Proliferação e diferenciação celular. Precursores proliferam na zona ventricular (ZV) entre 4/5 semanas até 17/18 semanas de gestação.

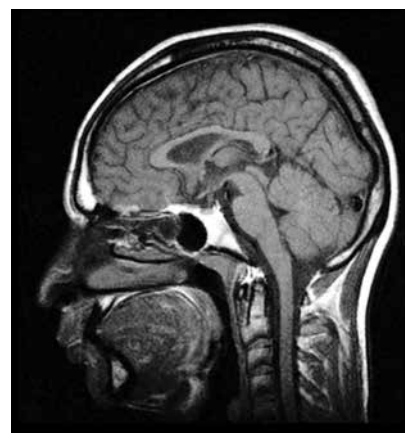


**Figura 2.** Células radiais glias (pretas) e células em modo proliferativo (verdes). Quando os primeiros neurônios são formados (marroms), realizam sua migração por meio do processo radial glial (traços) até alcançarem as primeiras células de L1 (alaranjadas). Quando a camada L5 (roxa) é formada, ocorre a migração por meio da camada L6 (marrom) até alcançar as células da camada L1. Dessa forma, o processo continua com as camadas L4 (lilás) e L3/L2 (vermelhas).

Dessa forma, o desenvolvimento normal do córtex cerebral ocorre de modo perfeitamente cronometrado, seguindo etapas bem-definidas de proliferação celular, migração e organização (Figura 3), que possibilita a construção de uma estrutura cortical hexalaminar funcional. Processos patológicos, por fatores genéticos ou ambientais, que interrompam os passos normais do desenvolvimento cortical culminam em alterações que variam desde a laminação cortical sutil com neurônios mal posicionados até a laminação cortical grosseiramente desorganizada



**Figura 3.** Esquema ilustrando o padrão de organização cortical com 6 camadas e principais tipos de neurônios e suas conexões intracorticais no cérebro adulto normal. V = ventrículo; SB = substância branca; PC = *pars celularis*, ZM = zona molecular do córtex cerebral.



**Figura 4.** Microcefalia. Paciente de 26 anos apresentando atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hiperatividade e epilepsia. RM sagital ponderada em T1 demonstrando desproporção craniofacial.

ou até mesmo ausente, gerando crises epiléticas bem como déficits neurológicos de espectro variável.

As malformações do desenvolvimento cortical (MDC) podem ser agrupadas de acordo com Barkovich em três grupos: (1) malformações secundárias à proliferação neuronal e glial anormal ou apoptose; (2) malformações secundárias à migração neuronal anormal; (3) malformações secundárias ao desenvolvimento pós-migracional anormal.

### Distúrbios da proliferação neuronal

Podem estar relacionados com proliferação reduzida ou apoptose acelerada (microcefalia), proliferação aumentada ou apoptose reduzida (megalencefalias) e proliferação anormal (disgenesias e displasias focais).

#### Microcefalia

A microcefalia (Figura 4) exibe heterogeneidade etiológica com inúmeras causas, incluindo fatores genéticos e ambientais. É definida quando a circunferência occipitofrontal é menor que dois desvios-padrão. Pode estar associada com padrão de giros simplificados e sulcação superficial, e o córtex pode ser normal ou ter espessura aumentada (microlisencefalia). Retardo mental e epilepsia estão frequentemente associados à microcefalia.

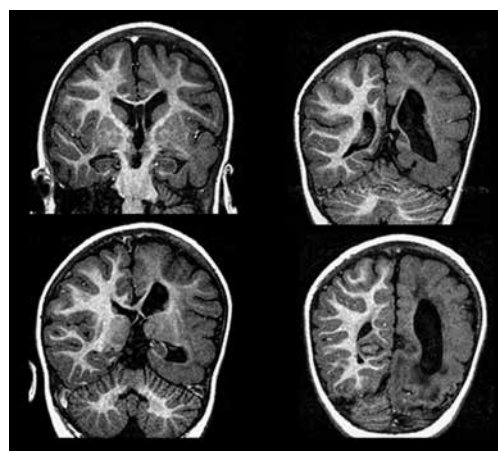
Durante a avaliação por métodos de imagem, é importante reconhecer a relação craniofacial habitual para cada faixa etária, bem como a relação entre o rombencéfalo e o prosencéfalo, permitindo o correto diagnóstico.

#### Hemimegalencefalia

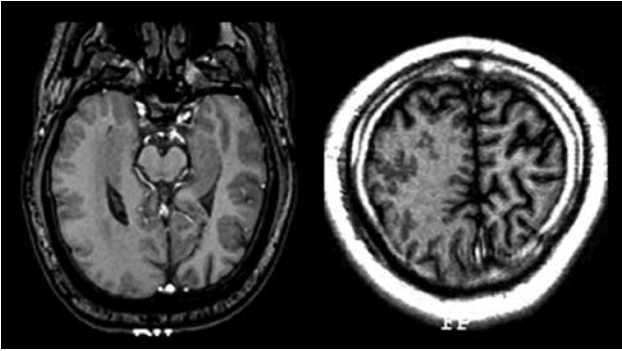
É uma rara desordem da formação cortical, caracterizada por crescimento hamartomatoso de parte ou de

tudo o hemisfério cerebral. Clinicamente, manifesta-se por espasmos infantis generalizados, bem como retardo do desenvolvimento e hemiparesia. Pode se apresentar de três formas principais: isolada, síndrome ou envolvendo todo o hemisfério cerebral, inclusive o tronco cerebral e o cerebelo.

As características nos métodos de imagem (Figura 5) sugerem o diagnóstico: ventrículo lateral afetado aumentado; giros alargados; deslocamento contralateral da foíce posterior; calcificações da substância branca e pode estar associado com anomalia do desenvolvimento venoso. O córtex do segmento envolvido pode ser normal ou demonstrar sinais de polimicrogiria (Figura 6), lisencefalia, agiria, paquigiria ou, ainda, heterotopia da substância cinzenta.



**Figura 5.** Hemimegalencefalia. Paciente de 2 anos apresentando crises epiléticas desde o nascimento. RM com cortes coronais, ponderada em T1, demonstrando hemisfério cerebral esquerdo com dimensões aumentadas, com alargamento dos giros e do ventrículo lateral ipsilateral.



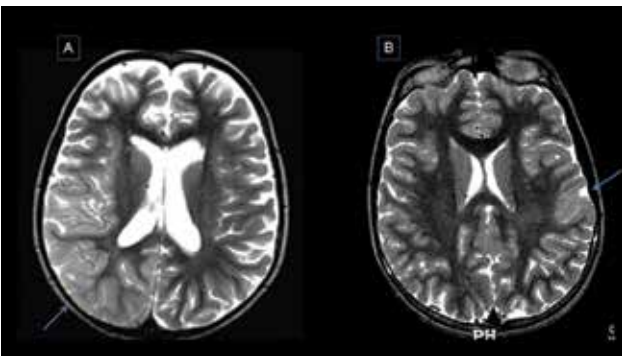
**Figura 6.** Hemimegalencefalia. RM com cortes axiais, ponderada em T1, demonstrando padrão polimicrogírico do córtex direito.

### Displasia cortical focal (DCF)

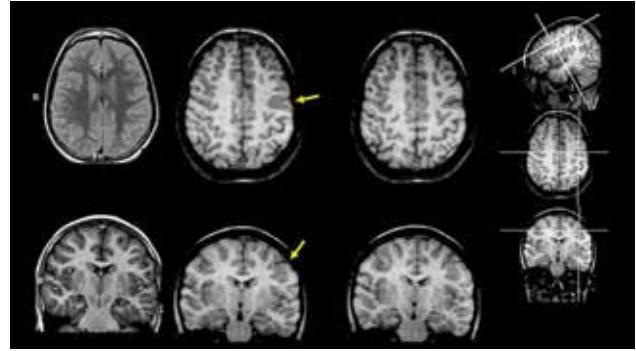
As DCFs são as malformações do desenvolvimento que mais comumente causam epilepsia refratária. São predominantemente intracorticais, podendo ser focais ou extensas (Figura 7), e são classificadas basicamente em três tipos principais, com base na histopatologia: o tipo 1, que está relacionado com anormalidades citoarquiteturais sem neurônios dismórficos ou células em balão; o tipo 2, que demonstra anormalidades citoarquiteturais com neurônios dismórficos ou células em balão; e o tipo 3, quando está associada a outras patologias.

O advento de técnicas avançadas de neuroimagem, especialmente a ressonância magnética (RM) com imagens com alta resolução (Figura 8), melhorou significativamente a detecção de DCF, porém cabe ressaltar que, apesar do achado confirmatório na histopatologia, muitas vezes a RM não demonstra com precisão alguns tipos de DCF, e nesses casos técnicas funcionais podem ser úteis.

A DCF tipo I pode ser detectada no exame por RM se a região acometida apresentar redução volumétrica



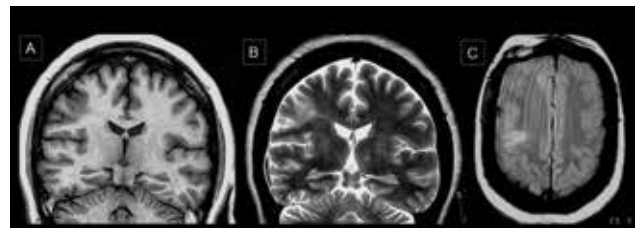
**Figura 7.** DCF. RM com cortes axiais, ponderada em T2 à direita (A), demonstrando extensa anormalidade cortical temporoparietal direita e à esquerda (B), alteração focal no lobo temporal esquerdo, caracterizada por espessamento cortical e leve perda da diferenciação corticossubcortical.



**Figura 8.** DCF. Menina com 7 anos apresentando crises parciais complexas na mão direita. RM de alta resolução demonstrando área com córtex espessado no lobo frontal esquerdo.

ou perda da diferenciação corticomedular, achados esses muitas vezes sutis, fazendo com que até um terço dos exames seja negativo.

A DCF tipo IIA, caracterizada por alteração da arquitetura cortical com neurônios dismórficos, mas sem células em balão, demonstra discretas alterações na intensidade de sinal ao exame por RM, e as bordas da substância branca subcortical muitas vezes se apresentam levemente borradas (*blurred*), com espessamento cortical associado, podendo ser subdiagnosticadas quando comparadas com a DCF tipo IIB, em que as células em balão estão presentes e as alterações nos exames de imagem são mais evidentes, caracterizadas por hiperintensidade nas sequências ponderadas em T2 em forma de funil com o ápice voltado para o ventrículo lateral. Esse achado é também chamado de *transmantle sign* (Figura 9) e é encontrado em cerca de 90% dos casos. Na sequência ponderada em T1, tais alterações são visíveis apenas se houver espessamento cortical significativo.



**Figura 9.** DCF. RM com cortes coronais e sequências ponderadas em T1 (A) e T2 (B) e axial (C) FLAIR demonstrando sinais de espessamento cortical, borramento da substância branca subcortical, com aumento da intensidade de sinal em T2 e FLAIR (“*transmantle sign*”).

### Distúrbio da migração neuronal

Este grupo pode ser dividido em quatro subcategorias: (1) malformações com anormalidades do neuroepêndima (heterotopia periventricular); (2) anormali-

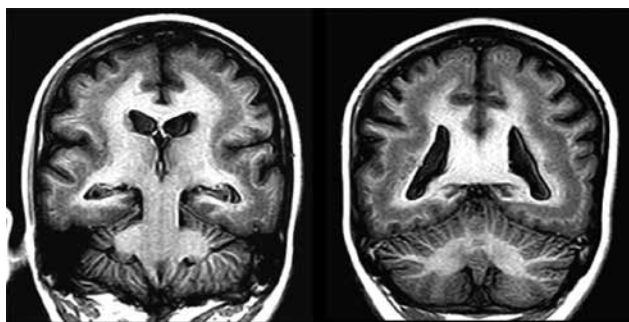
dades generalizadas da migração transmantle (lissencefalia); (3) anormalidades focais da migração transmantle (heterotopia subcortical); (4) anormalidades com migração terminal anormal.

### Heterotopias

Heterotopia é a localização anormal da substância cinzenta relacionada ao distúrbio de migração dos neurônios da matriz germinativa na parede do ventrículo lateral ao córtex. Pode ser nodular subcortical, subcortical em banda (córtex duplo) (Figura 10) e nodular subependimária (Figura 11). Tipicamente se apresenta isointensa em relação à substância cinzenta, visibilizada em todas as sequências, e raramente se associa com calcificações.

As heterotopias nodulares são localizadas tipicamente junto à parede do ventrículo lateral, muitas vezes havendo insinuação para o interior da cavidade ventricular, geralmente com localização na topografia dos cornos ventriculares.

As heterotopias subcortical podem ser encontradas em qualquer localização e em diferentes tamanhos, e as heterotopias laminares ou “em banda” se localizam adjacentes ao córtex; imagens com alta resolução podem ser necessárias para casos sutis.



**Figura 10.** RM com cortes coronais e sequências ponderadas em T1 demonstrando heterotopia em “bandas” com aspecto de “duplo córtex”.



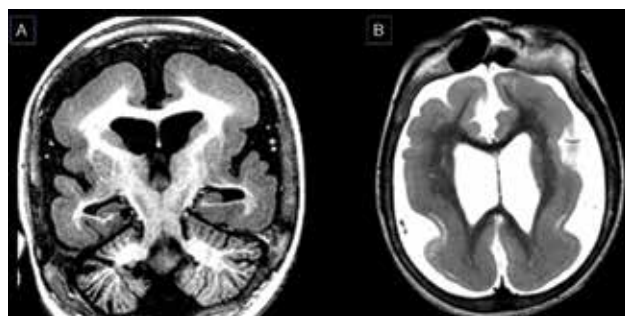
**Figura 11.** RM com cortes coronais e sequências ponderadas em T1 (A,B) e T2 (C) demonstrando heterotopia nodular subependimária.

### Lissencefalia

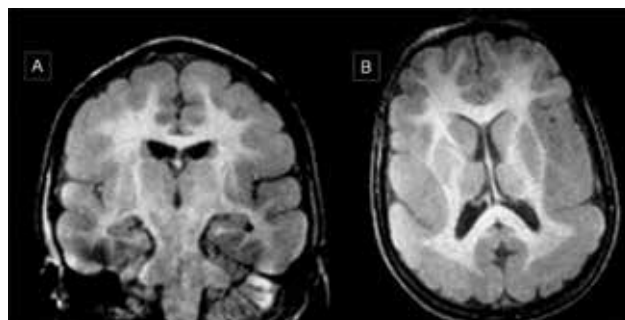
Lissencefalia significa cérebro liso, sem convoluções ou convoluções amplas e rasas, configurando a paqui-

gria (Figura 12). A lissencefalia foi dividida em dois grupos: tipo I, conhecida como clássica; e tipo II, também chamada de *cobblestone*.

A displasia tipo I está inserida no grupo de distúrbio de migração neuronal, tendo uma causa genética com pelo menos seis genes envolvidos, mas também pode estar relacionada com infecções intrauterinas, principalmente quando calcificações subcortical e periventriculares estão presentes. A RM demonstra superfície cerebral lisa com áreas de agiria e paquigiria. O córtex é espesso, havendo comumente outras malformações associadas como má rotação hipocampal, alargamento das porções posteriores dos ventrículos laterais, hipoplasia cerebelar, entre outras (Figura 13).



**Figura 12.** RM com corte coronal (A) e axial (B) demonstrando lissencefalia, caracterizada por córtex cerebral liso e espesso. Paciente com 5 anos de idade apresentando atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e epilepsia desde os 5 meses.



**Figura 13.** RM com corte coronal (A) e axial (B) demonstrando lissencefalia/paquigiria caracterizadas por córtex cerebral espesso e com convoluções amplas e rasas.

### Distúrbio secundário ao desenvolvimento pós-migracional anormal (distúrbio da organização cortical)

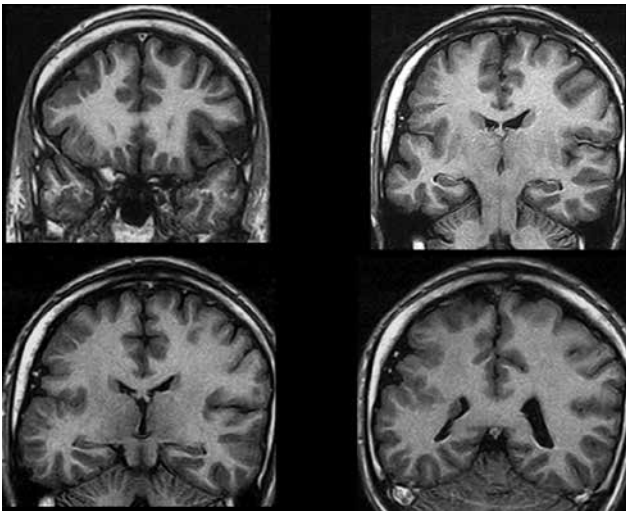
#### Polimicrogria

É uma malformação do desenvolvimento cortical bastante frequente, estando relacionada a alterações do processo tardio de migração neuronal, em que os

neurônios alcançam o córtex durante o desenvolvimento, mas se distribuem de maneira errônea, resultando em giros pequenos.

As causas são variadas, incluindo doenças genéticas ou metabólicas, bem como infecções intrauterinas, e quando simétricas, sugerem etiologia genética. Além disso, a polimicrogiria frequentemente se associa com outras malformações, como agenesia do corpo caloso, hipoplasia cerebelar, heterotopia nodular periventricular (Figura 14), entre outras. A esquizencefalia geralmente está associada com polimicrogiria (Figuras 15 e 16).

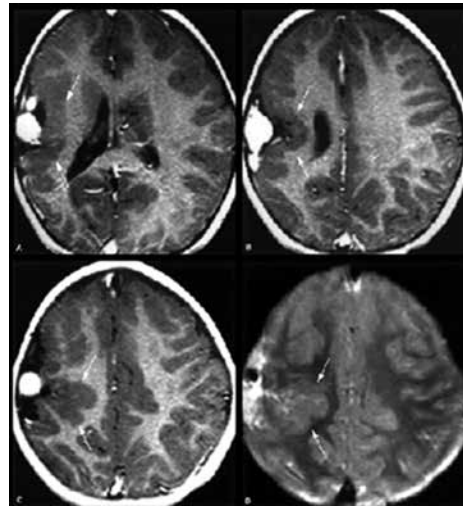
Nos métodos por imagem, a polimicrogiria (Figura 17) pode se apresentar como focal, multifocal ou difusa, podendo ser unilateral ou bilateral, simétrica ou assimétrica. O local mais comum são as porções posteriores das fissuras silvianas, podendo haver extensão ou não para os lobos frontal e occipital. A superfície cortical demonstra inúmeros pequenos giros ou, ainda, se apresenta de forma lisa, devido à fusão da camada molecular acima dos microsulcos. Além disso, o espaço subaracnóideo adjacente se apresenta alargado com proeminentes *flow voids*, que representam drenagem venosa anômala, bastante frequente. Não há alterações significativas na intensidade de sinal do córtex acometido.



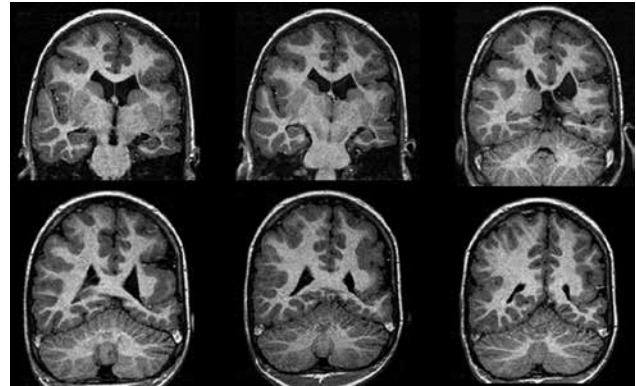
**Figura 14.** RM com corte coronal e sequências ponderadas em T1 demonstrando polimicrogiria, caracterizada por microgiros com sulcos rasos na topografia da fissura silviana direita e heterotopia nodular periventricular (seta).

### Esquizencefalia

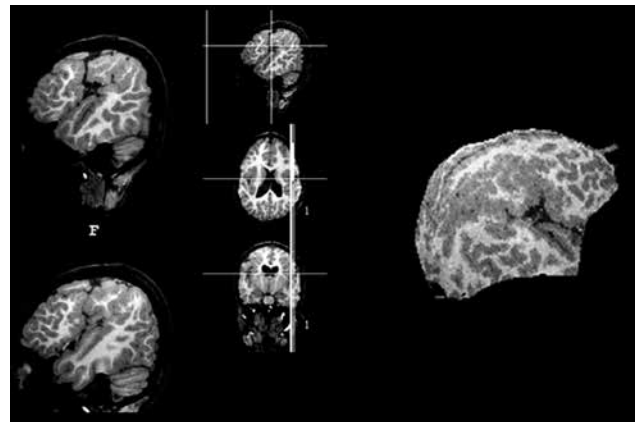
A esquizencefalia é uma malformação cortical rara, caracterizada por uma fenda delineada por substância cinzenta, que conecta a superfície cortical ao lúmen do



**Figura 15.** RM com cortes axiais nas sequências ponderadas em T1 e FLAIR demonstrando presença de polimicrogiria e esquizencefalia à direita.

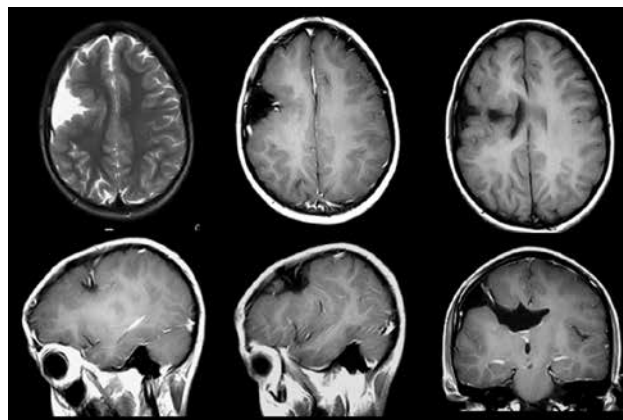


**Figura 16.** RM com cortes coronais nas sequências ponderadas em T1 demonstrando presença de polimicrogiria e esquizencefalia à esquerda.



**Figura 17.** RM com reformatação sagital oblíqua na sequência ponderada em T1 demonstrando polimicrogiria na fissura silviana esquerda.

ventrículo lateral (Figura 18). O tecido cortical usualmente é polimicrogírico, podendo ser de lábio aberto, quando as bordas são separadas, ou de lábio fechado, quando as bordas são justapostas. Frequentemente está associada com outras malformações como heterotopia e displasia septo-óptica.



**Figura 18.** RM com cortes axiais, sagitais e coronal demonstrando a presença de esquizencefalia na região frontotemporal direita, caracterizada pela presença de fenda delineada por substância cinzenta, que se estende desde o córtex até o ventrículo lateral ipsilateral.

## Referências

1. Zubler F, Hauri A, Pfister S, Bauer R, Anderson JC, Whatley AM, et al. Simulating cortical development as a self constructing process: a novel multi-scale approach combining molecular and physical aspects. *PLoS Comput Biol.* 2013;9(8):e1003173.
2. Cendes F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. *Continuum\_(Minneap Minn).* 2013;19(3 Epilepsy):623-42.
3. Andrade CS, Leite CC. Malformations of cortical development: current concepts and advanced neuroimaging review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(1):130-8.
4. Rubenstein JLR. Development of the cerebral cortex: implications for neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52(4):339-55.
5. Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia – review. *Pol J Radiol.* 2012;77(2):35-43.
6. Lim CC, Yin H, Loh NK, Chua VG, Hui F, Barkovich AJ. Malformations of cortical development: high-resolution MR and diffusion tensor imaging of fiber tracts at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(1):61-4.
7. Pang T, Atefy R, Sheen V. Malformations of cortical development. *Neurologist.* 2008;14(3):181-91.
8. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(1):47-62.
9. Colombo N, Tassi L, Galli C, Citterio A, Lo Russo G, Scialfa G, et al. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(4):724-33.
10. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain.* 2012;135(Pt 5):1348-69.
11. Blümcke I, Vinters HV, Armstrong D, Aronica E, Thom M, Spreafico R. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord.* 2009;11(3):181-93.

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es) e produtor(es).  
Produzida por Leitura Médica, sob encomenda da Torrent, em maio de 2014.