



Malformación del desarrollo cortical hemisférico

Hemispheric cortical development malformation

Ernesto Ramírez Navarrete,*,† Jorge Alderete Berzabá,§ José Ángel Romero Figueroa‡,||

Citar como: Ramírez NE, Alderete BJ, Romero FJÁ. Malformación del desarrollo cortical hemisférico. An Med (Mex). 2020; 65 (3): 239-245. <https://dx.doi.org/10.35366/95682>

RESUMEN

Las malformaciones del desarrollo cortical se asocian frecuentemente con epilepsias farmacorresistentes. El objetivo del presente trabajo fue analizar la teoría del «doble golpe», esto es, «primero y segundo golpe», en relación con la epilepsia y las malformaciones del desarrollo cortical. Reportamos el caso de un adulto joven, con seguimiento de 15 años, portador de una malformación compleja del desarrollo cortical hemisférica. La epilepsia de este adulto joven se ha manifestado clínicamente como una epilepsia con libertad de crisis en monoterapia. Las malformaciones del desarrollo cortical son una lesión proepiléptica. Un segundo golpe de naturaleza adquirida o genética puede inclinar la evolución a una epilepsia, frecuentemente, a una epilepsia farmacorresistente.

Palabras clave: Malformaciones del desarrollo cortical, epilepsia farmacorresistente, segundo golpe.

Nivel de evidencia: IV

ABSTRACT

Developmental cortical malformations are frequently related to drug-resistant epilepsies. The objective is we discuss the epileptic hypothesis of the «second hit», in relation to epilepsy and developmental cortical malformations. We report the case of a young adult, with a 15-year follow-up, with a hemispheric and complex cortical malformation. Clinically he is seizures free, in monotherapy. The developmental cortical malformations are proepileptic lesions, a second hit can trigger an epileptic clinical expression with drug-resistant evolution.

Keywords: *Developmental cortical malformation, pharmacoresistant epilepsy, second hit.*

Level of evidence: IV

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son un espectro de alteraciones del desarrollo cortical, caracterizadas por la disrupción citoarquitectónica de la corteza cerebral. Se relacionan con la epi-

lepsia farmacorresistente (EFR). El espectro estructural oscila desde pequeñas lesiones en el fondo de un surco, hasta malformaciones hemisféricas como la hemimegalencefalia.¹

La presentación clínica más frecuente de las MDC es la epilepsia (EFR).² Generalmente los pa-

* Jefatura de Neurología Pediátrica, Centro Neurológico.

† Clínica de Epilepsia. Centro Neurológico.

§ Neurología Pediátrica. Residente de Neurofisiología.

|| Neurorradiología.

Centro Médico ABC. México.

Recibido para publicación: 30/06/2020.

Aceptado: 03/08/2020.

Correspondencia: Ernesto Ramírez Navarrete

Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, consultorio 1-A,

Col. Tlaxala, 05300, Cuajimalpa de Morelos, CDMX. Teléfono: 55 16647201

E-mail: solus13@prodigy.net.mx

Abreviaturas:

MDC = Malformaciones del desarrollo cortical.

EFR = Epilepsia farmacorresistente.

mTOR = Blanco de rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*).



cientes inician con crisis epilépticas en la infancia y cabe puntualizar que las crisis pueden iniciar a cualquier edad.³ En la mayoría de los casos hay una correspondencia y congruencia entre el sitio anatómico de inicio de la actividad epiléptica, la semiología clínica de las crisis, la electroencefalografía y la imagenología. La confirmación histopatológica es posible con la cirugía.^{3,4}

Los estudios en epilepsia, en general, confirman que la tasa de pacientes libres de crisis es significativamente mayor en aquéllos con crisis generalizadas idiopáticas que en las epilepsias parciales sintomáticas o criptogénicas. En este segundo grupo, los estudios reportan una mayor recurrencia de crisis que en aquellos pacientes con una lesión estructural identificada.⁵

Estudios en pacientes adultos demuestran que 76% de las displasias corticales identificadas en grupos de pacientes epilépticos se presentan como EFR.^{2,4-6} Otro 24% corresponde a casos que tienen una buena respuesta con control de las crisis y con esquemas que pueden ser de monoterapia en una proporción no determinada o de politerapia.^{2,4,5} Sabemos que un número no precisado de pacientes con MDC no tiene una presentación clínica de epilepsia. Un estudio reporta la presencia de displasias corticales focales (DCF) tipo I en 1.7% de cerebros de personas sin manifestaciones neurológicas específicas.² En otros casos las manifestaciones clínicas son: retraso en el neurodesarrollo, trastornos conductuales, trastornos del espectro autista y/o déficits neurológicos focales.²⁻⁴ Puede explicarse esta diferencia de comportamiento clínico a través de la teoría del segundo golpe.⁷ El primer golpe, que induce una MDC, tiene una naturaleza genética, la cual se ha relacionado con la vía mTOR (blanco de la rapamicina en mamíferos o *mammalian target of rapamycin*, por sus siglas en inglés).⁸⁻¹⁰ El segundo golpe puede ser una segunda mutación o una lesión adquirida, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico.^{11,12}

La vía de señalización mTOR es un eje de los procesos de regulación celular y estas alteraciones tienen un papel fisiopatológico en enfermedades neurológicas como la esclerosis tuberosa, las MDC, los espasmos infantiles, el estado epiléptico y las secuelas del daño cerebral traumático.⁸⁻¹⁰ La mTOR es una serina treonincinasa que constituye el núcleo de una red compleja de señalización intracelular, la cual reconoce una amplia variedad de señales ambientales y, en consecuencia, regula funciones celulares tales como el crecimiento, la proliferación, la supervivencia y el metabolismo.

En los mamíferos, mTOR se ensambla, junto con otros componentes proteicos, en dos complejos: mTORC1 y mTORC2. Estos complejos comparten la subunidad cinasa mTOR y a un componente proteico Deptor, el cual es inhibidor de la actividad mTOR.⁸⁻¹⁰ Cada uno de estos dos complejos contiene sitios de acoplamiento particulares que modulan la acción de la enzima. La rapamicina actúa sobre el complejo mTORC1, inhibiéndolo. La función del complejo mTORC2 está menos estudiada. La vía mTOR tiene la capacidad de censar estímulos mitógenos, la condición nutricional del organismo, el estado energético y el estrés celular y, en consecuencia, modificar el estado metabólico; tiene un impacto directo en los mecanismos de neuroprotección y neurotoxicidad. mTOR es el nodo receptor donde convergen los estímulos que producen cambios sinápticos permanentes entre las neuronas, como la potenciación y la depresión a largo plazo. El complejo mTORC1 integra las señales de factores de crecimiento, estrés genotóxico, estados energéticos, oxígeno y aminoácidos. mTORC2 interviene en la vía mediante la fosforilación directa del residuo de serina, desencadenando la completa activación de la cinasa.⁸⁻¹⁰ La rapamicina o sirolimus es un macrólido derivado de la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*, cuya actividad antifúngica e inmunosupresora se describió primero; posteriormente, se caracterizaron sus propiedades inhibitorias sobre mTOR.⁸

El objetivo de este reporte es revisar el seguimiento de un paciente con una MCD hemisférica compleja, la cual se manifiesta como una epilepsia con crisis focales con alteración de la conciencia y bilateralización secundaria. Analizar la teoría del «doble golpe», esto es, «primero y segundo golpe» en relación con la epilepsia y MDC, a propósito de este reporte de caso.

CASO CLÍNICO

Reportamos el caso de un hombre de 22 años de edad, quien es, actualmente, estudiante de Animación y Arte Digital sin dificultades académicas ni sociales. Como antecedente familiar, la madre presenta un síndrome de Gilles de la Tourette. El paciente reporta, en la edad escolar, historia de eventos esporádicos de cefalea frontal acompañados de fotofobia y sonofobia. También se reportaron dificultades de socialización y rendimiento académico irregular relacionado con disfunción ejecutiva: distracción, dificultades de organización y de planeación en el trabajo escolar.

A los 7 años 10 meses presentó un evento de pérdida de la alerta en la escuela. El niño sólo recuerda

haber estado caminando en el patio de recreo, haber presentado cefalea frontal y luego ser asistido por sus compañeros. La semiología recabada de sus compañeros es limitada; se tocó la cabeza y se cayó, su cuerpo estaba flácido, la mirada extraviada y tenía desviación de la comisura bucal a la izquierda. No hubo presencia de movimientos rítmicos e hipertensión. Se refiere inicio de recuperación gradual casi de inmediato. Estuvo confuso algunos minutos. Se quejó de cefalea frontal. La exploración neurológica posterior demostró normalidad de las funciones mentales para un niño de la edad, y no hubo datos neurológicos patológicos que consignar.

La resonancia magnética de cráneo reveló una malformación de la corteza cerebral hemisférica derecha. La imagen mostró heterotopias y polimicrogiria entremezcladas con borramiento de la interfase de la sustancia gris-blanca, lo que indica una alteración de migración neuronal por la heterotopia y la polimicrogiria, mezclada con una DCF (probablemente tipo II), por la alteración de interfase sustancia gris-blanca (Figura 1). El médico que atendió inicialmente al paciente planteó directamente a la familia la posibilidad de una cirugía de epilepsia e indicó tratamiento con valproato de magnesio. Los familiares rechazaron la propuesta diagnóstico-tera-

péutica y buscaron una segunda opinión con el autor del presente reporte.

El electroencefalograma reportó lentificación temporal derecha de morfología aguda y de naturaleza irritativa, orientando la posibilidad de una lesión estructural del hemisferio cerebral derecho (Figura 2).

Se analizó la historia clínica y los estudios paraclinicos en una sesión de la clínica de epilepsia del Centro Médico ABC. Así, el evento puede o no corresponder a una crisis epiléptica y tiene elementos que apuntan a una crisis de cefalea vascular, pues cuenta con el antecedente.

Se recomendó vigilancia clínica, posponer el inicio de fármacos anticonvulsivos y evitar situaciones de riesgo. La hipótesis de trabajo es que presenta una MDC y el evento clínico que quedó clasificado como un evento de cefalea vascular, con fenómeno de Bickerstaff.¹³ Se inició tratamiento preventivo de migraña con flunarizina y un plan de administración por seis meses.

La valoración neuropsicológica reportó un coeficiente intelectual total de 101 (nivel normal promedio). Se identificó un perfil irregular de funciones intelectuales con dificultades específicas para evocar información verbal remota, atender detalles visuales

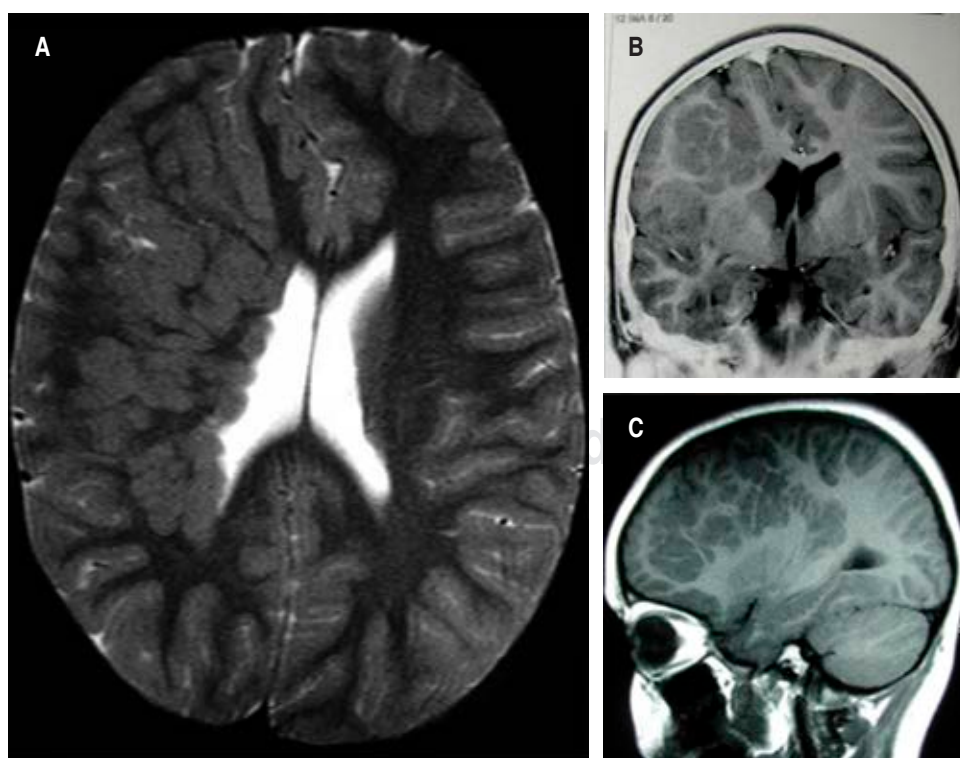


Figura 1: Resonancia magnética de cráneo. **A)** Heterotopia nodular subcortical, T2 axial, conglomerado nodular extenso de sustancias gris y blanca frontal y parietal derecha; hay dislocación contralateral de la *falx cerebri* y heterotopia nodular periventricular que se extiende a lo largo del cuerpo del ventrículo derecho. La cara hemisférica frontal dorsolateral derecha muestra polimicrogiria. **B)** Heterotopia nodular subcortical. T1 IR coronal. Además del conglomerado de sustancias gris-blanca adyacente al techo del ventrículo lateral y el giro del cíngulo derechos, existe dislocación de la hoz del cerebro y hay hipoplasia de los lóbulos frontal y temporal derechos, con un surco profundo frontal superior delineado por corteza engrosada. El patrón girial cortical dorsolateral está alterado con extensión a la ínsula homolateral, asociado con la alteración de la interfase de las sustancias gris-blanca insular. **C)** Heterotopia nodular. T1 sagital. Conglomerado de sustancias gris-blanca frontoparietal derecha y alteración del patrón girial cortical. El hipocampo en su cara inferior y la corteza temporooccipital ventral muestra múltiples y pequeños giros (polimicrogiria).



Figura 2:

Primer electroencefalograma (a los 7 años) que identifica actividad basal lenta hemisférica derecha y lentificación intermitente hemisférica derecha de predominio temporal.

y establecer analogías. Se enfatizó la disfunción para anticipar un patrón visual y también se encontraron dificultades de memoria auditiva inmediata y de memoria de trabajo.

El perfil neuropsicológico concluyó: el paciente tiene una buena capacidad para manejo de conceptos verbales y de cálculo e inferir secuencias de eventos con lógica espacio-temporal, además de adecuadas praxias visoconstructivas de unidimensionales a tridimensionales; también tiene un juicio social y memoria de secuencia visual normales.

En suma, reúne criterios de un trastorno por déficit de atención de tipo inatento, de intensidad leve a moderado. Tiene interferencia funcional del área cognitivo-académica y en el área socio-emocional. Se asocia con altos niveles de ansiedad y tiene dificultades para entablar relaciones interpersonales significativas.

El paciente inició un trabajo de terapia cognitivo conductual y trabajo de habilidades sociales. Evolucionó con rendimiento escolar promedio bajo y sin dificultades escolares adicionales. Se regularizó su desempeño académico al final de la escuela secundaria.

El paciente evolucionó con algunos eventos de cefalea inespecífica, que desaparecieron en el curso de seis meses. Se completó el esquema terapéutico establecido con flunarizina y se suspendió sin recidivas de la cefalea. No se observó ningún evento sugestivo de crisis epilépticas en los siguientes 26 meses.

El electroencefalograma de seguimiento, un año después, mostró depresión del voltaje en la región temporal-parietal y disminución de la actividad alfa durante la vigilia en el hemisferio cerebral derecho.

A la edad de 10 años, presentó un evento de arresto de actividad de segundos de duración y miedo inex-

plorable. Mantuvo conciencia del entorno y memoria del evento, el cual fue, potencialmente, facilitado por desvelo. La exploración neurológica intercrítica continúa siendo normal. A pesar que el evento puede corresponder a una crisis focal simple, la familia solicitó mantener observación sin anticonvulsivos.

Tres meses después, presenta evento de dolor abdominal, seguido de pérdida del alerta y movimientos clónicos de ambas extremidades torácicas de 3 a 4 minutos de duración.

La familia aceptó iniciar lamotrigina y se tituló la dosis hasta 100 mg dos veces al día y la dosis ponderal de 4.4 mg/kg/día (peso 45 kg). El tratamiento se suspendió un año después de iniciado, lo cual fue una decisión unilateral de la familia. No se volvió a registrar ningún tipo de crisis hasta los 22 años, esto es, más de 11 años sin crisis, con normalización de la interacción social, mejoría significativa del rendimiento académico, el cual se mantiene hasta ahora en sus estudios universitarios.

A los 22 años presentó una crisis motora generalizada, que fue descrita como tónico clónica de cinco minutos de duración. Estado postcrítico con confusión breve y somnolencia. No hay registro ni memoria del inicio del evento.

El paciente y su familia aceptan reiniciar lamotrigina. La dosis blanco son 600 mg/día dividida en dos dosis. Su peso actual es de 106 kg.

El electroencefalograma en esas fechas demuestra un trazo bien organizado en la vigilia. Se observa actividad irritativa multifocal hemisférica derecha en sueño (*Figura 3*).

Presentó un segundo evento de características similares dos semanas después y se agregaron 100 mg de

lacosamida dos veces al día hasta alcanzar dosis efectivas de lamotrigina. Luego se suspendió este fármaco. El paciente permanece libre de crisis con actividad académica y social sin alteraciones, aunque continúa en vigilancia neurológica. Actualmente es un estudiante con buen aprovechamiento académico en una carrera universitaria. Ha presentado respuesta positiva a la monoterapia con lamotrigina en dos ocasiones y ha tenido un periodo intercrítico de 11 años y 8 meses, de los cuales 10 años 8 meses han ocurrido sin fármacos. ¿cuál será la evolución futura de este paciente? ¿cuánto tiempo va a continuar siendo responsivo a monoterapia anticonvulsiva? ¿va a evolucionar a una EFR? No hay, hasta la fecha, indicación de modificar la terapia establecida con lamotrigina en monoterapia.

DISCUSIÓN

Este es un caso de epilepsia sintomática por una MDC hemisférica derecha, que tuvo exploración neu-

rológica normal y una buena respuesta a lamotrigina en monoterapia. El Estudio Connecticut de Epilepsia en población pediátrica ubica la evolución de este caso en un grupo de 10.1% de pacientes con estas características: pacientes con epilepsia, con una MDC de exploración neurológica normal y que no manifiestan farmacoresistencia.⁶ Estudios en adultos han demostrado hasta 24% de control farmacológico.^{2,5} Hay pocos estudios que nos permiten conocer la relación de personas portadoras de una malformación del desarrollo cortical y que cursan asintomáticas.²

Las MDC son un dato de mal pronóstico de control farmacológico.^{1,2,4} ¿Qué determina que una MDC se manifieste como una EFR? ¿Qué permite que una MDC evolucione con una buena respuesta a monoterapia o a una politerapia racional?

Las respuestas las podemos encontrar en la teoría del «segundo golpe» y en estudios de epilepsia posttraumática. El trauma encefálico es una etiología frecuente de epilepsia.^{11,12} En estudios experimentales,

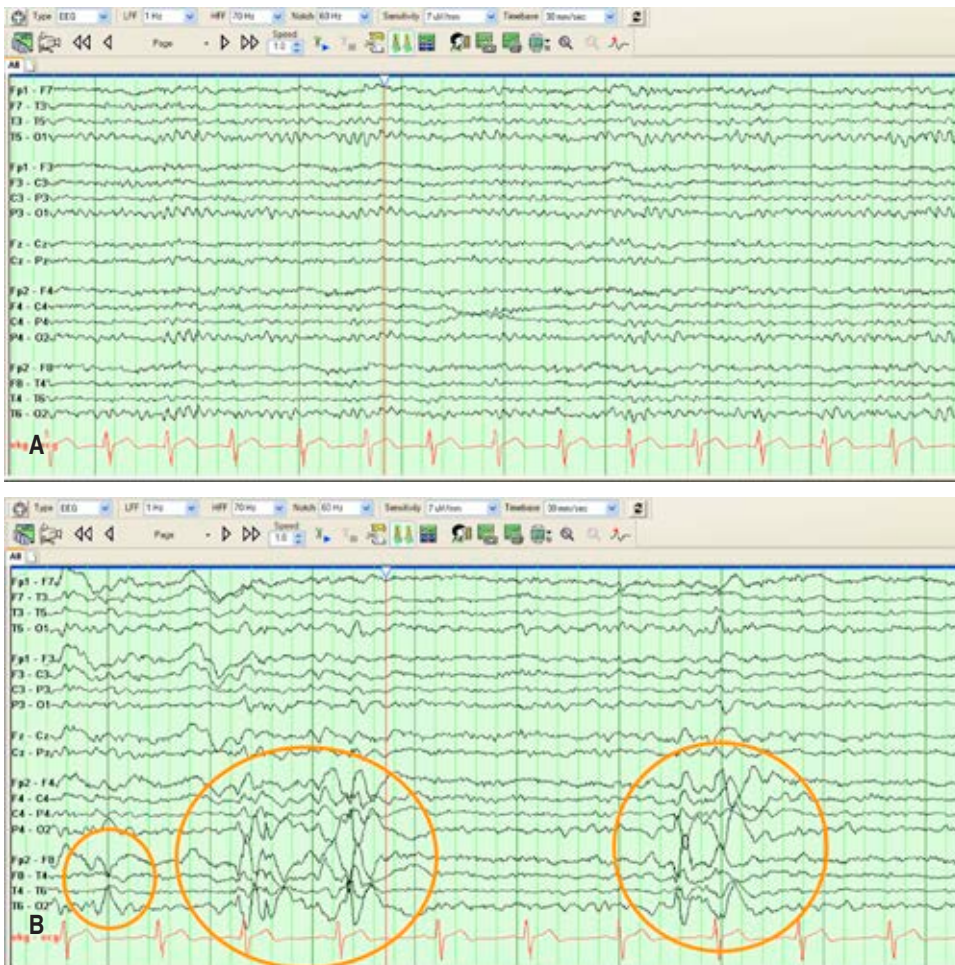


Figura 3:

Electroencefalograma actual, reciente en vigilia y sueño. **A)** Electroencefalograma 2020, que identifica vigilia normal, no se aprecia la asimetría de voltajes que se observaba en los estudios de 2005. **B)** Se observa actividad irritativa multifocal hemisférica derecha en sueño.

en ratas, se han inducido MDC con radiación, lo que se ha denominado el «primer golpe». Posteriormente se administra a las ratas con una MDC inducida un traumatismo cerebral de intensidad controlada, que se aplica a la par a un grupo control sin MDC. Este traumatismo se ha denominado como el «segundo golpe». Los resultados demuestran una diferencia estadísticamente significativa, pues el grupo de ratas con MDC evoluciona con mayor frecuencia hacia una epilepsia postraumática.¹¹ La MDC es, en una lesión, proepiléptica, la cual precisa de un «segundo golpe» para manifestarse como epilepsia.¹¹

En estudios genéticos realizados en las líneas celulares obtenidas de las piezas quirúrgicas de pacientes con MDC, que fueron tratados con cirugía de epilepsia, también se maneja la teoría de un primero y un segundo golpe.^{14,15} La vía mTOR y su desequilibrio se ha relacionado con epilepsia refractaria, la cual, a su vez, está relacionada con alteraciones de la citoarquitectura cortical.¹⁶ El complejo de esclerosis tuberosa muestra similitudes histopatológicas, moleculares y fisiológicas relacionadas con la desinhibición de la vía mTOR.¹⁶ Las DCF tipo IIB y las hemimegalencefalías son mTOR-patías.¹⁴ Las DCF tipo I, las DCF tipo IIA y la polimicrogiria no están relacionadas con la regulación de esta vía.^{2,4} Volviendo a la teoría de un doble golpe, el primer golpe sería una alteración en las células germinales en los activadores de la vía mTOR,¹⁴ mientras que el segundo golpe lo condicionaría una disminución de la represión de la vía mTOR en variantes somáticas en DEPDC5 (Dep-tor) y otros genes del complejo de esclerosis tuberosa (TSC1 y TSC2).¹⁴

El cerebro humano funciona como un mosaico genético, pues la corteza cerebral es la consecuencia de variantes somáticas postmitóticas, resultado de variantes germinales y somáticas.¹⁷ Como un modelo estudiado simplificado, se han estudiado variantes de los genes que codifican subunidades del complejo GATOR1 y DEPDC5 asociadas, en familias con epilepsia focal y MDC.¹⁵ Las variantes asociadas al complejo GATOR1 tienen una herencia autosómica dominante de penetrancia variable. Aquí es donde aplica el modelo de una doble interferencia (primero y segundo golpe) y donde las variantes del complejo GATOR1 corresponden al primer golpe.¹⁵ Sin embargo, se requiere una segunda mutación, pero se ha encontrado en pacientes donde se asocian variantes en el gen DEPDC5,^{15,18} que vendría a ser esta segunda mutación necesaria, es decir, el segundo golpe.¹⁸ El DEPDC5 es un inhibidor de la rama aminoácido sensible de la vía mTORC1, aunque su

función precisa en el cerebro aún está por determinarse.^{17,18} El complejo GATOR1 es un facilitador de la vía mTORC1, sus variantes desequilibran la vía, activándola e induciendo la MDC asociada a enfermedad epiléptica. Sin embargo, no todas las variantes genéticas conocidas de GATOR1 alteran significativamente la mTORC1, de ahí la penetrancia variable.¹⁵ La combinación de variantes, sumada la mutación de DEPDC5, produce un aumento agregado de la función de la vía de mTORC1, alterando al represor-controlador de la vía e incrementa la expresión final de la enfermedad. En estudios en ratones con células con nula actividad de DEPDC5, el umbral epiléptico es significativamente menor.¹⁵

En conclusión, en la mayoría de los pacientes con manifestaciones epilépticas (80 a 90%), estas variantes se acumulan y se expresan como una EFR asociada a una MDC.^{15,17} En una proporción menor, las variantes se expresan en una epilepsia sin farmacoresistencia asociada con la MDC.^{15,17} Se precisa de una variante agregada que se exprese en las células somáticas, para obtener una suma crítica de variantes resultante en una MDC con EFR.^{14,15,17} Este grupo de pacientes con MDC tiene una lesión proepiléptica.^{11,12} Se han identificado «segundos golpes» en los traumatismos, la anoxia¹⁹ y el estado epiléptico febril.²⁰

CONCLUSIÓN

Como conclusión, nuestro paciente presentó una MDC, que se comporta como una lesión proepiléptica; se manifestó tardíamente y sin haber impactado negativamente el neurodesarrollo. Actualmente se mantiene como una epilepsia médicamente tratable, sin embargo, no está exento de evolucionar a una EFR, si llegará a sufrir una lesión agregada, como podría ser un traumatismo craneo encefálico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leventer RJ, Scerri T, Marsh APL, Pope K, Gillies G, Maixner W et al. Hemispheric cortical dysplasia secondary to a mosaic somatic mutation in MTOR. *Neurology*. 2015; 84 (20): 2029-2032.
2. Gálvez MM, Rojas CG, Cordovez MJ, Ladrón-de-Guevara D, Campos PM, López SI. Displasias corticales como causa de epilepsia y sus representaciones en las imágenes. *Rev Chil Radiol*. 2009; 15 (Supl 1): s25-s38.
3. Crino PB. Focal cortical dysplasia. *Semin Neurol*. 2015; 35 (3): 201-208.
4. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016; 136: 985-1014.

5. Semah F, Picot C, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998; 51: 1256-1262.
6. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, Fulbright RK, DiMario F, Testa FM et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain*. 2009; 132: 2785-2797.
7. Walker MC, White HS, Sander JW. Disease modification in partial epilepsy. *Brain*. 2002; 125 (Pt 9): 1937-1950.
8. Romero-Leguizamón CR, Ramírez-Latorre JA, Mora-Muñoz L, Guerrero-Naranjo A. Vías de señalización mTOR y AKT en epilepsia. *Rev Neurol*. 2016; 63 (1): 33-41.
9. Bockaert J, Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies. *Physiol Rev*. 2015; 95 (4): 1157-1187.
10. Lipton JO, Sahin M. The neurology of mTOR. *Neuron*. 2014; 84 (2): 275-291.
11. Nemes A, Najm I, Gale J, Ying Z, Johnson M, Gonzalez-Martinez J. Underlying cortical dysplasia as risk factor for traumatic epilepsy: an animal study. *J Neurotrauma*. 2016; 33 (20): 1883-1891.
12. Semple BD, Zamani A, Rayner G, Shultz SR, Jones NC. Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2019; 123: 27-41.
13. Bickerstaff ER. The basilar artery and the migraine epileptic syndrome. *Proc R Soc Med*. 1962; 55 (3): 165-176.
14. Baldassari S, Ribierre T, Elise Marsan E, Adle-Biasette H, Ferrand-Sorbets S, Bulteau C et al. Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study. *Acta Neuropathol*. 2019; 138: 885-900.
15. Dawson RE, Nieto Guil AF, Robertson LJ, Piltz SG, Hughes JN, Thomas PQ. Functional screening of GATOR1 complex variants reveals a role for mTORC1 deregulation in FCD and focal epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2020; 134: 104640.
16. Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, Krsek P, Philippe Kahane P, Tassi L et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2015; 56 (11): 1669-1686.
17. Ribierre T, Deleuze C, Bacq A, Baldassari S, Marsan E, Chipaux M et al. Second-hit mosaic mutation in mTORC1 repressor DEPDC5 causes focal cortical dysplasia-associated epilepsy. *J Clin Invest*. 2018; 128 (6): 2452-2458.
18. Anderson MP. DEPDC5 takes a second hit in familial focal epilepsy. *J Clin Invest*. 2018; 128 (6): 2194-2196.
19. Obeid M, Rosenberg EC, Klein PM, Jensen FE. Lestaurtinib (CEP-701) attenuates "second hit" kainic acid-induced seizures following early life hypoxic seizures. *Epilepsy Res*. 2014; 108 (4): 806-810.
20. Spagnoli C, Cilio MR, Pavlidis E, Pisani F. Symptomatic neonatal seizures followed by febrile status epilepticus: the two-hit hypothesis for the subsequent development of epilepsy. *J Child Neurol*. 2015; 30 (5): 615-618.