

pués de la madurez se desconoce. Las neuronas de Cajal-Retzius expresan vigorosamente el producto de transcripción del gen *LIS1* que es defectuoso en la hidrocefalia ligada a X asociada con polimicrogria y migración neuroblástica defectuosa, y también expresan vigorosamente Reelin (*RLN*), otro gen esencial para la migración radial neuroblástica (Clark et al, 1997; Samat y Flores-Samat, 2002). Todavía no se han descrito otras enfermedades específicas que afecten a las neuronas de Cajal-Retzius.

El córtex cerebral fetal tiene una capa granular por debajo de la piamadre o externa que, histológicamente, se asemeja a la del cerebelo, pero que es de un carácter completamente diferente. Las células del córtex cerebral se elevan en columnas desde la matriz germinal del hipocampo para formar una capa fina en la superficie del arquicórtex a las 12 semanas de gestación. Se extienden rápidamente sobre el neocórtex en una secuencia predecible cubriendo toda la convexidad hacia la semana 16-18, alcanzando esta capa su espesor mayor hacia las 22 semanas de gestación. La involución subsiguiente de la capa granular externa es el resultado de la migración de estas células al córtex cerebral, donde ya no pueden distinguirse. A término solamente persisten restos de esta capa que una vez fue importante, confinados a las superficies temporal e inferior y orbitaria. Estas superficies son los últimos sitios del neocórtex de los que finalmente desaparecen, aunque pueden persistir unas pocas en el paleocórtex, incluso en la vida adulta. Se desconoce su destino en el córtex cerebral, pero se especula que maduran a células gliales porque les faltan características estructurales de las neuronas. Se tiñen inmunocitoquímicamente para la proteína ácida fibrilar glial, pero no para vimentina.

La capa granular subpial de los hemisferios cerebrales está parcial o totalmente ausente en la mayoría de los casos de holoprosencefalia incluso en el período gestacional, cuando se espera que sea más evidente; esta ausencia puede contribuir a la heterotopia glioneural marginal que se encuentra en los espacios meníngeos en las capas corticales superficiales. La capa de las células granulares subpiales sirve de barrera para invertir la dirección de migración de los neuroblastos

que alcanzan la superficie. En el tipo Fukuyama de la distrofia muscular congénita asociada a displasia cortical cerebral se forma una capa heterotópica de células gliales estrelladas en la superficie del córtex cerebral, donde las neuronas migratorias se acumulan al alcanzar la superficie en vez de revertir la dirección hacia capas más profundas del córtex.

Influencias suprasegmentarias sobre la maduración muscular

La unidad motora es capaz de desarrollarse normalmente en ausencia de modificación suprasegmentaria, como ocurre en lactantes con hipoplasias graves del cerebro (v. Fig. 64.1). Las malformaciones del tronco cerebral y la hipoplasia cerebelosa en particular se asocian con diversas aberraciones de la diferenciación histoquímica. Estas aberraciones incluyen: 1) maduración retrasada; 2) predominio de más del 80% de las miofibras de tipo 1 o de tipo 2, con o sin hipoplasia uniforme de uno u otro tipo (Fig. 64.7), y 3) desproporción congénita clásica de tipo de fibra. Las malformaciones limitadas al córtex cerebral no producen un predominio de tipo de fibra. La histología muscular de niños con parálisis cerebral por anoxia neonatal u otras agresiones perinatales muestran solamente atrofia inespecífica de la fibra muscular tipo 2. La relación normal entre los tipos de fibras está conservada. Esto es similar a los cambios que siguen a la inactividad o inmovilización del músculo. La especulación es que muchos de los pequeños tractos bulboespinales «subcorticoespinales» (es decir, vestibuloespinal, reticuloespinal, olivoespinal, tectoespinal y rubroespinal) son más importantes que el tracto corticoespinal, más largo, durante el estadio de diferenciación histoquímica del músculo entre las semanas 20 y 28 de gestación. Generalmente estas pequeñas vías descendentes están bien mielinizadas y son funcionales en ese momento, mientras que el tracto corticoespinal ni siquiera ha empezado el ciclo de mielinización o proliferación de las terminaciones axónicas hasta después de haberse completado el desarrollo muscular.

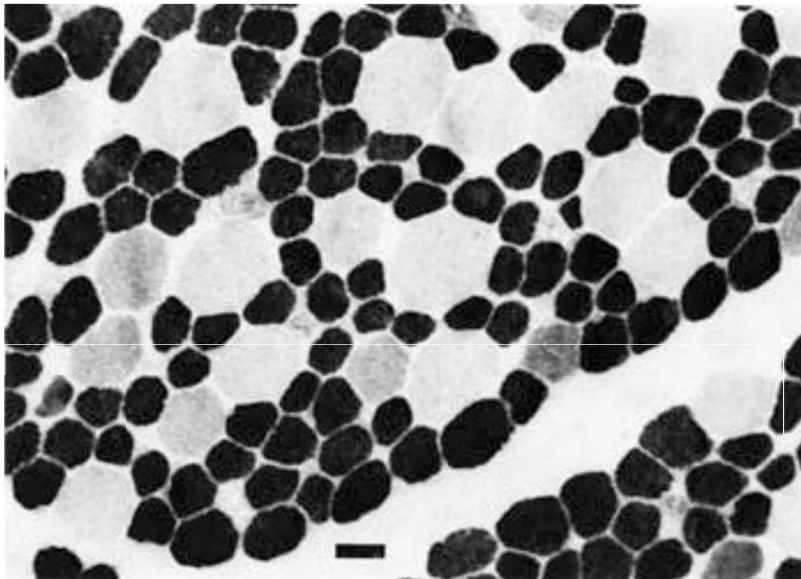


FIGURA 64.7 Predominio numérico de miofibrillas tipo 2 por histoquímica y pequeño tamaño relativo de las fibras tipo 2. Las fibras tipo 1 se tiñen ligeramente; las fibras tipo 2 son oscuras. Las pequeñas fibras tipo 2 no muestran el contorno angular característico de las fibras musculares desnervadas del adulto o de las de la atrofia secundaria a la falta de uso. Esta biopsia muscular se tomó en un niño de 3 años con hipotonía generalizada e hipoplasia cerebelosa. (Tinción de miosina ATPasa preincubada a pH = 10,4. Barra = 15 μ m.)

Etiología de las malformaciones del sistema nervioso central

Generalmente, las causas de las malformaciones cerebrales pueden ser de dos clases. La primera es genética y consiste en una enfermedad cromosómica con una programación defectuosa del desarrollo cerebral. Esta categoría genética también incluye numerosas enfermedades metabólicas congénitas, en las que la disgenesia cerebral puede deberse a agresiones bioquímicas durante el desarrollo más que (o además de) a errores primarios en los códigos genéticos moleculares de la programación neuronal. La segunda categoría incluye todas las malformaciones inducidas, en las cuales actúa una influencia teratogénica en un momento determinado de la ontogenia; la malformación depende de la cronología de la agresión en relación con el desarrollo cerebral en ese momento. El tiempo puede ser corto, como ocurre con una exposición aislada a un fármaco tóxico, una dosis de radiación o una lesión traumática del cerebro fetal. Puede repetirse dos o más veces, o prolongarse y afectar al feto en diversos estadios del desarrollo. Algunos ejemplos de esto último son ciertas infecciones congénitas, como la toxoplasmosis, y la enfermedad por citomegalovirus, que pueden estar activas durante la mayor parte de la gestación, incluso en el período posnatal. Los factores genéticos son la causa más frecuente de malformaciones durante la primera parte de la gestación. Los factores ambientales son más importantes en la última parte de la gestación y pueden producir trastornos de la migración neuroblástica tardía, particularmente en lactantes prematuros. En algunos casos no se identifica un factor inductivo definido a pesar de investigaciones clínicas intensivas durante la vida y estudios meticulosos después de la muerte.

Encefalopatía isquémica en el feto

Entre los factores ambientales que pueden interferir con el proceso de desarrollo en el útero o después del nacimiento, ya sea de forma breve o más crónica, ninguno es tan importante como causa de morbilidad como la encefalopatía isquémica o hipóxica. La insuficiencia circulatoria o la hipoxemia pueden interferir con las migraciones y causar un infarto que interrumpe las fibras guía gliales. Después de nacer, la hipoxia es más frecuente que la isquemia pura como causa de encefalopatía.

La isquemia también afecta al cerebro fetal produciendo infartos de zona marginal entre las zonas de riego sanguíneo debido a la peor circulación colateral en comparación con el cerebro maduro. Los vasos de paredes finas se irradian perpendicularmente a la superficie del cerebro. Los precursores de estos vasos radiales se originan en las arterias leptomeníneas y son evidentes en la semana 15 de la gestación en el embrión humano; las ramas horizontales aparecen en las capas corticales profundas en la semana 20 de gestación y aumentan para regar el córtex superficial hacia la semana 27 de gestación. La red capilar del córtex prolifera fundamentalmente en el período posnatal, a medida que las arteriolas radiales disminuyen en número. La isquemia grave del cerebro inmaduro puede dar lugar a manguitos de células nerviosas supervivientes rodeando las arteriolas radiales, con columnas verticales de tejido necrótico entre esas zonas relacionadas con la inmadurez del lecho vascular. De esta manera, en el córtex cerebral hay zonas radiales de tejido cerebral viable alternantes con tejido infartado. Los infartos no solamente destruyen las células nerviosas en maduración que ya han completado su migración, sino que también interfieren con la continuidad y las migraciones futuras a esas regiones. Finalmente, las zonas infartadas se transforman en glía y la arquitectura geométrica del córtex queda alterada.

La existencia de zonas fetales limítrofes del lecho vascular cortical es importante en la patogenia de la ulegiria, una atrofia de las circunvoluciones que se asemeja macroscópicamente a la polimicrogria. Desde hace muchos años se han conocido las áreas focales de la atrofia cortical y la cicatrización de la glía tras la isquemia perinatal o la encefalopatía hipóxica. Tradicionalmente se ha considerado que el córtex de cuatro capas de la polimicrogria es una lesión completamente diferente de la ulegiria, que es el resultado de un trastorno primario de la migración neuroblástica. Sin embargo, algunos autores cuestionan esta interpretación y aportan pruebas de la necrosis laminar postmigratoria del córtex. La polimicrogria se distribuye frecuentemente en los territorios vasculares del cerebro fetal y, a menudo, forma un anillo que rodea un quiste porencefálico en el territorio de la arteria cerebral media. La encefalomalacia multiquística y la hidranencefalia son secuelas del estadio final del infarto cerebral masivo en el cerebro en desarrollo. También existen zonas marginales en el tronco cerebral, entre los territorios irrigados por las arterias paramedianas penetrantes, circunferenciales cortas y circunferenciales largas, todas ellas originándose de la arteria basilar. La hipoperfusión transitoria de la arteria basilar en la vida fetal puede producir infartos de zona limítrofe del tegmento pontino y del bulbo. Esta es una patogenia probable del síndrome de Mobius y, probablemente, también de la «insuficiencia del impulso respiratorio central» en recién nacidos con hipoventilación que no se debe a trastornos pulmonares ni neuromusculares (Sarnat, 2004b). La causa es la afectación del tracto solitario, que recibe aferentes de quimiorreceptores, como el cuerpo carotídeo, y suministra axones eferentes a las neuronas motoras que inervan el diafragma y los músculos intercostales.

CLASIFICACIÓN GENÉTICA MOLECULAR DE LAS MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

La clasificación es un proceso humano fundamental que nos permite organizar datos de una manera sistemática y entender las relaciones. La base tradicional para clasificar las malformaciones del SNC es la morfogénesis descriptiva. Los nuevos conocimientos de la programación genética molecular del desarrollo neural requieren integrar esta información en los criterios anatómicos (Sarnat y Flores-Sarnat, 2001b, 2004; Simeone, 2002). Por ejemplo, la lisencefalia y la holoprosencefalia son dos malformaciones importantes de las que antes se pensaba que eran distintas. Ahora se sabe que cada una está causada por muchos defectos genéticos diferentes; de aquí que sean estadios terminales de errores ontogénicos con diversas etiologías (v. más adelante). Por el contrario, una clasificación genética pura, que sustituya a los criterios anatómicos, no sería útil a los clínicos, radiólogos o anatomopatólogos y podría ser incompleta porque siguen sin conocerse muchas mutaciones genéticas. Un acuerdo que recoge los defectos de la clasificación anatómica pura y los esquemas genéticos puros se basa en los *patrones de expresión genética* en los que la mutación genética precisa puede conocerse o no, pero queda mencionada, a la vez que se mantienen los criterios anatómicos (Sarnat, 2000; Sarnat y Flores-Sarnat, 2001b). Así pues, se puede reconocer la regulación al alza o a la baja de los genes que favorecen el desarrollo dorsal o ventral por sus efectos anatómicos en el desarrollo del tubo neural, incluso sin haberse identificado todavía el gen determinado.

Las categorías tradicionales del desarrollo del SNC que permiten clasificar el proceso ontogénico, como la neurogénesis, la migración

neuroblástica y la sinaptogénesis, y sus trastornos en una determinada malformación, pueden conservarse en los nuevos esquemas propuestos de clasificación, pero se complementan con nuevas categorías como «trastorno del linaje celular» (p. ej., esclerosis tuberosa; hemimegalencefalia) y trastornos de la segmentación neuromérica embrionaria (p. ej., ausencia del cerebro medio y de la protuberancia superior; ausencia de los ganglios basales; malformaciones de Chiari). Algunos genes especifican tipos determinados de diferenciación celular y pueden cambiar el tipo celular en diferentes estadios del desarrollo (Marquardt y Pfaff, 2001).

Uno de los conceptos más importantes en el esquema integrado morfológico/genético molecular es el de los *gradientes de expresión genética* (Samat y Flores-Samat, 2001b). Los gradientes son los de los ejes del tubo neural dorsoventral y ventrodorsal; rostrocaudal y, a veces, caudorrostral, y mediolateral. Casi todos los genes tienen gradientes de expresión, con una expresión más fuerte en algunas regiones y con menor influencia gradual más distalmente. Por ejemplo, si el gradiente rostrocaudal en la holoprosencefalia se extiende tan lejos como al cerebro medio, la migración de la cresta neural mesoencefálica queda alterada y da lugar a una hipoplasia mediofacial, independientemente de la gravedad de la malformación del prosencéfalo (v. más adelante).

Algunos autores intentan desarrollar esquemas de clasificación regional de las malformaciones (p. ej., limitados al córtex cerebral para uso en epilepsias genéticas). Sin embargo, todas las clasificaciones deben considerar la totalidad del sistema nervioso central, porque los gradientes rostrocaudales de la expresión genética pueden producir defectos subcorticales importantes y, de hecho, algunos trastornos epilépticos incluso pueden originarse en estructuras subcorticales. A veces es más fácil entender la regulación al alza y a la baja de genes en las estructuras anatómicas más simples del tronco cerebral y de la médula espinal, que permite la extrapolación a estructuras más complejas del prosencéfalo.

No es viable realizar una lista cronológica simple de genes en el orden en el que se expresan inicialmente en el embrión porque la mayoría de ellos se expresan en diferentes etapas del desarrollo. Los genes tienen diferentes funciones en cada etapa, inicialmente como *genes organizadores* para la arquitectura básica del tubo neural como ejes, cefalización, superficies dorsal y ventral y segmentación. Más tarde, estos mismos genes se vuelven a expresar como *genes reguladores* para la diferenciación y el mantenimiento de las entidades celulares particulares y sus funciones.

EXPRESIÓN CLÍNICA DE LAS MALFORMACIONES MÁS IMPORTANTES DEL SISTEMA NERVIOSO

La Tabla 64.2 resume las características clínicas de las malformaciones más importantes del cerebro.

Trastornos de simetría y estirpe celular

Hemimegalencefalia

Es una de las malformaciones cerebrales más enigmáticas porque es una disgenesia grave limitada a un hemisferio cerebral o, más raramente, incluye el hemisferio cerebeloso ipsilateral y el tronco encefálico (*hemimegalencefalia total*). Aunque considerado tradicionalmente como otro trastorno de la migración de los neuroblastos, esta caracte-

rística probablemente es sólo secundaria a la afectación de células gliales radiales y quizás los mismos neuroblastos, y el proceso primario es una alteración de la estirpe celular y también la afectación de genes de simetría expresados ya en la gastrulación (Flores-Samat, 2002a; Flores-Samat et al, 2003). Las células neurales individuales muestran proteínas gliales y neuronales y tienen un crecimiento y morfología anormal. Algunos casos de hemimegalencefalia son aislados, pero otros están asociados especialmente con síndromes neurocutáneos, síndrome de nevus epidérmico, síndrome de Proteus y síndrome de Klippel-Trenaunay (Flores-Samat, 2006). Las manifestaciones clínicas neurológicas y los hallazgos neuropatológicos son prácticamente idénticos en las formas aisladas y en las asociadas. La epilepsia parcial es la principal manifestación clínica en las formas graves y moderadas, con frecuencia resistente al tratamiento médico y abolida sólo con hemisferectomía u otras resecciones quirúrgicas. Otras manifestaciones menos constantes incluyen retraso mental variable y déficit motor contraíateral. También se producen formas leves y graves. Las formas asociadas incluyen además las manifestaciones del síndrome concreto, como formación de lipomas en la cara ipsilateral en el síndrome del nevus epidérmico y el síndrome de Proteus.

Trastornos de la neurulación (de 1 a 4 semanas de gestación)

La formación incompleta o defectuosa del tubo neural a partir de la placa neural es el tipo más frecuente de malformación en el SNC humano. La anencefalia tiene una incidencia de 1 por 1.000 nacidos vivos; el mielomeningocele es casi igual de frecuente, con diferencias geográficas y étnicas entre las diversas poblaciones del mundo. A pesar de ello es un problema médico y una tragedia humana de mucha mayor proporción, porque la mayoría de los lactantes afectados con defectos del tubo neural posterior sobreviven con minusvalías neurológicas importantes. Habitualmente, las causas de estos trastornos en el primer mes de gestación no son evidentes, a pesar de una búsqueda epidemiológica, genética, dietética y toxicológica intensa.

Anencefalia (aprosencefalia con cráneo abierto)

La anencefalia es un fallo del cierre del neuroporo anterior en el día 24 de la gestación. La muerte en el útero se produce en aproximadamente el 7% de los embarazos anencefálicos, un 34% de fetos nacen prematuramente, y un 53%, a término. Se produce muerte fetal, supuestamente por muerte intraparto, en el 20% de estos partos. Un 72% de los descendientes anencefálicos nacieron vivos, de los que 103 (67%) murieron en 24 horas, pero 6 de 211 sobrevivieron 6 o más días (máximo 28 días) (Jaquier et al, 2006). El diagnóstico prenatal de la anencefalia se realiza mediante examen del líquido amniótico en busca de una elevación de la alfafetoproteína y confirmación por ecografía ya a las 12 semanas de gestación. La cara puede mostrar una hipoplasia en la línea media, similar a la holoprosencefalia (v. el siguiente apartado, «Holoprosencefalia»), probablemente porque el gradiente rostrocaudal de una expresión genética defectuosa se extiende al cerebro medio e interfiere con la migración mesencefálica de la cresta neural (Sarnat y Flores-Sarnat, 2001a).

Cefalócele (encefalócele; exencefalia)

Muchos encefalóceles son parietales u occipitales (Fig. 64.8) y contienen tejido supratentorial, cerebeloso o ambos. Los encefalóceles frontales son menos comunes en Norteamérica y Europa, pero son la

TABLA 64.2 Resumen de las manifestaciones clínicas de las malformaciones más importantes del cerebro

	MICRO- CEFALIA	CEFALO- CELE	FACIES DISMÓR- FICA	HIDROCE- FALIA	EPILEPSIA	DETE- RIORO VISUAL	RETRASO MENTAL	HIPO- TONÍA	ESPAS- TICIDAD	ATAXIA	MIOPATÍA	ENDO- CRINI- PATÍA
Holoprosencefalia, alobar, semilobar*	+++	++	+++	+	++	+	++++	+++	+	++	0	++
Holoprosencefalia, lobar, variante interhemisférica media*	+	0	+	++	++	0	+++	++	+	+	0	+
Displasia septo-óptica-hipofisaria	+	0	+	+	++	+++	+++	++	+	+	0	+++
Agnesia callosa, completa o parcial	0	0	++	+	+++	+	+++	+	+	0	0	+
Agnesia callosa, síndrome de Aicardi	++	0	++	+	++++	++	+++	+++	++	+	0	0
Agnesia callosa, lipoma	0	0	+	+	++++	0	+	++	0	0	0	0
Colpocefalia, primaria	++	0	++	0	++	++	++	++	+	0	0	0
Lisencefalia tipo 1 (síndrome de Miller-Dieker)	+	0	++++	0	+++	+	++++	+++	+	++	0	+
Lisencefalia tipo 2 (síndrome de Walker-Warburg)	+++	++	++++	++	+++	+++	++++	+++	++	++	++++	++
Paquigiria	++	0	++	+	+++	++	++++	+	+++	+	0	0
Paquigiria (distrofia de Fukuyama)	+++	0	++	0	+++	+	++++	++++	0	++	++++	+
Enfermedad cerebrohepatorrenal (síndrome de Zellweger)	++	0	++++	+	++++	++	++++	++++	0	0	++	+
Esclerosis tuberosa	+	0	++++	++	++++	+	++++	++	++	+	0	+
Hemimegalencefalia**	0	0	++	+	+++	++	++++	+	++	0	0	+
Malformaciones de Chiari	+	+	0	++++	+	0	++++	0	+++	+	0	0
Malformación de Dandy-Walker	0	+	0	+++	+	0	+++	+++	++	+++	0	0
Estenosis/atresia del acueducto	0	0	+	++++	+	0	++	+	++	+	0	0
Hipoplasias cerebelosas	0	0	0	0	+	0	++	++++	0	++++	0	0

0: < 5% de pacientes; +: 5-25%; ++: 26-50%; +++: 51-75%; ++++: > 75% de pacientes afectados.

* En la holoprosencefalia, las variedades anatómicas no se corresponden con el defecto genético y se correlacionan poco con la hipoplasia mediofacial.

** Cara normal en la forma aislada, signos cutáneos o subcutáneos en las formas asociadas. La mayoría son hallazgos unilaterales.

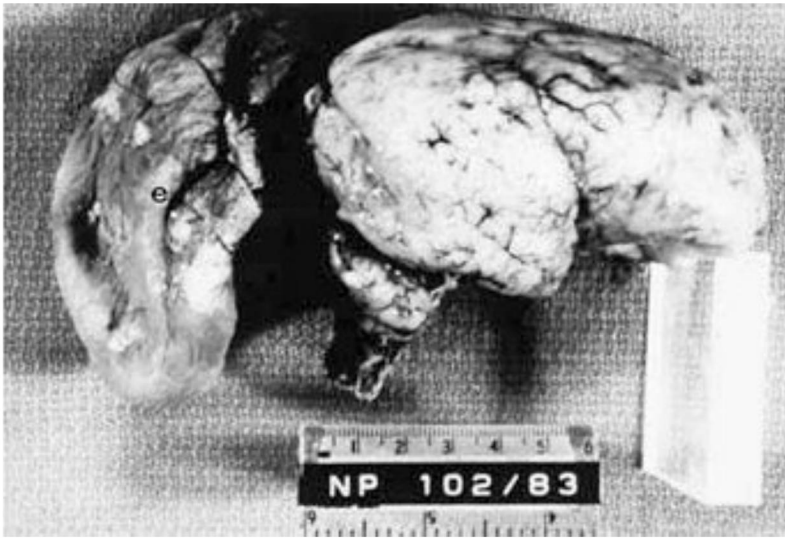


FIGURA 64.8 Vista lateral del cerebro de un neonato a término con síndrome de Meckel-Gruber. Esta displasia es un gran encefalocele (e) occipital y lisencefalia. El cerebro está liso y solamente muestra una cisura de Silvio y unos pocos surcos superficiales anormales cerca del vértex. El encefalocele contiene tejido neural desorganizado, malformaciones angiomasas, hemorragias focales y zonas infartadas.

variedad más frecuente en Tailandia, Vietnam y países vecinos. Generalmente incluyen tejido olfatorio. En Camboya aún se observan casos de encefaloceles relacionados con agente naranja (que contiene los herbicidas ácido 2,4-diclorofenoxiacético [2,4-D] y ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético [2,4,5-T]), que se usó en la guerra de Vietnam.

La piel puede cubrir completamente el encefalocele o pueden exponerse finas membranas meníngicas distorsionadas. Se desarrolla hidrocefalia cuando el sistema ventricular también está herniado en el saco del encefalocele. La fuga de LCR se infecta rápidamente. Algunos encefaloceles, particularmente los de la línea media occipital, pueden hacerse tan grandes que exceden el tamaño de la cabeza del lactante. Los encefaloceles nasofaríngeos son infrecuentes pero pueden ser fuente de meningitis por fuga del LCR a través de la nariz. Con frecuencia coexisten con los encefaloceles malformaciones de los órganos viscerales y otras anomalías congénitas de los ojos y de la cara. El paladar ojal y la polidactilia también son frecuentes. Todo el cerebro puede estar muy hipoplásico (v. Fig. 64.1).

Las minusvalías neurológicas clínicas pueden ser graves porque, aunque el tejido herniado dentro del encefalocele sea pequeño y fácilmente extirpable, las malformaciones intracraneales concomitantes del cerebro a menudo dan lugar a epilepsia, retraso mental y deterioro motor. Frecuentemente ocurre ceguera cortical en el caso de los encefaloceles occipitales. El tratamiento de elección de los pequeños encefaloceles consiste en la extirpación quirúrgica y en el cierre de los defectos cutáneos superpuestos. Las crisis epilépticas y la hidrocefalia son complicaciones frecuentes, aunque tratables.

Mielomeningocele (disrafia espinal, raquisquisis, espina bífida quística)

La clasificación de los síndromes de espina bífida se basa en la deformidad ósea vertebral o la lesión neurológica y el déficit clínico asociado. Ningún déficit se asocia a la espina bífida oculta sin hernia de tejido o espina bífida quística leve con hernia sólo de meninges. Los déficits por hernia de las raíces nerviosas incluyen la neuropatía motora, sensi-

tiva y autónoma (mielomeningocele). Se producen defectos extensos con hernia del parénquima de la médula espinal (mielodisplasia). La mayoría de las lesiones son de localización lumbosacra, pero el mielomeningocele también puede ocurrir en las regiones torácica o incluso cervical, habitualmente como una extensión rostral de las lesiones lumbosacras. El nivel de afectación determina gran parte del déficit clínico. La malformación de Chiari tipo II siempre está presente y coexiste una estenosis del acueducto en el 50% de los casos. El hidrocéfalo es una complicación frecuente que afecta a la mayoría de los pacientes con mielomeningocele y causa déficit neurológico.

El tratamiento del mielomeningocele es controvertido y entra en el terreno de la ética médica. El cierre quirúrgico de pequeños defectos en el período neonatal es la norma. Los grandes defectos asociados con paraplejía completa y vejiga neurógena flácida, a menudo acompañada de hidronefrosis, hidrocefalia grave y otras malformaciones cerebrales, van acompañadas de una mala calidad de vida. La decisión de no tratar a estos lactantes o no prolongar la supervivencia plantea una cuestión moral que los médicos deben exponer a los padres, a los comités de ética hospitalaria y a otros individuos que puedan designar los padres.

Las complicaciones inmediatas más importantes de los grandes mielomeningoceles son la hidrocefalia y la infección de la fuga de LCR. Las complicaciones a largo plazo incluyen infecciones crónicas del tracto urinario, lesiones por decúbito, hidrocefalia, paraplejía y otros déficits neurológicos. El retraso mental es frecuente, aunque puede ser leve.

Estenosis congénita del acueducto

Otro aspecto que hay que considerar en la categoría de los trastornos de la neurulación es la hiporregulación de genes en el eje vertical del tubo neural. En el caso del gradiente ventrodorsal debido a una expresión defectuosa de *SHH*, la agenesia sacra con médula espinal displásica en los niveles de las vértebras deficientes (y notocorda) es el mejor ejemplo. La hiporregulación en el gradiente dorsoventral de varios genes o familias de genes, como *ZIC2*, *SHH* en el prosencéfalo, *BMP* y *PAX*,

TABLA 64.3

Causas de estenosis congénita del acueducto

CAUSAS GENÉTICAS O SUPUESTAMENTE GENÉTICAS

- Holoprosencefalia
- Malformación de Chiari II
- Hidrocefalia ligada a X con estenosis del acueducto y paquigiria
- Hidrocefalia autosómica recesiva con estenosis del acueducto
- Mutación del gen dorsallizante en el eje vertical del tubo neural
- Agenesia de neurómeros mesencefálicos y metencefálicos
- Epitelio ependimario y plexo coroideo defectuoso primario (?)

CAUSAS ADQUIRIDAS EN EL ÚTERO

- Hemorragia intraventricular con trombo en el acueducto
- Infecciones congénitas (p. ej., infección por citomegalovirus, parotiditis)
- Ependimitis/ventriculitis con gliosis alrededor y dentro del acueducto
- Aracnoiditis crónica
- Hidranencefalia
- Membrana acueductal a través de la luz
- Secuencia de rotura del amnios
- Aneurismas, angiomas venosos y otras malformaciones vasculares
- Dilatación quística de espacios perivasculares de Virchow-Robin en el mesencéfalo
- Tumores del acueducto (p. ej., ependimoma, astrocitoma, hamartoma glioneuronal, tumor neuroepitelial del órgano subcomisural)
- Tumores que comprimen el techo del mesencéfalo desde arriba (p. ej., tumores y quistes pineales, quistes aracnoideos, lipomas)

De: Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L. y Trevenen, C. L. 2007, «Fetal aqueductal stenosis due to downregulation in the dorsoventral genetic gradient of the vertical axis of the neural tube», presentación.

pueden dar lugar a una holoprosencefalia (v. siguiente apartado, Holoprosencefalia) o pueden causar un desarrollo defectuoso del tabique dorsomedial del mesencéfalo con estenosis del acueducto (Sarnat et al, 2007). En la Tabla 64.3 se enumeran las diversas causas de estenosis congénita del acueducto (Sarnat et al, 2007).

Malformaciones de la línea media del prosencéfalo (de 4 a 8 semanas de gestación)

Una serie de malformaciones del desarrollo del prosencéfalo se relacionan embriológicamente con la lámina terminal que no se diferencia hacia estructuras telencefálicas. La lámina terminal es la membrana rostral del tubo neural primitivo que se forma con el cierre del neuroporo anterior. Los trastornos de la lámina terminal se expresan principalmente como defectos de la línea media, no solamente por su localización en la línea media, sino también porque el crecimiento lateral de los hemisferios cerebrales está afectado por la migración celular centrífuga deficiente o anormal para formar el córtex cerebral. La serie de malformaciones prosencefálicas de la línea media está relacionada con el tiempo embriológico del comienzo de cada una e incluye holoprosencefalia alobar, semilobar y lobar, arrinencefalia, displasia septoóptica, colpocefalia y agenesia del cuerpo calloso.

La propia lámina terminal, tras diferenciarse hacia estructuras del prosencéfalo, se transforma en la pared anterior del tercer ventrículo en el cerebro maduro. Se extiende ventralmente entre el quiasma óptico y dorsalmente entre el pico del cuerpo calloso. Algunos autores

dicen que una notocorda cefálica defectuosa induce defectos de la línea media del prosencéfalo. La relación embriológica compleja del neuroectodermo y del mesodermo en la ontogénesis precoz se conoce de forma incompleta.

Holoprosencefalia

La holoprosencefalia es una malformación en la que parece que los dos hemisferios cerebrales se unen en la línea media, pero realmente es un fallo de la escisión en el plano sagital medio de la vesícula cerebral embrionaria a los 33 días de gestación y, así, una hipoplasia paramedial del prosencéfalo. El holoprosencéfalo (HPE) tiene una frecuencia de 1:16.000 nacidos vivos (pero 1:250 de los fetos con aborto espontáneo en el primer trimestre). De aquí que sea una de las malformaciones cerebrales importantes más frecuentes.

Tradicionalmente se pensaba que el HPE era una malformación aislada. Se definían tres variantes: alobar, semilobar y lobar. Más adelante se añadió una cuarta variante, la variante *interhemisférica media* (Hahn y Pinter, 2002; Simon et al, 2002). Los datos de genética molecular recientes redefinen el HPE como una malformación frecuente de final del estadio, con seis mutaciones genéticas diferentes conocidas demostradas en varios casos (Tabla 64.4) (Golden, 1998). Se conocen otros defectos cromosómicos (en locus 3p26, 4,5, 6, 14q13, 14q21.1-q21.2, 20, 21q22.3) en los que la mutación genética especifica todavía no se ha identificado.

Los seis defectos genéticos conocidos son responsables de solamente el 20%, aproximadamente, de los casos estudiados, de tal manera que muchas más etiologías genéticas están por descubrir. Además, en cada una de las seis formas genéticas conocidas se ha demostrado cada una de las variantes anatómicas tradicionales de la holoprosencefalia, lo que significa que representan meramente gradaciones de gravedad sin implicación etiológica.

Un defecto en el gen *ZIC-2* se asocia con deleciones en el cromosoma 13q, y la holoprosencefalia es frecuente en lactantes con trisomía 13 (Brown et al. 1998). Una de las mutaciones genéticas más estudiadas es el gen fuertemente favorecedor del desarrollo ventral.

TABLA 64.4

Mutaciones genéticas mejor documentadas en la holoprosencefalia

LOCUS CROMOSÓMICO	GEN DEFECTUOSO	EFFECTO DE GRADIENTE VERTICAL
2p21	<i>SIX3</i>	Dorsoventral
7q36	<i>SHH</i>	Ventrodorsal (médula espinal, rombencéfalo), dorsoventral (mesencéfalo, prosencéfalo)*
13q32	<i>ZIC-2</i>	Dorsoventral
18q11.3	<i>TGIF</i>	Ventrodorsal
9q22.3	<i>PTCH</i>	Ventrodorsal
10q11.2	<i>DKK</i>	Ventrodorsal

* Aunque *SHH* es un potente gen ventralizante en la médula espinal y el rombencéfalo embrionarios, pruebas recientes (datos de: Blaess, S., Corrales, J. D. y Joyner, A. L. 2006, «Sonic hedgehog regulates Gli activator and repressor functions with spatial and temporal precision in the mid/hindbrain region», *Development*, vol. 133, págs. 1799-1809) indican que cambia su gradiente a nivel del mesencéfalo y de la mayoría de regiones rostrales del tubo neural y se vuelve dorsalizante en el eje vertical.

el *Sonic hedgehog* (*SHH*) la falta de expresión de este gen en el mesodermo precordial, situado en la zona ventral del extremo rostral de tubo neural, da lugar a falta de inducción neural (Roessler et al, 1996). La expresión anormal de *SHH* también puede alterarse en enfermedades metabólicas con síntesis del colesterol alterada y niveles séricos elevados de la molécula precursora de colesterol, 7-desidrocolesterol, como en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, asociado con holoprosencefalia (Kelley et al, 1996).

Después de los defectos cromosómicos, la asociación más frecuente de la holoprosencefalia es con la diabetes mellitus materna; la agenesia sacra es otra malformación frecuente en lactantes hijos de madres diabéticas. Ambas implican una regulación a la baja del *SHH*. Un defecto en el mismo locus cromosómico 7p36.2, asociado con una forma autosómica dominante de HPE, también afecta al *SHH* en el extremo posterior del tubo neural, más que en el anterior, y da lugar a agenesia del sacro (Lynch et al, 1995). El metabolismo alterado de la insulina puede afectar al *SHH* en la programación del tubo neural.

Los bulbos y los tubérculos olfatorios se diferencian unos pocos días después de la división del prosencefalo, pero la agenesia olfatoria casi siempre acompaña a todas las formas de holoprosencefalia, excepto a las más leves; por lo tanto, el término *arrinencefalia*, a menudo utilizado indistintamente, es incorrecto. La agenesia callosa también es una característica uniforme excepto en las formas más leves y la capa cerebral está macroscópicamente desorganizada, con heterotopias múltiples, sustancia gris cortical escasamente laminada y neuronas heterotópicas y células gliales en las meninges superpuestas. Son frecuentes las extensiones de la matriz germinal en los ventrículos laterales a través de aberturas en el epéndimo. Así pues, aunque la holoprosencefalia puede fecharse en aproximadamente los 33 días de gestación en su comienzo, el proceso patológico se extiende a lo largo de la mayor parte de la vida fetal.

Las variantes anatómicas de holoprosencefalia se han clasificado en cuatro tipos que reflejan grados diferentes de arquitectura cerebral anormal. La holoprosencefalia alobar se caracteriza por un cerebro con un único ventrículo telencefálico en la línea media, más que un par de ventrículos laterales, y la continuidad del córtex cerebral a través de la línea media frontal. El techo de los globos monoventriculares continúa en un quiste dorsal. El cuerpo estriado y el tálamo de ambos lados no están divididos, y el tercer ventrículo puede estar obliterado, con rudimentos de rosetas endimarias en su lugar. En la holoprosencefalia semilobar se forma posteriormente una cisura interhemisférica incompleta, y los lóbulos occipitales, incluidas las astas occipitales del sistema ventricular, pueden aproximarse a una configuración normal, a pesar de la falta de división de los lóbulos frontales en la línea media. La holoprosencefalia lobar es una disgenesia menos grave; los hemisferios se hallan bien formados, pero están en continuidad gracias a una banda de córtex en el polo frontal o en la superficie orbitaria, y la circunvolución cingulada y el *indusium griseum*, superpuestos al cuerpo calloso, forman una continuidad. El cuerpo calloso no se ha formado completamente, pero no está totalmente ausente, como en la holoprosencefalia alobar y semilobar. La variante interhemisférica medial consiste en hipoplasia de la parte media del cuerpo calloso y de las estructuras asociadas de la parte medial de los hemisferios. En las formas más graves de holoprosencefalia, los nervios ópticos son hipoplásicos o están fusionados, penetrando en un único ojo medial. Los defectos cerebelosos de la línea media, la ausencia de tractos piramidales y la malformación de las estructuras del tronco cerebral acompañan a las formas más graves de esta malformación. Habitualmente, la heterotopia meníngea o los nódulos glioneuronales marginales son el resultado de la

migración excesiva, quizá asociada con la ausencia de la capa granulosa externa transitoria del cerebro fetal en el HPE.

Por lo general, la holoprosencefalia se diagnostica en el momento del parto porque el 93% de los pacientes muestran displasias faciales de la línea media. La hipoplasia mediofacial está presente en la mayor parte de los pacientes con HPE, pero otros tienen una cara normal. El dismorfismo facial varía desde un hipotelorismo leve y ligera alteración del vómer hasta formas graves, incluida la *cebocefalia* con una única fosa nasal, hipotelorismo marcado y ausencia de los huesos premaxilares y del vómer para producir labio leporino y paladar ojival en la línea media, o *ciclopía* con una probóscide dorsal en la línea media hasta un único ojo en la línea media. La intensidad del dismorfismo facial no se correlaciona bien con la variante anatómica como se pensaba originalmente, expresada en una afirmación citada a menudo: «la cara predice al cerebro». La hipoplasia mediofacial se correlaciona, sin embargo, con la extensión rostrocaudal de la expresión genética defectuosa. Si el gradiente se extiende al neurómero mesencefálico embrionario y produce hipoplasia del cerebro medio, la formación de la cresta neural y la migración están afectadas (Sarnat y Flores-Samat, 2001a). La cresta neural mesencefálica es el origen más rostral de la cresta neural, y este tejido forma no solamente las estructuras nerviosas periféricas como los ganglios oftálmicos, sino también la mayoría de los huesos membranosos de la cara, el globo ocular (excepto la retina y coroides) y mucho tejido conectivo facial.

Las diversas formas de holoprosencefalia se observan bien mediante la mayoría de las técnicas de imagen (Fig. 64.9), incluida la ecografía prenatal. Las características de las imágenes de cada variante anatómica son distintivas (Hahn y Pinter, 2002) y se corresponden bien con los hallazgos neuropatológicos macroscópicos (Golden, 1998). Habitualmente, la arteria cerebral anterior es un único vaso ágico que cursa justo por debajo de la tabla interna del cráneo, un hallazgo patognomónico. Los senos sagitales están deformados o sustituidos por una red de venas anormales grandes que semejan el patrón embrionario precoz del drenaje venoso.

En la holoprosencefalia, el EEG muestra puntas multifocales que, a menudo, evolucionan a hirsutismo. En el período neonatal, el EEG se caracteriza por una actividad monorrítmica casi continua de alto voltaje alfa-theta, que se hace discontinuo durante el sueño. Los PEV también son anormales o están completamente ausentes.

La evolución clínica de la holoprosencefalia se caracteriza por un retraso profundo en el desarrollo y retraso mental, además de por un patrón mezclado de crisis epilépticas que, a menudo, son refractarias a medicaciones antiepilépticas. La presencia o ausencia de crisis no se relaciona con la gravedad ni con la variante anatómica del defecto del prosencefalo, ni tampoco se relaciona bien con la mutación genética (Hahn y Pinter, 2002). Puede haber una mejor correlación con el grado de extensión mediolateral de la expresión genética en la alteración de la arquitectura histológica del córtex, o puede relacionarse con una secuencia anormal de maduración de las sinapsis axosomáticas (inhibitorias) y axodendríticas (excitatorias) en relación con la maduración de la neurona invadida por estas terminaciones axónicas (Sarnat y Flores-Samat, 2001 a). Algunos pacientes desarrollan hidrocefalia y requieren una derivación ventriculoperitoneal. Esta alteración es, paradójicamente, más frecuente en las formas anatómicas menos graves de la malformación. En la forma grave, alobar, un «quiste dorsal» ocupa la totalidad de la mitad a los dos tercios posteriores del espacio intracraneal y, ocasionalmente, incluso protruye a través de la fontanela anterior como un encefalocele único que puede ser mayor que el resto de la cabeza. No se encuentra ningún otro tipo de encefalocele en la fontanela anterior. El quiste dorsal parece originarse de un receso suprapineal dilatado del

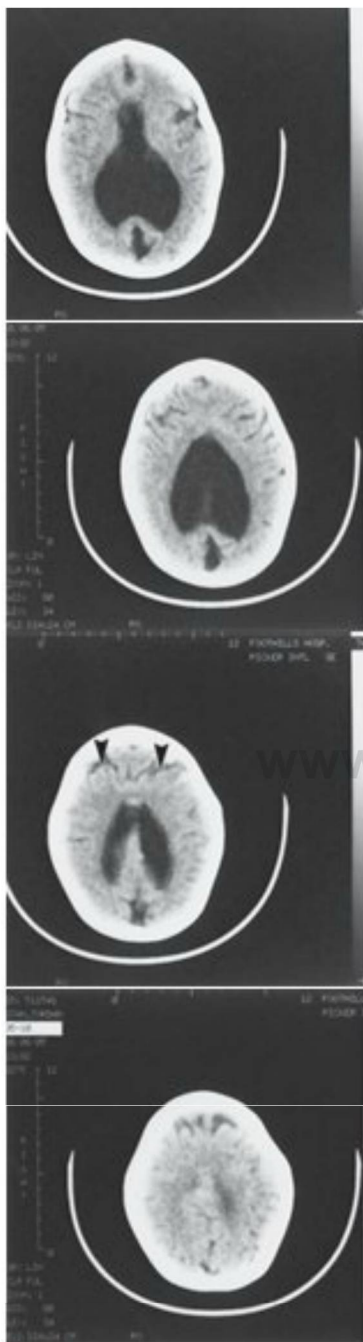


FIGURA 64.9 Escáner de tomografía computarizada de un niño de 6 años con holoprosencefalia semilobar. Los ventrículos laterales están unidos, particularmente en la zona frontal, pero muestran alguna división en las dos astas occipitales. Se ve un surco profundo anormal a través de los lóbulos frontales unidos [puntas de flecha]. Ésta es una de las diversas variantes radiológicas de la holoprosencefalia.

tercer ventrículo y, ulteriormente, es una membrana dorsal que incluye el techo del prosencéfalo, extendiéndose desde el hipocampo (Sarnat y Flores-Sarnat, 2001a).

Puede haber una disfunción endocrina asociada con afectación hipotalámica o pituitaria, y en aproximadamente el 86% de los casos, ocurre una diabetes insípida sensible a vasopresina, siendo otra disfunción hipotalámica-pituitaria mucho menos frecuente (Plawner et al, 2002). La base de esta afectación específica de los núcleos hipotalámicos paraventriculares y supraópticos puede ser la hipoplasia en algunos casos en los que la hipoplasia de la línea media afecta al diencéfalo así como al prosencéfalo (la mayoría de los pacientes), pero también ocurre en algunos niños sin ausencia de escisión hipotalámica. Una hipótesis es que el defecto génico primario suprime la expresión del gen *Orthopedia (OTP)* el *OTP* y los genes derivados, como *SIM1* y *BRN2*, son esenciales para la diferenciación terminal de las células neuroendocrinas de estos núcleos hipotalámicos (Sarnat y Flores-Sarnat, 2001a).

El tratamiento del HPE se dirige a las complicaciones, tales como crisis epilépticas, hidrocefalia y trastornos endocrinos. El potencial educacional y las necesidades dependen del grado de retraso mental, del lenguaje y del impedimento visual.

Arrinencefalia aislada y síndrome de Kallmann

La ausencia de bulbos, tractos y tubérculos olfatorios habitualmente acompaña a las malformaciones más extensas como holoprosencefalia y displasia septoóptica, pero pueden ocurrir con agenesia callosa o como una anomalía cerebral aislada. El síndrome de Kallmann es una afectación ligada a X o autosómica dominante limitada a los hombres, en la cual la anosmia secundaria a arrinencefalia sin otras malformaciones del prosencéfalo se asocia con falta de secreción de hormonas gonadotrópicas. El defecto genético es *KALI* en el locus cromosómico Xp22.3. El gen *EMX2* también está implicado, aunque la esquizencefalia no se da en el síndrome de Kallmann (Taylor et al, 1999). Los reflejos olfatorios pueden suscitarse siempre en el recién nacido tras 32 semanas de gestación y suministran un suplemento útil para la exploración neurológica de los recién nacidos con sospecha de disgenesia cerebral.

Displasia septo-óptico-pituitaria

En 1956, De Mosier reconoció, por primera vez, la asociación de un septo pelúcido rudimentario o ausente con hipoplasia del quiasma y de los nervios ópticos. El subdesarrollo del cuerpo calloso y de la comisura anterior y el desprendimiento del fórnix de la superficie ventral del cuerpo calloso son características adicionales. Los pacientes con esta combinación de anomalías se superponen con otros que tienen holoprosencefalia semilobar, y algunos niños con displasia septoóptica también tienen arrinencefalia.

Los trastornos del eje hipotálamo-pituitario a menudo ocurren en la displasia septoóptica y oscilan desde un déficit aislado de hormona del crecimiento hasta panhipopituitarismo y secreción deficiente de hormona antidiurética. Los hamartomas hipotalámicos, la gliosis y la ausencia de algunos núcleos hipotalámicos pueden asociarse con una pituitaria histológicamente normal. La ausencia de la neurohipófisis se puede observar en la autopsia en algunos casos.

Los defectos de la línea media del cerebelo y la hidrocefalia ocurren invariablemente con la displasia septoóptica. La lesión cerebelosa denominada *rombencefalosinapsis* consiste en una aplasia del vermis y de la fusión en la línea media de los hemisferios cerebelosos y de los núcleos dentados, probablemente secundaria a la regulación

a la baja de un gen favorecedor del desarrollo dorsal al nivel del rombómero 1 (Sarnat, 2000).

Las manifestaciones clínicas se relacionan fundamentalmente con deficiencias endocrinas y deterioro de la visión. La ataxia puede compensarse si el vermis cerebeloso está afectado levemente. Las crisis epilépticas no son frecuentes. Habitualmente el desarrollo intelectual es normal. El hipertelorismo no es un hallazgo constante. Los cromosomas son invariablemente normales. El gen *HESX1* es defectuoso en, al menos, algunos casos (Dattani et al, 1998). No se han publicado casos familiares. Sin embargo, existe una incidencia alta de embarazo en adolescentes y abuso de fármacos al principio de la gestación en madres de lactantes afectados. La displasia septo-óptica-pituitaria se ha descrito en un hijo de madre diabética.

Deleciones romboméricas y expresión genética ectópica

En la bibliografía son infrecuentes los pacientes con ausencia de ciertas partes del cerebro. Sólo recientemente, con el conocimiento de familias de genes responsables de la segmentación del tubo neural (p. ej., *HOX*, *WNT*, *PAX*), se han podido comprender estas curiosidades médicas desde el punto de vista de la embriología molecular. La agenesia de la parte media del cerebro y de la protuberancia superior (metencéfalo) con hipoplasia cerebelosa se atribuye al gen *EN2*, que produce una malformación casi idéntica en el modelo de ratón deficiente del gen (Sarnat et al, 2002). Los genes *EN1* y *WNT1* también son esenciales para el desarrollo del mesencéfalo y el rombómero 1, pero los modelos animales de esos defectos genéticos producen agenesia total del cerebelo. La ausencia del cuerpo estriado puede deberse a una mutación del gen *EMX1*, que es esencial en la programación del telencéfalo basal, pero no del córtex cerebral (Sarnat y Flores-Sarnat, 2001a). Las malformaciones de Chiari, particularmente el tipo II, son explicadas de forma incompleta por teorías mecánicas de la patogenia, pero una hipótesis de la expresión ectópica de genética molecular proporciona una explicación más completa y razonable (v. el apartado «Malformaciones de Chiari») (Sarnat y Flores-Sarnat, 2001b, 2004). A pesar de la documentación de muchas de estas malformaciones genéticas en modelos experimentales y animales, no se han confirmado definitivamente en humanos.

Agenesia del cuerpo calloso

Una placa comisural se diferencia en la lámina terminal en el día 39 de la vida embrionaria. La placa actúa como puente para el paso de axones y suministra un camino glial preformado para guiar el crecimiento decusatorio de los conos de los axones comisurales. La proyección interhemisférica de los primeros axones está precedida por una degeneración microquistica en la placa comisural y la muerte fisiológica de los astrocitos. Los axones callosos más precoces aparecen a los 74 días en el embrión humano, la rodilla y el esplenio se reconocen a los 84 días y la morfología adulta se consigue a los 115 días.

La patogenia de la agenesia del cuerpo calloso se relaciona con dos aspectos de la placa comisural. Si esta placa no está disponible para guiar a los axones que cruzan, el cuerpo calloso no se desarrolla. Sin embargo, el fallo de la degeneración fisiológica de una porción de la placa da lugar a una barrera glial para el paso de axones, y las fibras callosas primordiales se desvían posteriormente hacia otros destinos dentro de su hemisferio de origen (bucle de Probst) o desaparecen.

La agenesia del cuerpo calloso es una malformación frecuente, con una prevalencia del 2,3% en los escáneres de tomografía compu-

tarizada (TC) en Norteamérica y del 7-9% en Japón. En la mayoría de los casos son malformaciones aisladas, pero la agenesia del cuerpo calloso es una característica adicional de muchas otras displasias pro-encefálicas; también ocurre con la aplasia del vermis cerebeloso y el tracto piramidal anormal. La agenesia simple del cuerpo calloso puede afectar a la totalidad de la comisura o ser parcial, afectando habitualmente sólo a las fibras posteriores. La hipoplasia o la agenesia parcial de la comisura es mucho más común que la agenesia total. En la agenesia del cuerpo calloso las comisuras anterior e hipocámpica siempre están bien formadas o son grandes.

Una forma genética infrecuente de la agenesia del cuerpo calloso se asocia con migración defectuosa de la cresta neural produciendo megacolon agangliónico (enfermedad de Hirschsprung). La causa es un gen humano defectuoso, proteína-1 de interacción con Smad (*SMADI*), en el locus cromosómico 2q22-q23 (Cacheux et al, 2001). En ausencia del cuerpo calloso, los ventrículos laterales están desplazados lateralmente y el tercer ventrículo se eleva entre ellos (Fig. 64.10). Con frecuencia, los ventrículos también están levemente dilatados, pero la presión in-



FIGURA 64.10 Neuroencefalograma, de un período anterior a otras técnicas de imagen, de un niño de 18 meses con agenesia del cuerpo calloso asociada a un quiste aracnoideo interhemisférico (*punta de flecha*), una complicación de algunos casos de agenesia del cuerpo calloso. Los ventrículos laterales están ampliamente separados del lado medial de cada hemisferio por el haz de Probst; el tercer ventrículo surge entre ellos. El tronco cerebral, el cerebelo y las circunvoluciones cerebrales corticales parecen normales. El paciente tiene retraso mental y epilepsia.

traventricular es normal. La anomalía puede demostrarse por la mayoría de las técnicas de imagen. Los diversos grados de agenesia parcial del cuerpo calloso producen diversas variantes radiográficas.

Los síntomas clínicos de la agenesia del cuerpo calloso pueden ser mínimos y no reconocidos en niños de inteligencia normal, aunque el examen neurológico detallado descubre deficiencias en la transferencia interhemisférica de la información perceptiva para la expresión verbal. En algunos casos se encuentra retraso mental o incapacidades de aprendizaje. Es común la epilepsia, particularmente en pacientes que se diagnostican en los primeros años de vida. Las crisis se relacionan más con displasias corticales focales menores que con la propia agenesia callosa. Está presente el hipertelorismo en muchos, pero no en todos, y a menudo se asocia con exotropía e incapacidad para converger.

El EEG muestra característicamente la asincronía interhemisférica o la mala organización, con o sin puntas multifocales, pero no es suficientemente específico para establecer el diagnóstico. Una buena clave son las puntas asincrónicas durante el sueño después de los 18 meses de edad.

Se describen varias formas hereditarias de agenesia del cuerpo calloso, además de que ocurran como una anomalía adicional en algunos casos de esclerosis tuberosa y en varios síndromes genéticos. El síndrome de Andermann es un síndrome recesivo autosómico de la agenesia callosa, con deficiencia mental y neuropatía periférica. El síndrome de Aicardi consiste en agenesia del cuerpo calloso, lagunas coriorretinianas, anomalías vertebrales, retraso mental y epilepsia mioclónica. Este trastorno se encuentra casi exclusivamente en niñas y se piensa que es dominante ligado a X (*locus* cromosómico Xp22) y, generalmente, letal en el feto masculino. El EEG muestra un patrón asimétrico característico y un patrón asincrónico de «burst-suppression». Los hallazgos neurológicos en el síndrome de Aicardi incluyen diversas displasias menores, además de agenesias del cuerpo calloso y de la comisura anterior y un córtex polimicrogriado no laminado con neuronas anormalmente orientadas. La agenesia del cuerpo calloso es un componente frecuente en muchos trastornos cromosómicos, particularmente en las trisomías 8, 11 y 13. El lipoma interhemisférico, que sustituye parte del cuerpo calloso, se asocia con una alta incidencia de epilepsia.

Colpocefalia

La colpocefalia es una dilatación selectiva de las astas occipitales que no se debe a un aumento de la presión intraventricular, sino más bien a pérdida de la sustancia blanca. Las alteraciones que pueden producir colpocefalia son tres: 1) puede aparecer como una malformación primaria, histológicamente asociada con córtex estriado pobremente laminado, heterotopia subcortical y revestimiento ependimario de las astas occipitales defectuosos; 2) es frecuente en muchos casos de agenesia del cuerpo calloso por la ausencia del esplenio e hipoplasia de la sustancia blanca, y 3) puede ser el resultado adquirido de leucomalacia periventricular, especialmente en lactantes prematuros, a causa de la pérdida de sustancia blanca periventricular en la mitad posterior de los hemisferios cerebrales.

Los hallazgos clínicos son habitualmente el retraso mental, la diplexia espástica, la epilepsia y la pérdida de la visión, pero no siempre causan ceguera completa. La mayoría de los casos se han detectado por TC en el período neonatal o en la primera infancia. La ventriculografía isotópica muestra una dinámica normal del LCR en la mayoría de los casos. La colpocefalia se asocia con varios síndromes y trastornos sistémicos, incluida enfermedad cerebrohepatorrenal (Zellweger), hemimegalencefalia y varios trastornos cromosómicos. El EEG en la col-

pocefalia oscila desde normal, en casos leves, hasta casi hiparritmia en lactantes que desarrollan epilepsia mioclónica. Es frecuente el trazado lento bilateral posterior de bajo voltaje con puntas occipitales.

También la colpocefalia se desarrolla tarde en la vida fetal por el infarto y degeneración quística de la sustancia blanca profunda del tercio posterior de los hemisferios cerebrales, más que por un trastorno del desarrollo de la migración neuroblástica. No debe confundirse con la hidrocefalia.

Trastornos de la migración neuroblástica precoz (de 8 a 20 semanas de gestación)

Lisencefalia (agiria)

La lisencefalia es un fallo del desarrollo de las circunvoluciones del córtex cerebral por una migración neuroblástica defectuosa. El córtex permanece liso, como en el cerebro embrionario (v. Fig. 64.8). Las migraciones del cerebelo y del tronco cerebral también suelen estar implicadas, pero la vía embrionaria del cuerpo gangliotalámico no está alterada, de tal manera que los ganglios basales y el tálamo están bien formados. Las anomalías estructurales y metabólicas del epéndimo fetal pueden ser factores importantes para alterar el desarrollo normal de las células gliales radiales.

La arquitectura celular del neocórtex en la lisencefalia toma una de dos formas. En la primera, se desarrolla una secuencia de cuatro capas. La capa más externa es una zona molecular ampliada; la capa 2 contiene neuronas que corresponden a las láminas normales III, V y VI; la capa 3 es escasa en células y la capa 4 contiene neuronas heterotópicas que han migrado incompletamente. El tamaño disminuido del cerebro da lugar a microcefalia, con ventrículos ensanchados que representan un estadio fetal más que una hidrocefalia por presión y una fosa de Silvio descubierta que representa una falta de operculación. La segunda forma de anomalía de la arquitectura cortical en la lisencefalia son agrupaciones desorganizadas de neuronas con orientación aleatoria, formando capas no definidas o de patrón predecible. La lisencefalia tipo 2 se asocia con varios síndromes genéticos estrechamente relacionados: síndrome de Walker-Warburg, distrofia muscular de Fukuyama, enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori y síndrome de Meckel-Gruber. El encefalocele puede asociarse con algunos casos de lisencefalia (v. Fig. 64.8).

Síndrome de Miller-Dieker (lisencefalia tipo 1)

El síndrome de Miller-Dieker es una lisencefalia familiar caracterizada clínicamente por microcefalia y facies peculiar que incluye micrognatia, frente alta, labio superior delgado, nariz corta con ventanas nasales hacia fuera e implantación baja de las orejas (Fig. 64.11). Neurológicamente, los niños tienen un retraso del desarrollo en la lactancia y retraso mental, falta de respuesta normal a los estímulos, muestran inicialmente hipotonía muscular que más tarde evoluciona a espasticidad y opistótonos y desarrollan convulsiones resistentes al tratamiento. Es frecuente la muerte antes del primer año de edad. A menudo, el EEG muestra descargas punta-onda focales o multifocales que más tarde se transforman en ráfagas bisincronas de actividad paroxística difusa y ritmos difusos de voltaje extremadamente alto, con actividad theta y beta. En la autopsia, los casos originales tenían falta de desarrollo de las circunvoluciones del córtex cerebral. Posteriormente, los pacientes con las características craneofaciales y curso clínico característicos mostraron desarrollo de las circunvoluciones, aunque éstas eran anormales y predominaba la paquigiria. Se propuso el término *síndrome de Miller-Dieker* para distinguir este síndrome.



FIGURA 64.11

A, Este niño de 7 meses tiene el síndrome de Miller-Dieker. Presenta posturas no habituales de las extremidades y opistótonos, que no se ven en todos los pacientes con este trastorno genético. Obsérvese la gastrostomía que requirió. B, Tiene la fadés típica de este síndrome genético, con frente alta, ventanas de la nariz hacia arriba y surco nasolabial largo. Su mirada está dispersa, pero no hay paresia de los músculos extraoculares. C, Vista sagital y (D) parasagital de las imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1, que muestran lisencefalia tipo 1 con ventriculomegalia solamente leve. El cerebelo y el tronco cerebral, incluida la protuberancia basal, están macroscópicamente bien formados. El cuerpo calloso es muy delgado. Los espacios extraaxiales (es decir, subaracnoideos) son amplios en las convexidades de los hemisferios cerebrales y en las cisternas que rodean al tronco cerebral.

me de otros casos de lisencefalia sin las características clínicas ni la dismorfia facial. En la mayoría de los pacientes con síndrome de Miller-Dieker se ha demostrado una microdeleción en el *locus* cromosómico 17p13.3 con estudios de alta resolución y los familiares de los pacientes también muestran el defecto (Chong et al, 1997). El gen responsable es *LIS1*. En el síndrome de Miller-Dieker el examen histológico del cerebro confirma la presencia de un trastorno grave de la migración neuroblástica, como en otros casos de lisencefalia.

Síndrome de Walker-Warburg y síndromes relacionados (lisencefalia tipo 2)

La lisencefalia/paquigiria tipo 2 incluye varios trastornos distintivos de diverso origen genético. Todos ellos afectan a la organización terminal y a la arquitectura de la placa cortical, y la mayoría de ellos incluyen una miopatía distrófica. En la distrófia muscular de Fukuyama se asocia una distrófia muscular congénita con disgenesia cerebral de este tipo, debida a la mutación en el gen Fukutin. Aunque es común en Japón, donde es la segunda causa más frecuente de distrófia muscular (después de la distrófia tipo Duchenne), es infrecuente en otras etnias. La enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori es más frecuente en Finlandia, pero también existe en otros grupos étnicos del norte de Europa. Otra distrófia muscular congénita es la alteración de Walker-Warburg, que se encuentra en diversos grupos étnicos. Lina lisencefalia tipo 2 autosómica recesiva asociada con hipoplasia cerebelosa se debe a la expresión defectuosa de Reelin y la hidrocefalia congénita ligada a X (habitualmente debida a una

atresia del acueducto) se asocia con paquigiria y mutación del gen de adhesión celular *LICAM*.

Heterotopia laminar subcortical (heterotopia en banda) y heterotopia nodular periventricular bilateral

La heterotopia laminar subcortical y la heterotopia nodular periventricular bilateral son ambas el resultado de un rasgo recesivo ligado a X que ocurre casi exclusivamente en mujeres. Ambos trastornos se manifiestan clínicamente como trastornos epilépticos graves en la infancia, aunque a menudo se asocian también con retraso mental y otros déficits neurológicos. En la heterotopia laminar subcortical, una banda heterotópica de sustancia gris dentro de la sustancia blanca subcortical yace paralela al córtex cerebral superpuesto pero separada de él por sustancia blanca. Histológicamente, el córtex no está laminado, como sería lo normal, y consta de neuronas sin orientación y células y fibras gliales con arquitectura escasamente organizada. Los pocos fetos varones que no se han abortado espontáneamente han nacido, además, con lisencefalia, e incluso con déficits neurológicos más graves. En la heterotopia laminar subcortical se han identificado el gen defectuoso y su producto de transcripción; este último se denomina *doblecortina* (Gleeson et al, 1999). En la heterotopia nodular periventricular bilateral existen islotes de neuronas y células gliales en las regiones subependimarias, alrededor de los ventrículos laterales, y son células neuroepiteliales que han madurado en su sitio de

origen sin migrar (Eksioglu et al, 1996). El gen responsable es *FilaminA-1*. Ambas alteraciones se demuestran mejor por RM, pero también se detectan por TC.

Esquizencefalia

Las divisiones profundas o superficiales en la región de la cisura de Silvio, con labios abiertos o cerrados, son una configuración denominada *esquizencefalia*. Este proceso se asocia con expresión defectuosa del gen *EMX2* (Granata et al, 1997). Puede asociarse con un grado variable de lisencefalia/paquigiria y puede ser bilateralmente simétrico o asimétrico, más intenso en un lado o incluso unilateral.

Trastornos de la migración neuroblástica tardía (después de las 20 semanas de gestación)

Aunque la mayoría de las migraciones neuronales en el desarrollo del cerebro ocurren en la primera mitad de la gestación, continúan las migraciones tardías en las células nerviosas inmaduras. Unos pocos precursores neuronales siguen migrando al córtex cerebral tras las 20 semanas de gestación. Los trastornos perinatales de la irrigación cerebral, las pequeñas hemorragias intraparenquimatosas en los lactantes prematuros, las infecciones intracraneales y la hidrocefalia son ejemplos de complicaciones perinatales frecuentes que pueden interferir con las migraciones neuronales tardías, bien destruyendo los neuroblastos en migración o bien interrumpiendo las guías de fibras gliales radiales. Una gliosis reactiva puede apreciarse tan pronto como a las 20 semanas de gestación en el cerebro fetal y la proliferación de astrocitos ya es evidente 4 días después de la agresión. Una placa gliótica puede bloquear la migración neuronal.

Trastornos del desarrollo cerebeloso (32 días de gestación a 1 año después del nacimiento)

De todas las estructuras importantes del cerebro, el cerebelo es la que tiene el periodo más largo de desarrollo embriológico. La diferenciación neuroblástica de las placas cerebelosas (labios rómbicos de His) de la futura médula oblongada dorsolateral y de los recesos laterales del futuro cuarto ventrículo se reconoce a los 32 días. La migración neuroblástica de la capa granular externa no está completa hasta 1 año después de nacer. Como resultado de esta ontogenia prolongada, el cerebelo es vulnerable a agresiones teratogénicas durante más tiempo que la mayor parte del sistema nervioso. Las malformaciones del cerebelo pueden ser focales, limitadas al cerebelo o asociadas con otras displasias del tronco cerebral o cerebrales. El córtex cerebeloso es especialmente susceptible a los efectos tóxicos de numerosos fármacos, productos químicos, infecciones víricas y agresiones isquémicas-hipóxicas.

Aplasia selectiva del vermis

La hipoplasia o aplasia selectiva del vermis, con hemisferios laterales intactos, ocurre en algunos trastornos genéticos en asociación con otros defectos de la línea media que afectan al prosencéfalo, como en algunos casos de holoprosencefalia y de agenesia del cuerpo calloso. La hiperpnea episódica, los movimientos oculares anormales, la ataxia y el retraso mental son característicos del *síndrome de Joubert*, un rasgo específico autosómico recesivo. El síndrome de Joubert tiene una evolución variable, pero con frecuencia empeora progresivamente, con mejoría en algunos casos. Pueden asociarse anomalías de órganos viscerales y polidactilia.

Aplasia selectiva de los hemisferios cerebelosos

La agenesia selectiva de los hemisferios cerebelosos es mucho menos común que la aplasia aislada del vermis. Otros componentes del sistema cerebeloso, como el núcleo dentado y la oliva inferior, también pueden estar displásicos. Los hemisferios laterales y los núcleos olivares inferiores y del puente están afectados selectivamente con más frecuencia en ciertas enfermedades degenerativas de origen genético, como la atrofia olivopontocerebelosa y otras degeneraciones espino-cerebelosas.

Malformación de Dandy-Walker

La malformación de Dandy-Walker consiste en la balonización de la mitad posterior del cuarto ventrículo. Con frecuencia, aunque no siempre, está asociada con falta de abertura del agujero de Magendie. Además, el vermis cerebeloso posterior es aplásico y puede haber heterotopia de los núcleos de la oliva inferior, paquigiria del córtex cerebral y otras anomalías cerebrales y, a veces, viscerales. Casi siempre se desarrolla una hidrocefalia por obstrucción pero, si se trata precozmente, el pronóstico puede ser bueno. Las minusvalías neurológicas, como la diplegia espástica y el retraso mental, probablemente están más relacionadas con las malformaciones asociadas del cerebro y con la hidrocefalia.

Malformaciones de Chiari

La malformación de Chiari es un desplazamiento de las amígdalas y del vermis posterior del cerebelo a través del agujero magno, comprimiendo la unión bulbomedular. Esta forma simple se denomina *malformación de Chiari Tipo I*. El tipo II incluye un desplazamiento adicional hacia abajo de un bulbo inferior distorsionado y una displasia de los núcleos bulbares. Es una característica constante del mielomeningocele lumbosacro. La malformación de Chiari tipo III en realidad es una espina bífida cervical con encefalocele cerebeloso. Chiari identificó originalmente un tipo IV en 1896, pero este tipo actualmente se reconoce como una hipoplasia cerebelosa que no tiene relación con los otros tipos y el término *malformación de Chiari tipo IV* debe usarse solamente en su contexto histórico. La hidrocefalia se asocia frecuentemente con malformaciones de Chiari.

La patogenia ha sido objeto de controversia durante muchos años. Las teorías mecánicas han dominado desde los tiempos de Chiari: 1) la teoría de la tracción, un resultado de inclinación de la médula espinal con tracción a medida que crece la columna vertebral; 2) la teoría de la pulsión de una hidrocefalia fetal empujando al cerebelo y al tronco cerebral desde arriba, y 3) la teoría del conflicto de espacio, según la cual una pequeña fosa posterior proporciona espacio insuficiente para el crecimiento de estructuras neurológicas y produce un «efecto de tubo de pasta de dientes». De hecho, la tórula es demasiado baja y el volumen de la fosa posterior es pequeño, de tal manera que esta última explicación es un verdadero factor contribuyente, pero solamente en la última parte de la gestación como un factor secundario superpuesto. Una hipótesis de genética molecular de la expresión ectópica de un gen de segmentación en los rombómeros explica no solamente la malformación de Chiari, sino también las anomalías del tronco cerebral, la mielodisplasia y la formación ósea defectuosa de los huesos occipitales basales y superiores que da lugar a una fosa posterior demasiado pequeña (Sarnat, 2004a).

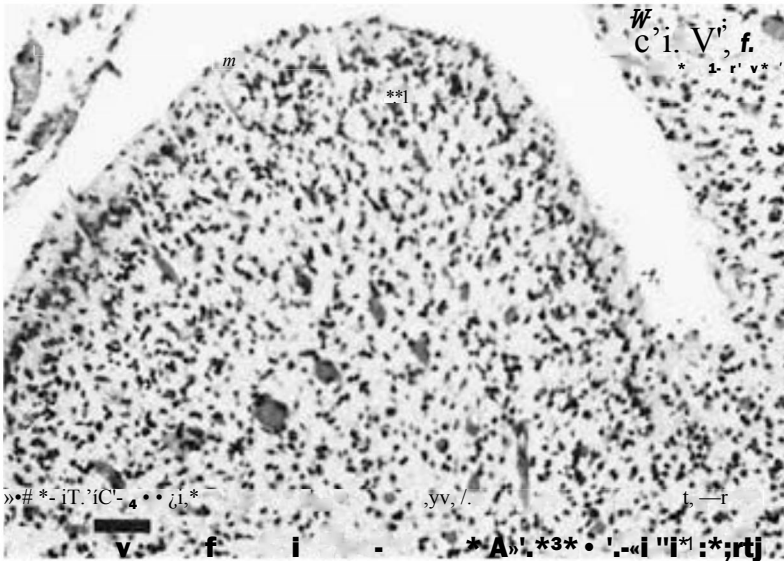


FIGURA 64.12 Córtex cerebeloso de un lactante con hipoplasia cerebelosa que muestra gliosis extensa y pérdida de todos los elementos neuronales. Esta apariencia histológica se asemeja a la de la esclerosis cerebelosa secundaria a lesión adquirida, pero en esta última entidad habitualmente hay unas pocas neuronas que todavía sobreviven. Algunos casos de hipoplasia cerebelosa muestran pérdida selectiva de células granulares y preservación de las células de Purkinje. (Tinción de hematoxilina-eosina. Barra = 100 μ m.)

Hipoplasia global cerebelosa

La hipoplasia global cerebelosa tiene distintas causas, entre las que se incluyen enfermedades cromosómicas y genéticamente determinadas, la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad del pelo crespo de Menkes, algunos casos de atrofia muscular espinal y casos esporádicos de causa desconocida. Histológicamente, puede haber una deficiencia selectiva de las células granulares o una pérdida de las células de Purkinje y otros elementos neuronales, además de las células granulares (Fig. 64.12). En la deficiencia selectiva de células granulosas los axones y las dendritas de las células de Purkinje están deformados.

En la presentación clínica, las características más constantes de la hipoplasia cerebelosa en lactantes son el retraso del desarrollo y la hipotonía muscular generalizada. El titubeo del tronco y la ataxia se hacen evidentes tras varios meses y el nistagmo y el temblor intencional pueden aparecer en casos graves. Los reflejos tendinosos de estiramiento habitualmente están reducidos, pero pueden ser hiperactivos si también existe un déficit del tracto corticoespinal a causa de la afectación cerebral.

Displasias focales cerebelosas

Las displasias focales y los hamartomas del córtex cerebral (Fig. 64.13) son, con frecuencia, hallazgos incidentales en la autopsia y, a menudo,

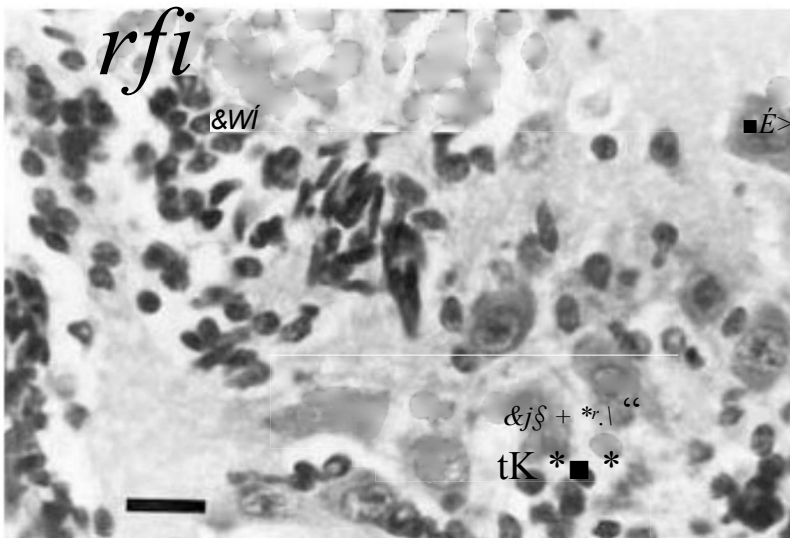


FIGURA 64.13 Displasia focal del córtex cerebeloso. Está alterada la arquitectura laminar normal y las células granulosas y de Purkinje muestran una orientación y disposición al azar. Algunas células granulosas tienen forma de huso, que semejan la configuración asumida durante el tránsito de la capa granular externa en el desarrollo normal. Esta displasia se debe a una migración neuronal defectuosa, y probablemente ocurre a la mitad de la gestación. (Tinción de hematoxilina-eosina. Barra = 15 μ m.)

clínicamente asintomáticos. Las lesiones más extensas presentan hallazgos clínicos cerebelosos anormales. Estas pequeñas malformaciones focales son un trastorno de la migración neuronal que puede estar programado como defectos genéticos o, más frecuentemente, adquiridas por agresiones breves durante el largo periodo del desarrollo cerebeloso. Las agresiones isquémicas focales y la exposición a fármacos citotóxicos o virus están entre las causas más frecuentes. Las células granulosas del córtex cerebeloso retienen una capacidad regenerativa perdida al principio de la gestación por la mayoría de las otras neuronas, pero el patrón regenerativo de la laminación en el córtex cerebeloso puede ser imperfecto.

Craneosinostosis

En la actualidad, se estima que el desarrollo del cráneo y de las suturas está estrechamente relacionado con la formación neuromérica en el tubo neural. Se han identificado más de 100 síndromes con un componente de craneosinostosis. Varios tienen una base genética, entre ellos los síndromes de Apert, Crouzon, Pfeiffer y Saethre-Chotzen. Éstos se relacionan con defectos en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico y, en algunos, se han reconocido genes específicos causales, tales como *TWIST* (Flores-Sarnat, 2002b). Todavía se desconocen las bases genéticas de las craneosinostosis aisladas de las suturas coronales y sagitales más frecuentes. Antaño se pensaba que eran solamente un defecto estético, pero actualmente se sabe que, en los casos no tratados, puede aparecer un defecto neurológico. Los avances en las técnicas de imagen han aumentado el diagnóstico prenatal y el posnatal, y los avances paralelos en la cirugía craneofacial hacen el tratamiento más eficaz desde una perspectiva neurológica y estética. La verdadera craneosinostosis debe distinguirse de las deformidades posturales de la cabeza como resultado de una compresión prenatal anormal por la pelvis materna y los efectos posnatales de la posición de la cabeza, particularmente en lactantes prematuros.

Bibliografía

- Barth, P. G., Blennow, G., Lenard H. G., et al. 1995, The syndrome of autosomal recessive pontocerebellar hypoplasia, microcephaly and extrapyramidal dyskinesias (pontocerebellar hypoplasia type 2): compiled data from 10 pedigrees, *Neurology*, vol. 45, pp. 311-317
- Blaess, S., Corrales, J. D., & Joyner, A. L. 2006, Sonic hedgehog regulates Gli activator and repressor functions with spatial and temporal precision in the mid/hind-brain region, *Development*, vol. 133, pp. 1799-1809
- Brown, S. A., Warburton, D., Brown, L. Y., et al. 1998, Holoprosencephaly due to mutations in *Zic2*, a homologue of *Drosophila odd-paired*, *Nat Genet*, vol. 20, pp. 180-183
- Cacheux, V., Dastot-Le Moal, F., Kaariainen, H., et al. 2001, Loss-of-function mutations in *SIP1 Smad interacting protein 1* result in a syndromic Hirschsprung disease, *Hum Mol Genet*, vol. 10, pp. 1503-1510
- Chevassus-au-Louis, N., Baraban, S. C., Gaiarsa, J.-L., & Ben-Ari, Y. 1999, Cortical malformations and epilepsy: new insights from animal models, *Epilepsia*, vol. 40, pp. 811-821
- Chong, S. S., Pack, S. D., Roschke, A. V., et al. 1997, A revision of the lissencephaly and Miller-Dieker syndrome critical regions in chromosome 17p13.3, *Hum Mol Genet*, vol. 6, pp. 147-155
- Clark, D. C., Mizuguchi, M., Antalffy, B., et al. 1997, Predominant localization of the *LIS* family of gene products to Cajal-Retzius cells and ventricular neuroepithelium in the developing human cortex, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 56, pp. 1044-1052
- Curran, T., & D'Arcangelo, G. 1998, Role of *Reelin* in the control of brain development, *Brain Res Rev*, vol. 26, pp. 285-294
- Dattani, M. T., Martínez-Barbera, J. P., Thomas, P. Q., et al. 1998, Mutations in the homeobox gene *HESX1/Hesx1* associated with septo-optic dysplasia in human and mouse, *Nature Genet*, vol. 19, pp. 125-133
- Dupuy, S., & Houser, C. R. 1997, Developmental changes in GABA neurons of the rat dentate gyrus: an in situ hybridization and birthdating study, *J Comp Neurol*, vol. 389, pp. 402-418
- Dutt, S., Matasci, M., Sommer, L., & Zimmermann, D. R. 2006, Guidance of neural crest cell migration: the inhibitory function of the chondroitin sulfate proteoglycan, versican, *Scient World J*, vol. 6, pp. 1114-1117
- Eksioglu, Y. Z., Scheffere, I. E., Cardenas, P., et al. 1996, Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development, *Neuron*, vol. 16, pp. 77-87
- Flores-Sarnat, L. 2002a, Hemimegalencephaly: Part 1. Genetic, clinical and imaging aspects, *J Child Neurol*, vol. 17, pp. 373-384
- Flores-Sarnat, L. 2002b, New insights into craniosynostosis, *Semin Ped Neurol*, vol. 9, pp. 274-291
- Flores-Sarnat, L. 2006, Neurocutaneous syndromes and hemimegalencephaly, in *Neurocutaneous Syndromes in Children*, edited by P. Curatolo, D. Riva, John Libbey Eurotext and Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, pp.55-72
- Flores-Sarnat, L., Sarnat, H. B., Dávila-Gutiérrez, G., & Alvarez, A. 2003, Hemimegalencephaly: Part 2. Neuropathological aspects suggesting a disorder of cellular lineage, *J Child Neurol*, vol. 18, pp. 776-785
- Gleeson, J. G., Minnerath, S. H., Fox, J. W., et al. 1999, Characterization of mutations in the gene *douhlecortin* in patients with double cortex syndrome, *Ann Neurol*, vol. 45, pp. 146-153
- Golden, J. A. 1998, Holoprosencephaly. A defect in brain patterning, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 57, pp. 991-999
- Granata, T., Farina, L., Faiella, A., et al. 1997, Familial schizencephaly associated with *EMX2* mutation, *Neurology*, vol. 48, pp. 1403-1406
- Gressens, P. 2006, Pathogenesis of migration disorders, *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp.135-140
- Hahn, J. S., & Pinter, J. D. 2002, Holoprosencephaly: genetic, neuroradiological and clinical advances, *Semin Ped Neurol*, vol. 9, pp. 309-319
- Israely, I., Costa, R. M., Xie, C. W., et al. 2004, Deletion of the neuron-specific protein delta-catenin leads to severe cognitive and synaptic dysfunction, *Curr Biol*, vol. 14, pp. 1657-1663
- Jaquier, M., Klein, A., Boltshauser, E. 2006, Spontaneous pregnancy outcome after prenatal diagnosis of anencephaly, *BJOG*, vol. 113, pp. 951-953
- Johansson, C. B., Momma, S., Clarke, D. L., et al., 1999, Identification of a neural stem cell in the adult mammalian nervous system, *Cell*, vol. 96, pp. 25-34
- Jouet, M., & Kenrick, S. 1995, Gene analysis of LI neural cell adhesion molecule in prenatal diagnosis of hydrocephalus, *Lancet*, vol. 345, pp. 161-162
- Kelley, R. L., Roessler, E., Hennekam, R. C., et al. 1996, Holoprosencephaly in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: does abnormal cholesterol metabolism affect the function of *Sonic hedgehog*? *Am J Med Genet*, vol. 66, pp. 78-84
- Kendler, A., & Golden, J. A. 1996, Progenitor cell proliferation outside the ventricular and subventricular zones during human brain development, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 55, pp. 1253-1258
- Lynch, S. A., Bond, P. M., Copp, A. J., et al. 1995, A gene for autosomal dominant sacral agenesis maps to the holoprosencephaly region at 7q36, *Nat Genet*, vol. 11, pp. 93-95
- Marín-Padilla, M. 1998, Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex, *Trends Neurosci*, vol. 21, pp. 64-71
- Marquardt, T., & Pfaff, S. L. 2001, Cracking the transcriptional code for cell specification in the neural tube, *Cell*, vol. 106, pp. 1-20
- Mione, M. C., Cavanagh, J. F. R., Harris, B., & Pamavelas, J. G. 1997, Cell fate specification and symmetrical/asymmetrical divisions in the developing cerebral cortex, *J Neurosci*, vol. 17, pp. 2018-2029
- Plawner, L. L., Delgado, M. R., Miller, V. S., et al. 2002, Neuroanatomy of holoprosencephaly as predictor of function: beyond the face predicting the brain, *Neurology*, vol. 59, pp. 1058-1066
- Rakic, P. 1995, Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 92, pp. 11323-11327

- Rho, J. M., & Storey, T. W. 2001, Molecular ontogeny of major neurotransmitter receptor systems in the mammalian central nervous system: norepinephrine, dopamine, serotonin, acetylcholine and glycine, *J Child Neurol*, vol. 16, pp. 271-281
- Roessler, E., Belloni, E., Gaudenz, K., et al. 1996, Mutations in the human *Sonic hedgehog* gene cause holoprosencephaly, *Nat Genet*, vol. 14, pp. 357-360
- Roy, N., Mahadevan, N., McLean, M., et al. 1995, The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy, *Cell*, vol. 80, pp. 167-178
- Sarnat, H. B. 2000, Molecular genetic classification of central nervous system malformations, *J Child Neurol*, vol. 15, pp. 675-687
- Sarnat, H. B. 2004a, Regional ependymal upregulation of vimentin in Chiari II malformation, aqueductal stenosis and hydromyelia, *Pediatr Devel Pathol*, vol. 7, pp. 48-60
- Sarnat, H. B. 2004b, Watershed infarcts in the fetal and neonatal brainstem. An aetiology of central hypoventilation, dysphagia, Möbius syndrome and micrognathia, *Eur J Paed Neurol*, vol. 8, pp. 71-87
- Samat, H. B., Benjamin, D. R., Siebert, J. R., et al. 2002, Agenesis of the mesencephalon and metencephalon with cerebellar hypoplasia: putative mutation in the *EN2* gene. Report of 2 cases in early infancy, *Ped Dev Pathol*, vol. 5, pp. 54-68
- Sarnat, H. B., & Born, D. E. 1999, Synaptophysin immunocytochemistry with thermal intensification: a marker of terminal axonal maturation in the human fetal nervous system, *Brain Dev*, vol. 21, pp. 41-50
- Sarnat, H. B., & Flores-Samat, L. 2001a, Neuropathological research strategies in holoprosencephaly, *J Child Neurol*, vol. 16, pp. 918-931
- Samat, H. B., & Flores-Sarnat, L. 2001b, A new classification of malformations of the nervous system: an integration of morphological and molecular genetic criteria as patterns of genetic expression, *Eur J Paed Neurol*, vol. 5, pp. 57-64
- Samat, H. B., & Flores-Samat, L. 2002, Cajal-Retzius and subplate neurons: their role in cortical development, *Eur J Paed Neurol*, vol. 6, pp. 91-97
- Samat, H. B., & Flores-Samat, L. 2004, Integrative classification of morphology and molecular genetics in central nervous system malformations, *Am J Med Genet*, vol. 126A, pp. 386-392
- Sarnat, H. B., & Flores-Samat, L. 2005, Embryology of the neural crest: its inductive role in the neurocutaneous syndromes, *J Child Neurol*, vol. 20, pp. 637-643
- Sarnat, H. B., & Flores-Samat, L. 2006, Synaptophysin as a marker of synaptogenesis in human fetal brain, *Brain Pathol*, vol. 16, suppl. 1, pp. 139
- Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L., & Trevenen, C. 2007, Fetal aqueductal stenosis due to downregulation of the dorsoventral genetic gradient in the vertical axis of the neural tube, submitted
- Samat, H. B., & Menkes, J. H. 2000, How to construct a neural tube, *J Child Neurol*, vol. 15, pp. 110-124
- Schuldiner, M., Eigens, R., Eden, A. et al., 2001, Induced neuronal differentiation of human embryonic stem cells, *Brain Res*, vol. 913, pp. 201-205
- Simeone, A. 2002, Towards the comprehension of genetic mechanisms controlling brain morphogenesis, *Trans Neurosci*, vol. 25, pp. 119-121
- Simeone, T. A., Donevan, S. D., & Rho, J. M. 2003, Molecular biology and ontogeny of GABAA and GABAB receptors in the mammalian central nervous system, *J Child Neurol*, vol. 18, pp. 39-48
- Simon, E. M., Hevner, R. F., Pinter, J. D., et al. 2002, The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 23, pp. 151-156
- Takano, T., Sawai, Ch., & Takeuchi, Y. 2004, Radial and tangential neuronal migration disorder in ibotenate-induced cortical lesions in hamsters: immunohistochemical study of reelin, vimentin, and calretinin, *J Child Neurol*, vol. 19, pp. 107-115
- Taylor, H. S., Block, K., Bick, D. P., et al. 1999, Mutation analysis of the *EMX2* gene in Kallmann's syndrome, *Fertil Steril*, vol. 72, pp. 910-914
- Thomas, L. B., Gates, M. A., & Steindler, D. A. 1996, Young neurons from the adult subependymal zone proliferate and migrate along an astrocyte, extracellular matrix-rich pathway, *Glia*, vol. 17, pp. 1-14
- Zheng, C., Heintz, N., & Hatten, M. E. 1996, CNS gene encoding astrotactin, which supports neuronal migration along glial fibers, *Science*, vol. 272, pp. 417-419

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

www.medilibros.com