

FIGURA 63.1 2 Infarto cerebeloso con hidrocefalia secundaria. **A**, Imagen inicial potenciada en difusión con infarto cerebeloso en el territorio de la arteria cerebelosa Inferior Izquierda. **B**, Imagen Inicial de RM axial potenciada en T₂ que muestra un tamaño ventricular normal. **C**, DW 3 días más tarde, con inflamación del infarto en el cerebelo. **D**, Imagen axial T₂ eco-planar que muestra agrandamiento de los ventrículos antes de la cirugía de hidrocefalia. (Cedido amablemente por Blaine Hart, MD, University of New Mexico Health Sciences Center.)

posterior para eliminar el hematoma. En pacientes con infarto cerebeloso, la progresión suele ser más lenta porque la hinchazón máxima tiene lugar en 24-48 horas, pero las consecuencias del agrandamiento de la masa en la fosa posterior son las mismas que con la hemorragia. Puede ser necesaria la cirugía para eliminar los tejidos necróticos y restaurar el flujo normal del LCR. Es necesaria una TC en la situación aguda, particularmente cuando la TC no está fácilmente disponible. La visualización del infarto del cerebelo, que puede pasar desapercibida con la TC, se ve claramente en la RM potenciada en difusión (Fig. 63.12).

El tratamiento de la hidrocefalia en el adulto y en los niños incluye una intervención para insertar una sonda para derivar el LCR de los ventrículos a la cavidad peritoneal. Estos sistemas tienen válvulas de una vía que responden a la presión. Una función incorrecta de la derivación puede causar síntomas de descompensación súbita parecidos a los observados al inicio de la hidrocefalia.

La hidrocefalia de comienzo en el adulto que es comunicante puede deberse a un tumor en las cisternas basales con hemorragia subaracnoidea o a infección o inflamación de las meninges. Antes del uso de los antibióticos, la sífilis, la tuberculosis y las micosis eran causas comunes de hidrocefalia por obstrucción crónica de las vías subaracnoideas. Los cultivos del LCR están indicados en el paciente anciano

con ventrículos agrandados y la búsqueda de otras fuentes de infección en los pulmones y otros órganos puede ser útil para establecer el tipo de infección.

Hidrocefalia con presión normal

La hidrocefalia crónica en el adulto puede producir trastornos de la marcha, incontinencia y pérdida de memoria, con o sin síntomas y signos de aumento de presión intracraneal, incluida la cefalea, el papiledema y los signos falsos de localización (Boon et al, 2000). La hidrocefalia de presión normal (HPN) es una denominación utilizada habitualmente para describir la hidrocefalia crónica, comunicante, de comienzo en el adulto (Marmarou et al, 2005). Generalmente los pacientes con HPN presentan una tríada de deterioro mental, trastorno de la marcha e incontinencia. La HPN puede desarrollarse secundariamente a traumatismo, infección o hemorragia subaracnoidea, pero aproximadamente en un tercio de los casos no se encuentra su etiología. Los ventrículos alargados se ven por TC o RM. Por definición, la punción lumbar generalmente revela una presión normal del LCR. La presión normal es un término desafortunado porque los pacientes a quienes se ha sometido a monitorización a largo plazo con este síndrome tienen presiones elevadas intermitentemente, a menudo durante la noche.

Los síntomas que presentan están relacionados con la marcha o con la función mental. Cuando el tipo de marcha es el factor que se manifiesta, el pronóstico del tratamiento es mejor. La HPN produce una marcha apráxica, que es una incapacidad de elevar las piernas, como si estuvieran pegadas al suelo. La fuerza motora está intacta, los reflejos suele ser normales y el signo de Babinski está ausente. En algunos pacientes, los intentos de provocar un signo de Babinski producirán una respuesta de prensión de los dedos de los pies, indicativo de una anomalía del lóbulo temporal. Los pacientes pueden diagnosticarse erróneamente como portadores de la enfermedad de Parkinson porque el trastorno de la marcha es similar en ambos síndromes, lo que sugiere que la etiología del problema en los pacientes hidrocefálicos radica en los ganglios basales. Dado que muchos de estos pacientes también tienen hipertensión, y algunos pequeños o grandes accidentes vasculares cerebrales, pueden observarse otros hallazgos neurológicos, incluidas espasticidad e hiperreflexia con signos de Babinski. La combinación de enfermedad vascular cerebral e hidrocefalia es un signo de peor pronóstico para el tratamiento con derivaciones.

La HPN conlleva una reducción en el intelecto que, a veces, puede ser sutil. La demencia es del tipo subcortical y se manifiesta mediante respuestas verbales y motoras lentas con conservación de las funciones corticales, como el lenguaje y la resolución espacial. Las pruebas neuropsicológicas cuantifican el deterioro intelectual y el grado de demencia. Los pacientes están apáticos y pueden parecer deprimidos. Puede haber incontinencia urinaria al comienzo de la evolución, particularmente en pacientes con trastornos evidentes de la marcha. En los estadios precoces de la enfermedad, presumiblemente según si los ventrículos se van agrandando, los pacientes pueden experimentar episodios de caídas o pérdidas breves de la consciencia. La cefalea y el papiledema no son parte del síndrome.

El diagnóstico de HPN de comienzo en el adulto y la selección de pacientes para la colocación de una derivación ventriculoperitoneal han sido difíciles (Boon et al, 2000). Muchos de estos pacientes tienen vasculopatía hipertensiva con infartos lacunares. En las primeras notificaciones del síndrome se señalaban características de la enfermedad de Parkinson y, actualmente, se recomienda la realización de un escáner en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson para descartar hidrocefalia. La TC y la RM han ayudado a diferenciar la enfermedad de Parkinson, el estado lacunar y la HPN, aunque esta última puede coexistir ocasionalmente con estas enfermedades. Los pacientes diagnosticados de vasculopatías como estado lacunar o encefalopatía arteriosclerótica subcortical (enfermedad de Binswanger), junto con hidrocefalia responden mal a la derivación y, en el caso de que haya una respuesta positiva, puede ser transitoria ya que progresa la enfermedad subyacente (Tullberg et al, 2002). La selección de pacientes para derivación se basa en una combinación de los hallazgos clínicos y de los resultados de las pruebas diagnósticas, dado que ninguna prueba puede predecir totalmente si un paciente se beneficiará de una operación.

Puede haber relación entre la mejoría de la marcha tras la eliminación del LCR y la mejoría tras la derivación. La cisternografía es un procedimiento útil que implica la inyección de un trazador radiomarcado en el LCR con monitorización de su absorción durante 3 días. Normalmente, el material radiomarcado no penetra en los ventrículos, se mueve sobre la convexidad del cerebro y abandona el espacio del LCR en 12-24 horas. En pacientes con ventrículos grandes por atrofia, puede haber un retraso en el tiempo de circulación, viéndose algo de isótopo en los ventrículos durante las primeras 24 horas. La HPN con circulación anormal del LCR muestra reflujo del marcador a los ventrículos cerebrales en 24 horas y retención en los ventrículos

durante 48 a 72 horas. Esto sugiere que está habiendo una absorción transependimaria y que la sustancia blanca periventricular se ha transformado en una vía alternativa de absorción del LCR. Dada la superposición de los tres síndromes, en algunos pacientes con enfermedad cerebrovascular hipertensiva y con encefalopatía de Binswanger se ve un cisternograma positivo.

La neuroimagen en pacientes con HPN ha mostrado una dilatación de las astas temporales del ventrículo lateral con menos atrofia cortical de la prevista para la edad del paciente. Esto contrasta con los pacientes con hidrocefalia *ex vacuo* debida a enfermedad degenerativa, tal como enfermedad de Alzheimer, en la que hay una atrofia de las circunvoluciones cerebrales y agrandamiento de los ventrículos. Otro hallazgo útil en la RM de densidad de protones es la presencia de líquido, presumiblemente transependimario, en las regiones periventriculares frontales y occipitales. La cisternografía cuantitativa con TC de emisión de fotón único ha predicho satisfactoriamente los resultados de una derivación. Se han utilizado para seleccionar pacientes para cirugía otros métodos diagnósticos propuestos con buenos resultados, entre ellos la medición de la tasa de absorción de LCR después de la inyección de solución salina o LCR artificial en el saco tecal, la mejoría clínica tras la eliminación de LCR o la monitorización prolongada de la presión intracraneal. En la HPN se ha notificado una disminución del flujo sanguíneo cerebral; el flujo sanguíneo cerebral regional está reducido tanto en las regiones corticales como subcorticales. Los pacientes que muestran una mejoría clínica con la derivación tienen un aumento concomitante en el flujo sanguíneo cerebral.

El número de pacientes sometidos a operaciones de derivación ha caído en la mayoría de los centros a medida que se ha desvanecido el entusiasmo inicial, que fomentó muchas derivaciones y una baja tasa de resultados satisfactorios. Ninguna de las pruebas disponibles actualmente identifica por sí misma a los pacientes que se beneficiarán de la derivación.

Se han descrito varias tasas de buenos resultados de la colocación de la derivación. Algunos informes describen una mejoría en aproximadamente el 80% de los pacientes tratados; otros muestran tasas más bajas. En los primeros días de tratamiento de los pacientes con HPN y derivaciones se produjo una tasa elevada de fallo de la derivación, y las complicaciones de la derivación fueron un problema mayor. Se produjeron complicaciones graves en hasta una cuarta parte de los pacientes (infección, hematomas subdurales). Más recientemente, las tasas de diagnóstico correcto y tratamiento sin complicaciones han mejorado, aunque la prueba diagnóstica definitiva y el tratamiento sin complicaciones siguen siendo inexistentes. Está claro que se necesita más información para ayudar al diagnóstico y el tratamiento de este síndrome potencialmente tratable.

Bibliografía

- Abbott, N. J., Ronnback, L., Hansson, E. 2006, Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier, *Nat Rev Neurosci*, vol. 7, pp. 41-53
- Adami, A., Thijs, V., Tong, D. C. et al. 2002, Use of diffusion weighted MRI to predict the occurrence and severity of hemorrhagic transformation in a rabbit model of embolic stroke, *Brain Res*, vol. 944, pp. 32-39
- Back, S. A., Tuohy, T. M., Chen, H. et al. 2005, Hyaluronan accumulates in demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation, *Nat Med*, vol. 11, pp. 966-972
- Ballabh, R., Braun, A., Nedergaard, M. 2004, The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications, *Neurobiol Dis*, vol. 16, pp. 1-13

- Bohn, D., & Daneman, D. 2002, Diabetic ketoacidosis and cerebral edema, *Curr Opin Pediatr*, vol. 14, pp. 287-291
- Boon, A. J., Tans, J. T., Delwel, E. J. et al. 2000, The Dutch normal-pressure hydrocephalus study. How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria, *Surg Neurol*, vol. 53, pp. 201-207
- Brott, T., Broderick, J., Kothari, R. et al. 1997, Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage, *Stroke*, vol. 28, pp. 1-5
- Carhuapoma, J. R., Wang, P. Y., Beauchamp, N. J., et al. 2000, Diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage, *Stroke*, vol. 31, pp. 726-732
- Chen, C. H., Toung, T. J., Sapirstein, A., et al. 2006, Effect of duration of osmotherapy on blood-brain barrier disruption and regional cerebral edema after experimental stroke, *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 26, pp. 951-958
- Covarrubias, D. J., Luetmer, P. H., Campeau, N. G. 2002, Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 23, pp. 1038-1048
- Cuzner, M. L., & Odenakker, G. 1999, Plasminogen activators and matrix metalloproteinases, mediators of extracellular proteolysis in inflammatory demyelination of the central nervous system, *J Neuroimmunol*, vol. 94, pp. 1-14
- Edge, J. A., Hawkins, M. M., Winter, D. L., et al. 2001, The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis, *Arch Dis Child*, vol. 85, pp. 16-22
- Endres, M., Laufs, U., Liao, J. K., et al. 2004, Targeting eNOS for stroke protection, *Trends Neurosci*, vol. 27, pp. 283-289
- Girouard, H., & Iadecola, C. 2006, Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease, *J Appl Physiol*, vol. 100, pp. 328-335
- Hackett, P. H., & Roach, R. C. 2001, High-altitude illness, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 107-114
- Hawkins, B. T., & Davis, T. P. 2005, The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease, *Pharmacol Rev*, vol. 57, pp. 173-185
- Higgins, J. N., Owler, B. K., Cousins, C., et al. 2002, Venous sinus stenting for refractory benign intracranial hypertension, *Lancet*, vol. 359, pp. 228-230
- Hinchey, J., Chaves, C., Appignani, B., et al. 1996, A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, *N Engl J Med*, vol. 334, pp. 494-500
- Hirase, T., Staddon, J. M., Saitou, M., et al. 1997, Occludin as a possible determinant of tight junction permeability in endothelial cells, *J Cell Sci*, vol. 110, pp. 1603-1613
- Huang, F. P., Xi, G., Keep, R. F., et al. 2002, Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products, *J Neurosurg*, vol. 96, pp. 287-293
- Jian, L. K., & Rosenberg, G. A. 2005, Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia, *Free Radic Biol Med*, vol. 39, pp. 71-80
- Jiang, Y., Wu, J., Keep, R. F., et al. 2002, Hypoxia-inducible factor-1 α accumulation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage, *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 22, pp. 689-696
- Karahalios, D. G., Reigate, H. L., Khayata, M. H., et al. 1996, Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies, *Neurology*, vol. 46, pp. 198-202
- King, J. O., Mitchell, P. J., Thomson, K. R., et al. 1995, Cerebral venography and manometry in idiopathic intracranial hypertension, *Neurology*, vol. 45, pp. 2224-2228
- Latour, L. L., Kang, D. W., Ezzeddine, M. A., et al. 2004, Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia, *Ann Neurol*, vol. 56, pp. 468-477
- Leib, S. L., Clements, J. M., Lindberg, R. L. et al. 2001, Inhibition of matrix metalloproteinases and tumour necrosis factor α converting enzyme as adjuvant therapy in pneumococcal meningitis, *Brain*, vol. 124, pp. 1734-1742
- Lo, E. H., Dalkara, T., Moskowitz, M. A. 2003, Mechanisms, challenges and opportunities in stroke, *Nat Rev Neurosci*, vol. 4, pp. 399-415
- Marmarou, A., Young, H. F., Aygok, G. A., et al. 2005, Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients, *J Neurosurg*, vol. 102, pp. 987-997
- Mendelow, A. D., Gregson, B. A., Fernandes, H. M., et al. 2005, Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial, *Lancet*, vol. 365, pp. 387-397
- Murase, T., Sugimura, Y., Takefuji, S., et al. 2006, Mechanisms and therapy of osmotic demyelination, *Am J Med*, vol. 119, pp. S69-S73
- Nitta, T., Hata, M., Gotoh, S., et al. 2003, Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice, *J Cell Biol*, vol. 161, pp. 653-660
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., et al. 2000, Multiple sclerosis, *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 938-952
- Peeling, J., Yan, H. J., Chen, S. G., et al. 1998, Protective effects of free radical inhibitors in intracerebral hemorrhage in rat, *Brain Res*, vol. 795, pp. 63-70
- Qureshi, A. I., Tuhim, S., Broderick, J. P., et al. 2001, Spontaneous intracerebral hemorrhage, *N Engl J Med*, vol. 344, pp. 1450-1460
- Rabinstein, A. A. 2006, Treatment of cerebral edema, *Neurologist*, vol. 12, pp. 59-73
- Rao, K. V., & Norenberg, M. D. 2001, Cerebral energy metabolism in hepatic encephalopathy and hyperammonemia, *Metabol Brain Dis*, vol. 16, pp. 67-78
- Risau, W. 1995, Differentiation of endothelium, *FASEB J*, vol. 9, pp. 926-933
- Rosenberg, G. A. 2002, Matrix metalloproteinases in neuroinflammation, *Glia*, vol. 39, pp. 279-291
- Rosenberg, G. A., Dencoff, J. E., Correa, N. Jr., et al. 1996, Effect of steroids on CSF matrix metalloproteinases in multiple sclerosis: Relation to blood-brain barrier injury, *Neurology*, vol. 46, pp. 1626-1632
- Rosenberg, G. A., Estrada, E. Y., Dencoff, J. E. 1998, Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain, *Stroke*, vol. 29, pp. 2189-2195
- Sugawara, T., Noshita, N., Lewen, A., et al. 2002, Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase in transgenic rats protects vulnerable neurons against ischemic damage by blocking the mitochondrial pathway of caspase activation, *J Neurosci*, vol. 22, pp. 209-217
- Tullberg, M., Hultin, L., Ekholm, S., et al. 2002, White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination, *Acta Neurol Scand*, vol. 105, pp. 417-426
- Vannucci, S. J., Maher, F., Simpson, I. A. 1997, Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia, *Glia*, vol. 21, pp. 2-21
- Videen, T. O., Zazulia, A. R., Manno, E. M., et al. 2001, Mannitol bolus preferentially shrinks non-infarcted brain in patients with ischemic stroke, *Neurology*, vol. 57, pp. 2120-2122
- Xi, G., Keep, R. F., & Hoff, J. T. 2006, Mechanisms of brain injury after intracerebral hemorrhage, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 53-63
- Yang, Y., Estrada, E. Y., Thompson, J. F., et al. 2007, Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat, *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 27, pp. 697-709
- Yarnell, P. R., Heit, J., Hackett, P. H. 2000, High-altitude cerebral edema (HACE): the Denver/Front Range experience, *Semin Neurol*, vol. 20, pp. 209-217
- Yong, V. W. 2005, Metalloproteinases: mediators of pathology and regeneration in the CNS, *Nat Rev Neurosci*, vol. 6, pp. 931-944

TRASTORNOS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Harvey B. Sarnat y Laura Flores-Sarnat

Desarrollo embriológico y fetal del sistema nervioso 1723

Maduración neural 1725

Neurulación 1725

Trastornos de la neurulación (de 1 a 4 semanas de gestación) 1725

Proliferación mitótica de los neuroblastos (neuronogénesis) 1726

Trastornos de la neuronogénesis 1726

Muerte celular programada (apoptosis) 1726

Trastornos de la muerte celular programada 1726

Migración de neuroblastos 1727

Principal mecanismo de la migración neuroblástica: guiado de las fibras radiales gliales 1729

Trastornos de la migración neuroblástica 1730

Crecimiento de axones y dendritas 1731

Trastornos del crecimiento de las neuritas 1732

Polaridad eléctrica de la membrana celular 1732

Trastornos de la polaridad de la membrana 1732

Sinaptogénesis 1732

Trastornos de la sinaptogénesis 1733

Biosíntesis de neurotransmisores 1733

Trastornos de la síntesis de neurotransmisores 1733

Mielinización 1733

Trastornos de la mielinización 1734

Neuronas de Cajal-Retzius del cerebro fetal 1734

Influencias suprasegmentarias sobre la maduración muscular 1735

Etiología de las malformaciones del sistema nervioso central 1736

Encefalopatía isquémica en el feto 1736

Clasificación genética molecular de las malformaciones del sistema nervioso 1736

Expresión clínica de las malformaciones más importantes

del sistema nervioso 1737

Trastornos de simetría y estirpe celular 1737

Trastornos de la neurulación (de 1 a 4 semanas de gestación) 1737

Malformaciones de la línea media del prosencéfalo (de 4 a 8 semanas de gestación) 1740

Trastornos de la migración neuroblástica precoz (de 8 a 20 semanas de gestación) 1744

Trastornos de la migración neuroblástica tardía (después de las 20 semanas de gestación) 1746

Trastornos del desarrollo cerebeloso (32 días de gestación a 1 año después del nacimiento) 1746

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO Y FETAL DEL SISTEMA NERVIOSO

Las malformaciones congénitas del sistema nervioso se entienden mejor en el contexto de la embriología. El ámbito de la embriología moderna comprende no sólo la morfogénesis descriptiva, sino también la programación molecular genética del desarrollo. La *maduración* se refiere tanto al *crecimiento*, una medida de las características físicas a lo largo del tiempo, como al *desarrollo*, la adquisición de funciones metabólicas, reflejos, percepción sensorial, habilidades motoras, lenguaje e intelecto. Desarrollo molecular, a diferencia de la biología molecular, se refiere a la maduración de la función celular por cambios en las estructuras moleculares como la fosforilación de los neurofilamentos. En las neuronas, también incluye el desarrollo de un sistema de producción de energía para mantener de forma activa un potencial de membrana en reposo, la síntesis de moléculas secretoras como los neurotransmisores y la formación de receptores de membrana. Los receptores de membrana responden a varios transmisores en las sinapsis, a una diversidad de moléculas tróficas y de adhesión y, durante el desarrollo, a sustancias que atraen o repelen los axones en crecimiento en sus trayectorias intermedias y finales. La biología molecular es la base de la unión de una secuencia de ADN a un gen específico y a un *locus* concreto en un cromosoma

específico y, en última instancia, una correlación con una función normal y una enfermedad concreta. En la Tabla 64.1 se muestran los *loci* genéticos y mutaciones conocidos en las malformaciones del sistema nervioso central (SNC). En la mayoría de casos, las mutaciones afectan a la programación genética de las secuencias espaciales y temporales de los procesos del desarrollo, que oscilan entre procesos precoces que establecen los ejes del tubo neural y gradientes de expresión genética y procesos tardíos que establecen la identidad de tipos específicos de neuronas, el tipo de neurotransmisor que sintetizan y las conexiones sinápticas que forman. El papel de los genes homeóticos en la diferenciación de las estructuras neurales es un aspecto del desarrollo que se ha conocido hace relativamente poco tiempo. Los datos de genética molecular se están dando a conocer rápidamente debido al intenso interés en esta clave para entender la neuroembriología en general y la inducción neural en particular (Sarnat y Menkes, 2000). Otros aspectos de interés actual en investigación son los papeles de los factores neurotróficos, las hormonas, los canales de iones y los sistemas neurotransmisores en el desarrollo del cerebro fetal. La manipulación genética en animales ha creado numerosos modelos genéticos de malformaciones cerebrales humanas. Éstos han contribuido, en gran medida, a nuestro conocimiento de las disgenesias humanas y han suministrado un conocimiento más profundo en la patogenia de la epilepsia y otros resultados funcionales de disgenesias (Chevassus-au-Louis et al, 1999).

TABLA 64.1 Loci genéticos de mutaciones humanas conocidas en las malformaciones del sistema nervioso central

MALFORMACIÓN	HERENCIA	LOCUS	SÍMBOLO: GEN O PRODUCTO DE TRANSCRIPCIÓN
Agnesia de la comisura anterior; hipoplasia del cuerpo caloso			<i>PAX6</i>
Agnesia del cuerpo caloso con neuropatía	AR		<i>SLC12A6</i> para proteína transportadora
Síndrome de Aicardi-Goutières	AR		KCC3 ribonucleasa subunidades H2
Hipoplasia cerebelosa	RX	Xq12	<i>OPHN1</i>
Hipoplasia cerebelosa, desequilibrio de Hutterite	AR		<i>VLDLR</i>
Síndrome cerebrohepatorrenal (de Zellweger) ^a	AR	Xq22.3-q23	<i>DCX</i>
Síndrome de Coffin-Lowry	RX	Xp22.2	<i>RSK2</i>
Distrofia muscular congénita con displasia cerebral y cerebelosa	AR		<i>FKRP</i> (<i>fukutina</i>)
Malformación de Dandy-Walker	AD	2q36.1	
Hemimegalencefalía ^b	AR	Xq28	<i>L1-CAM</i>
Holoprosencefalía ^c	AD; AR	7q36-qter	<i>SHH</i>
Holoprosencefalía	AR; esporádica	13q32	<i>ZIC2</i>
Holoprosencefalía	AR; esporádica	2q21	<i>SIX3</i>
Holoprosencefalía	AD; esporádica	18p11.3	<i>TGIF</i>
Holoprosencefalía	AR; esporádica	q22.3	<i>PTCH</i> (receptor <i>SHH</i>)
Holoprosencefalía	AR; esporádica	10q11.2	<i>DKK</i> (Inductor cefálico)
Holoprosencefalía	AR; esporádica		<i>Dhcr7</i> (relacionado con <i>SHH</i>)
Síndrome de Joubert (JBTS1)	AR	9q34.3	?
Síndrome de Joubert (JBTS2)	AR	11 p11.2-q12.3	?
Síndrome de Joubert (JBTS3)	AR	6q23	<i>AHI1</i> ; <i>joubertina</i>
Síndrome de Joubert con nefronoptosis	AR	?	<i>NPHP1</i>
Síndrome de Kallmann ^d	RX	Xp22.3	<i>KAL1</i> ; <i>EMX2</i>
Lisencefalía I (aislada y síndrome de Miller-Dieker)	AR	17p13.3	<i>LIS1</i>
Lisencefalía II con hipoplasia cerebelosa	AR	7q22	<i>RELN</i>
Lisencefalía II, enfermedad músculo-ojo-cerebro	AR	1p32	<i>POMGnT 1</i>
Lisencefalía II, síndrome de Walker-Warburg	AR		<i>POMGnT1</i>
Lisencefalía II, distrofia muscular de Fukuyama	AR		<i>Fukutina</i>
Síndrome de Meckel-Grüber	AR		<i>MKS3</i> ; <i>meckelina</i>
Microcefalia, primaria	AR	1p25-q32	<i>MCPH5</i>
Agnesia mesencefálica e hipoplasia cerebelosa	? AR; esporádica	7q36	<i>EN2</i>
Heterotopia nodular periventricular	DX	Xq28	<i>FLN-A</i>
Heterotopia nodular periventricular	AD	?	?
Heterotopia nodular periventricular y ectopia hipofisaria posterior	AR		<i>HESX1</i>
Aplasia hipofisaria, ectopia (neurohipófisis)	AR		<i>HESX1</i>
Aplasia hipofisaria (adenohipófisis)			<i>Pitx2</i>
Hipoplasia pontocerebelosa, no disclética	AR	7q11-21	?
Síndrome de Rett	DX	Xq28	<i>MECP2</i>
Agnesia sacra ^d	AD	7q36.1-qter	<i>SHH</i>
Esquizencefalía	AR	1q41-q42.1	<i>HLXB9</i>
Displasia septo-óptica-hipofisaria	AR; esporádica	10q26.1	<i>EMX2</i>
Síndrome de Sotos (megalecefalia)	AD, AR, esporádica	3p21.1 -p21.2	<i>HESX1</i> , <i>PAX3</i>
Heterotopia laminar subcortical (heterotopia en banda)	DX	5q35	<i>NSD1</i>
		Xq22.3-q23	<i>DCX</i>
		9q34.3,	<i>TSC1</i> ; <i>hamartina</i>
Esclerosis tuberosa	AD	16p13.3	<i>TSC2</i> ; <i>tuberina</i>
Hidrocefalia ligada al X (estenosis y paquigiria acueductal ligada al X)	RX	Xq28	<i>L1-CAM</i>

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CAM: molécula de adhesión celular; DX: dominante, ligado al X; *OPHN1*: oligofrenina-2; *RELN*: reelina; RX: recesivo ligado al X; *SHH*, Sonic hedgehog; *TGIF*, factor de interacción TG.

^a La mutación *DCX* (*doblecortina*) es primaria en la heterotopia laminar subcortical, pero también se describe en el síndrome de Zellweger, aunque probablemente es sólo un defecto secundario en esta enfermedad lisosómica asociada a defectos migratorios de neuroblastos mayores; *DCX* se localiza en el cromosoma X y el síndrome de Zellweger es un rasgo autosómico recesivo. *DCX* también es un defecto genético secundario en el síndrome de Kallmann (anosmia por agnesia o migración defectuosa de neuronas del bulbo olfatorio e hipogonadismo hipogonadotrópico, las células secretoras hipotalámicas tienen el mismo origen que las neuronas olfatorias).

^b El papel de *L1-CAM* en la hemimegalencefalía no está claro y más probablemente es un defecto secundario y no la mutación genética primaria.

^c La holoprosencefalía se asocia a muchos defectos cromosómicos además de los aquí enumerados, pero aún no se han identificado los productos genéticos asociados con los otros. Sólo un 20% de los casos estudiados genéticamente tienen una de las seis mutaciones genéticas demostradas.

^d La agnesia sacra (forma AD) se encuentra en el mismo locus en 7q36 que una forma de holoprosencefalía y también se asocia a una expresión defectuosa de *SHH*, el mismo defecto genético expresado en extremos opuestos del tubo neural. La agnesia sacra y la holoprosencefalía también se producen con una alta incidencia en lactantes nacidos de madres con diabetes mellitus. La agnesia de más de dos cuerpos vertebrales generalmente se asocia a displasia de la médula espinal en esa región durante el desarrollo fetal: fusión de astas anteriores, conducto central deformado con epéndimo heterotópico, compatible con una inducción neural defectuosa. Como causa de agnesia sacra autosómica dominante también se identifica un segundo gen con un locus en 1q41-q42.1.

La maduración progresa en una secuencia predecible con una cronología precisa. Las agresiones que afectan de forma adversa a la maduración influyen sobre los acontecimientos que ocurren en un tiempo determinado. Algunas agresiones son breves (p. ej., una exposición aislada a una toxina), mientras que otras actúan durante varias semanas o a través de la gestación (como algunas infecciones congénitas, la diabetes mellitus y los defectos genéticos o cromosómicos). Incluso las agresiones breves pueden tener una influencia profunda en el desarrollo posterior, interfiriendo con procesos que son esenciales para iniciar el siguiente estadio del desarrollo. Esto hace que la cronología de un efecto adverso sea a menudo difícil.

Las correlaciones anatómicas y fisiológicas de la maduración neurológica reflejan el crecimiento y el desarrollo de la neurona individual y sus relaciones sinápticas con otras neuronas. La neurona madura es una célula secretora con una membrana eléctricamente polarizada. Aunque las células endocrinas y exocrinas son secretoras, y las células musculares poseen membranas excitables, solamente las neuronas poseen ambas funciones. Los precursores de las neuronas no son secretores ni excitables. La maduración citológica de las neuronas es un aspecto de la ontogenia importante en lo que se refiere a las relaciones espaciales con otras células para su función futura y también para la patogenia de algunos trastornos neurológicos funcionales de la lactancia, como las convulsiones neonatales. Los neuroblastos se definen como células neuroepiteliales posmitóticas programadas a una línea neuronal. Estas células todavía no han conseguido todas las funciones de las neuronas maduras como la polaridad de membrana, la secreción y las relaciones sinápticas con otras neuronas y a menudo todavía son migratorias. El término *blasto* ya se emplea de esta manera diferente para el desarrollo neuronal de la que se usa para la hematopoyesis, en la cual los blastos todavía están en ciclo mitótico. Cada episodio de maduración neuronal tras la inducción y formación inicial del tubo neural es predictivo de los tipos específicos de malformación del cerebro y de la ulterior función neurológica anormal. Éstos son: 1) neurulación o formación del tubo neural; 2) proliferación mitótica de neuroblastos; 3) muerte programada del exceso de neuroblastos; 4) migración neuroblástica; 5) crecimiento de axones y dendritas; 6) polaridad eléctrica de la membrana celular; 7) sinaptogénesis; 8) biosíntesis de neurotransmisores, y 9) mielinización de axones.

Las malformaciones del sistema nervioso son singulares. No hay dos casos individuales idénticos, incluso si ambos pueden clasificarse como similares, como la holoprosencefalia alobar, la agenesia síndrome o aislada del cuerpo calloso y la lisencefalia tipos 1 y 2. La expresión funcional de casos anatómicamente similares también puede variar ampliamente. Por ejemplo, dos casos de holoprosencefalia, con hallazgos casi idénticos en las técnicas de imagen y patrones histológicos similares de la arquitectura cortical y heterotopia subcortical en autopsia, pueden diferir en el hecho de que un lactante puede presentar epilepsia refractaria al control farmacológico, mientras que el otro puede no tener crisis epilépticas en absoluto. La diferencia puede estar en el nivel de organización sináptica y la maduración relativa de los impulsos aferentes y de las neuronas (Sarnat y Born, 1999).

MADURACIÓN NEURAL

Neurulación

La neurulación hace referencia a la formación y cierre del tubo neural. La formación del tubo neural a partir de la placoda neural empieza con el establecimiento del eje en la placa neural. Los tres ejes

tempranos -longitudinal, horizontal y vertical- persisten durante la vida y se corresponden con el plan corporal básico de todos los vertebrados (Sarnat y Flores-Sarnat, 2001b). En la neurulación, el acanalamiento de la placoda neural se produce en el eje anteroposterior. Posteriormente, se produce el cierre de los bordes de la placoda neural plegada en la línea media dorsal para formar el tubo neural. Para conseguir el cierre, los filamentos intercelulares interdigitan en células de los dos lados para formar un velo en los puntos de cierre de la línea media y los neuroporos. En este momento, la cresta neural se separa bilateralmente en los dos labios de fusión del tubo neural que se cierra y sus células migran a lo largo de vías predeterminadas para formar el sistema nervioso periférico, tejido cromafín, melanocitos y otras células. Las células de la cresta neural al final se diferencian sólo después de alcanzar su destino final. La función inhibitoria del versicano, un condroitín sulfato proteoglicano, es un factor importante de la matriz extracelular para la migración de las células de la cresta neural (Dutt et al, 2006).

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

La formación incompleta o defectuosa del tubo neural a partir de la placoda neural es el tipo más común de malformación del SNC en el humano. La anencefalia y el mielomeningocele son las más frecuentes.

La anencefalia (aprosencefalia con cráneo abierto) es un fallo de cierre del neuroporo a los 24 días de gestación o quizás para permanecer cerrado. La lámina terminal y sus derivados no consiguen formarse y la mayoría de estructuras del mesencéfalo no se desarrollan. Las estructuras derivadas de la parte ventral de la lámina terminal, los núcleos telencefálicos basales, pueden formarse de forma imperfecta. Debido a que el neuroectodermo deficiente del prosencéfalo no induce el desarrollo del mesodermo suprayacente, el cráneo, las meninges y el cuero cabelludo no se cierran en la línea media sagital, exponiendo el tejido cerebral restante al líquido amniótico circundante durante la gestación. Sin embargo, el fallo de inducción original probablemente es el del tejido mesodérmico en el neuroectodermo, por un extremo rostral defectuoso de la notocorda. El fallo de inducción craneofacial por el tubo neural, mediado por la cresta neural prosencefálica y mesencefálica, es otro factor patogénico mayor (Sarnat y Flores-Sarnat, 2005).

El pequeño nódulo de tejido telencefálico residual, llamado *área cerebrovasculosa*, consiste en neuronas maduras e inmaduras, células gliales y fibras nerviosas orientadas al azar. La perfusión de esta matriz neural es una proliferación extensa de conductos vasculares pequeños, de pared delgada, tan concentrados en algunos lugares que parecen un hemangioma cavernoso. Esta vasculatura anormal, especialmente destacada en la superficie del nódulo telencefálico, probablemente es el resultado de un proceso necrotizante y resorutivo.

Los encefaloceles (cefalocele, encefalia) son defectos menos graves que los encontrados en la anencefalia. Un encefalocele es una masa de tejido neural protruido a través del defecto del desarrollo en el cráneo. El tejido cerebral en el saco del encefalocele suele ser extremadamente hamartomatoso, sin una arquitectura identificada. Puede incluir heterotopia desde un lugar imprevisto, como tejido cerebeloso en un encefalocele frontal. Las zonas de infarto, hemorragia, calcificaciones y proliferaciones extensas de canales vasculares de pared fina son comunes, y se parecen al tejido desorganizado del área cerebrovasculosa de la anencefalia. El cerebro intracraneal restante con frecuencia también es displásico. El sistema ventricular puede herniarse parcialmente en el saco del encefalocele.

El mielomeningocele (disrafismo espinal, raquisquisis, espina bífida quística) afecta al extremo caudal del tubo neural y es el resultado de la ausencia de cierre del neuroporo posterior a los 26 días de nacer. No se ha aceptado ampliamente la hipótesis de que el mielomeningocele y la atelencefalia se deben a un aumento de presión y volumen de líquido en el sistema ventricular primordial del tubo neural en desarrollo, que causa rotura en un extremo y previene un nuevo cierre. Aún no se ha producido la formación de los plexos coroides en el momento de cerrarse el tubo neural, y no hay pruebas embriológicas de hidrocefalia en esta fase en animales experimentales. Aunque se han propuesto numerosas teorías y varios fármacos teratogénicos (la hipervitaminosis A y modelos genéticos pueden causar defectos del tubo neural e hidrocefalia en animales experimentales) ninguna explica la patogenia de la neurulación defectuosa en humanos.

Proliferación mitótica de los neuroblastos (neuronogénesis)

Tras la formación de tubo neural, se generan neuronas y células de la glía por proliferación de células neuroepiteliales en la zona ventricular con mitosis en la superficie ventricular. La velocidad de división es mayor durante el principio del primer trimestre en la médula espinal y el tronco cerebral, y durante el final del primero y el principio del segundo trimestre en la parte anterior del cerebro. Dentro de la zona ventricular del encéfalo fetal humano, 33 ciclos mitóticos suministran el número total de neuronas requerido para el córtex cerebral maduro. La mayor parte de la actividad mitótica en el neuroepitelio ocurre en la superficie ventricular y la orientación del huso mitótico determina el destino inmediatamente posterior de las células hijas. Si el plano de división es perpendicular a la superficie ventricular, las dos células hijas se transforman en células neuroepiteliales iguales, preparadas para la mitosis ulterior. Sin embargo, si la división es paralela a la superficie ventricular, las dos células hijas son desiguales (división asimétrica). En ese caso, la que está en la superficie ventricular se transforma en otra célula neuroepitelial, mientras que la que está más alejada de la superficie se separa de su unión al ventrículo y se transforma en un neuroblasto posmitótico listo para migrar a la placa cortical. Además, los productos de los dos genes que determinan el destino celular, denominados *numb* y *notch*, están en sitios diferentes de la célula neuroepitelial. Por lo tanto, con las divisiones simétricas, ambas células hijas reciben, cada una, la misma cantidad de célula originaria, pero con la división asimétrica las células reciben partes desiguales, lo que también influye en su desarrollo subsiguiente (Mione et al, 1997). La orientación del uso mitótico requiere centractina.

La mitosis activa cesa bastante antes del momento de nacimiento en la mayor parte del sistema nervioso humano, pero unos pocos sitios siguen con el potencial de mitosis posnatales de los neuroblastos. Un sitio reconocido es la región periventricular de los hemisferios cerebrales (Kendler y Golden, 1996). El sitio mejor documentado es la capa granular externa del córtex cerebeloso, donde persisten mitosis ocasionales hasta el primer año de edad. La regeneración posnatal de estas neuronas, tras ser destruidas muchas de ellas por irradiación o fármacos citotóxicos, se demuestra en animales y también puede ocurrir en humanos. Las neuronas del receptor olfatorio primario también retienen el potencial de regeneración. De hecho, si no hubiera un recambio constante de estas neuronas a lo largo de la vida, el individuo llegaría a ser anósmico tras unas pocas infecciones respiratorias altas, que destruyen transitoriamente el epitelio intranasal. Se ha demostrado una población de «células madre» con potencial mitótico en la zona subventricular del giro dentado del hipocampo (Johansson et al, 1999). Éstas

han producido un gran interés por la potencialidad de regeneración del cerebro adulto dañado y porque pueden ser inducidas a madurar como neuronas (Schuldiner et al, 2001).

Trastornos de la neuronogénesis

Los procesos destructivos pueden destruir tantos neuroblastos que la regeneración de un conjunto completo de las células es imposible. Esto sucede cuando la agresión persiste durante mucho tiempo o es repetitiva, destruyendo cada generación subsecuente de células en división. La proliferación mitótica inadecuada de los neuroblastos da lugar a hipoplasia del cerebro (Fig. 64.1). Estos cerebros son pequeños y están macroscópicamente malformados por la afectación directa de la migración neuroblástica o por la destrucción de las células de la glía con procesos radiales que guían la migración de las células nerviosas. Puede estar afectado todo el cerebro, o estar implicadas selectivamente algunas partes. A menudo, la hipoplasia cerebelosa es una interferencia selectiva con la proliferación de la capa granulosa externa. En algunos casos la hipoplasia cerebral y la microcefalia son el resultado del desarrollo precoz del epéndimo, antes de que se completen todos los ciclos mitóticos del neuroepitelio, ya que la diferenciación ependimaria detiene la actividad mitótica en la superficie ventricular. La mutación de un gen que programa la neuronogénesis puede ser otra explicación de la producción insuficiente de células neuroepiteliales, aunque este fenómeno sea hipotético en humanos.

Muerte celular programada (apoptosis)

En cada una de las partes del sistema nervioso se forma un número excesivo de neuroblastos por proliferación mitótica normal. La reducción de esta abundancia del 30 al 50% se produce mediante un proceso programado de muerte celular hasta que se consigue el número definitivo de neuronas inmaduras. Los factores que detienen el proceso de muerte celular programada en el feto son múltiples y están, en parte, determinados genéticamente. Las células que no se acoplan con sus dianas son más vulnerables a la degeneración que las que consiguen contacto sináptico con otras células. Las hormonas endocrinas y los neuropéptidos modulan la apoptosis. Algunos genes homeóticos, como *c-fos*, son importantes en la regulación de la muerte celular programada en el sistema nervioso y otros genes supresores detienen la expresión de genes apoptóticos.

Se distinguen dos fases de apoptosis. Una implica las células neuroepiteliales todavía no diferenciadas o neuroblastos con diferenciación incompleta; la otra fase implica neuronas completamente diferenciadas del cerebro fetal. La primera fase empieza durante la vida embrionaria y puede extenderse hasta la mitad de la gestación en algunas partes del cerebro, como el neuroepitelio telencefálico periventricular hasta que el epéndimo se diferencia en la superficie ventricular. La segunda fase puede continuar durante la vida, como sucede en las neuronas olfatorias primarias y probablemente en el hipocampo, asociado estrechamente con un reservorio de células madre progenitoras.

Trastornos de la muerte celular programada

La atrofia muscular espinal (v. Capítulo 78) es un ejemplo de una enfermedad humana causada por muerte celular programada que no se detiene en el momento apropiado. En este trastorno, la pérdida continuada de neuronas motoras espinales (NME) tras la delección normal de neuroblastos embrionarios excesivos se expresa por sí misma como un

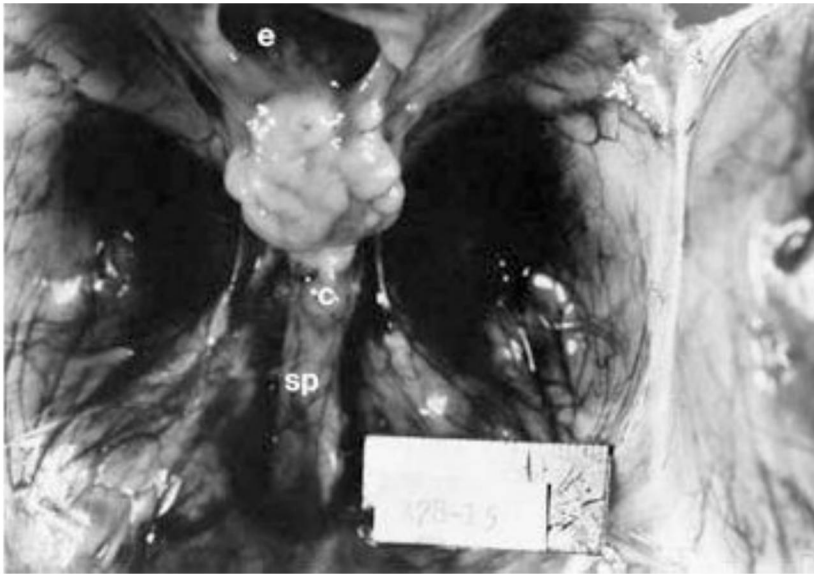


FIGURA 64.1 Hipo-plasla cerebral grave. El cerebro de este recién nacido a término pesaba solamente 12,6 g (la media normal es de 350 g), aunque el cráneo estaba cerrado y lleno principalmente de líquido. La arquitectura displásica del telencéfalo, incluido el tejido cerebeloso displásico, se extendía a un encefalocele frontal (e) y no era un defecto del tubo neural ni un infarto fetal. La médula espinal (sp) está bien formada excepto por la ausencia de tractos descendentes. El cerebelo (c) es pequeño pero normalmente laminado. Este cerebro representa probablemente la falta de proliferación neuronal. Obsérvense las fosas bien formadas en la base del cráneo, a pesar de la ausencia del desarrollo cerebral. (Reproducido con permiso de: Sarnat, H. B., De Mello, D. E., Blair J. D., et al. 1982, «Heterotropic growth of dysplastic cerebellum in frontal encephalocele in an infant of a diabetic mother», *Can J Neurol Sci*, vol. 9, págs. 31-35.)

proceso progresivo de deservación. Los factores genéticos son fundamentales para determinar la parada de la muerte celular, que es responsable del carácter hereditario de la atrofia muscular espinal. En la actualidad se ha aislado el gen defectuoso de la NME en el *locus* cromosómico 5q13.1 que normalmente es responsable de la detención de la apoptosis en los neuroblastos motores (Roy et al, 1995).

Otras enfermedades neurodegenerativas de la vida fetal y la lactancia están más extendidas dentro del sistema nervioso central (SNC) en vez de limitadas a un tipo de neuronas como la motoneurona. La característica también es una pérdida neuronal progresiva de carácter apoptótico, más que necrótico. No hay reacción inflamatoria ni glial y las características de degradación del DNA difieren de la necrosis isquémica. Un ejemplo es la hipoplasia pontocerebelosa, un grupo de enfermedades degenerativas progresivas que empiezan en el período prenatal y continúan después del nacimiento (Barth et al, 1995). A pesar del nombre, afectan mucho más que al sistema cerebeloso. Estas enfermedades se asocian con anomalías de la corteza cerebral y de los ganglios basales, incluso en las motoneuronas, lo que causa una manifestación clínica en el nacimiento que se asemeja a la atrofia muscular espinal. Este grupo autosómico recesivo de enfermedades, todas ellas genéticamente distintas de la atrofia olivopontocerebelosa, es un ejemplo de dificultad semántica: si un proceso empieza antes de completarse el desarrollo, da lugar a la vez a hipoplasia y a atrofia solapada.

En el SNC, las células gliales también sufren apoptosis. La necrosis glial está ligada íntimamente al paso interhemisférico de fibras comisurales en el cuerpo calloso. En un modelo murino de agenesia callosa, las células gliales que no se degeneran actúan como barrera ante los axones que cruzan y evitan que se forme el cuerpo calloso.

Migración de neuroblastos

Ninguna neurona del cerebro humano maduro ocupa el sitio donde se produjeron a partir del neuroepitelio. Migran a su sitio maduro para

establecer las conexiones sinápticas apropiadas con las neuronas vecinas apropiadas y para enviar sus axones en trayectorias cortas o largas hacia sus dianas. La matriz germinal subependimaria (Fig. 64.2) es la zona subventricular de las capas concéntricas embrionarias y consta de neuroblastos posmitóticos premigratorios y glioblastos. En general, el movimiento de las células nerviosas en maduración es centrífugo, radiándose hacia la superficie del cerebro. El córtex cerebeloso es excepcional ya que las células granulares externas primero se desparraman sobre la superficie del cerebelo y después migran a las láminas cerebelosas. La migración de los neuroblastos comienza aproximadamente a las 6 semanas de gestación en el cerebro humano y no se completa hasta al menos las 34 semanas de vida fetal, aunque tras la mitad de la gestación la mayoría de las células de la matriz germinal son glioblastos. Los glioblastos continúan migrando hasta el principio del período posnatal. Dentro del tronco cerebral, la migración neuroblástica se completa hacia los 2 meses de gestación. Las células granulosas cerebelosas externas continúan migrando hasta el primer año de vida.

La migración neuroblástica permite que se desarrolle entre las neuronas una relación espacial en tres dimensiones, lo que facilita la formación de un circuito sináptico complejo. La cronología y la secuencia de las sucesivas ondas de migración de neuroblastos son precisas. En el córtex cerebral, las células nerviosas y maduras alcanzan la superficie de la pia madre y, entonces, forman capas más profundas a medida que las llegadas más recientes reemplazan su posición en la superficie. Las neuronas que forman las capas más superficiales del neocórtex son, por lo tanto, las últimas que deben migrar, aunque en el hipocampo de tres capas las neuronas más superficiales representan la onda migratoria más precoz.

La migración de los neuroblastos está controlada por tres grandes grupos de moléculas (Gressens, 2006): 1) moléculas del citoesqueleto que determinan el inicio (filamina A y factor GEF2 de ribosilación de ADP) y progresión continua (*doblecortina* y LIS 1) de movimiento neuroblástico; 2) moléculas de señalización que intervienen en la

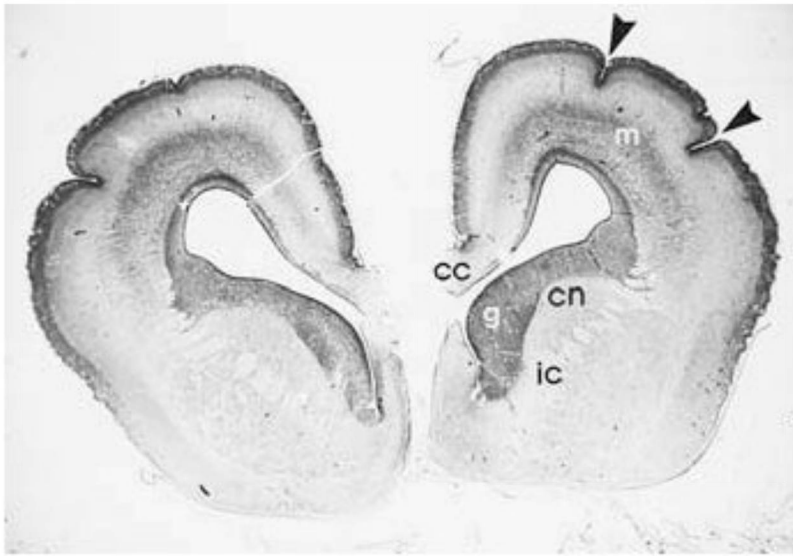


FIGURA 64.2 Sección coronal del prosencéfalo de un feto normal de 16 semanas que muestra una extensa matriz germinal subependimaria (g) de precursores neuroblásticos y gliales que no han migrado todavía. La superficie del cerebro está apenas empezando a desarrollar los surcos (*puntas de flecha*). En la sustancia blanca subcortical se aprecian neuroblastos en migración (m). El cuerpo calloso (cc) está interrumpido artificialmente y los dos hemisferios deberían estar estrechamente próximos, en: núcleo caudado; ic: limbo anterior de la cápsula interna. (Tinción de hematoxilina-eosina.)

laminación e incluyen reelina y otras proteínas aún no asociadas con enfermedades humanas, y 3) moléculas que modulan la glucosilación que proporcionan señales de parada a los neuroblastos en migración. Incluyen POMT1 (proteína O-manosil-transferasa, que interviene en el síndrome de Walker-Warburg), POMGnT1 (proteína O-manosa P-1,2-Af-acetilglucosaminil transferasa, involucrada en la enfermedad músculo-ojo-cerebro) y fukutina, implicada en la distrofia muscular de Fukuyama.

La disposición laminar del córtex cerebral de mamíferos requiere una gran superficie cortical para acomodar el número creciente de neuroblastos y glioblastos que migran. Las circunvoluciones proporcionan esta gran área superficial sin incurrir en un aumento concomitante del volumen cerebral. La formación de circunvoluciones y surcos es, pues, un resultado directo de la migración (Fig. 64.3). La mayoría de las circunvoluciones se forman en la segunda parte de la gestación, que es un período de gliogénesis predominante y migra-



FIGURA 64.3 Vistas lateral (A) y ventral (B) de un cerebro normal de un feto de 16 semanas. Los surcos primarios, tales como la cisura de Silvio, la cisura calcarina y el surco central, están en formación, pero todavía no se han desarrollado los surcos secundarios y terciarios ni las circunvoluciones, y la superficie del cerebro es lisa.

ción de células gliales. Por lo tanto, en la formación de las circunvoluciones, la proliferación de la glía en el córtex y en la sustancia blanca subcortical puede ser más importante que las migraciones de neuroblastos, pero el crecimiento de dendritas y la sinaptogénesis también pueden influir en la producción de circunvoluciones al añadir masa al neurópilo. La cronología y la secuencia de la formación de circunvoluciones en el cerebro humano son tan predecibles como otros aspectos de la maduración cerebral. La edad gestacional de un lactante prematuro puede determinarse con una aproximación de 2 semanas o menos, basándose en el patrón de circunvoluciones del cerebro en la autopsia.

PRINCIPAL MECANISMO DE LA MIGRACIÓN NEUROBLÁSTICA: GUIADO DE LAS FIBRAS RADIALES GLIALES

La mayoría de los neuroblastos que llegan a la placa cortical lo hacen por medio de guías radiales de la glía desde la zona subventricular. Una segunda vía, la de la *migración tangencial*, utiliza los axones como guías de la migración de neuroblastos. La programación de la migración neuroblástica determinada genéticamente empieza cuando las células todavía son células neuroepiteliales indiferenciadas e incluso antes de que se hayan completado todos sus ciclos mitóticos. Las células neuroepiteliales expresan la producción genética del gen de la lisencefalia (*LIS1*), lo mismo que hacen las células del epéndimo y las células de Cajal-Retzius de la capa molecular de la corteza cerebral. La expresión de este gen es defectuosa en la lisencefalia tipo 1 (síndrome Miller-Dieker), una afección grave de la migración neuroblástica (Clark et al, 1997). Todavía no se sabe completamente cómo se comporta en la migración. La mayor parte de las neuronas en la parte anterior del cerebro están guiadas a su localización predeterminada desde la matriz

germinal (zona subventricular embrionaria) mediante fibras largas radiales de astrocitos fetales especializados (Fig. 64.4). Toda la pared del hemisferio cerebral fetal está abarcada por procesos alargados de estas células gliales, cuyos cuerpos celulares están en la región periventricular y terminan como un pie final sobre la membrana de la piamadre limitante en la superficie del cerebro (v. Fig. 64.4). Las células gliales radiales son las primeras células de la astrogliá del sistema nervioso humano que se convierten en astrocitos fibrilares maduros de la sustancia blanca subcortical; algunas todavía están presentes en el nacimiento. Los astrocitos maduros se sitúan a lo largo de todo el SNC hacia las 15 semanas de gestación, y la gliogénesis continúa durante la vida fetal y posnatal. Se reconocen varios tipos de células gliales entre las 20 y 36 semanas de gestación.

El proceso mecánico del deslizamiento de neuroblastos a lo largo de una fibra glial radial está facilitado por varias proteínas especializadas en la superficie de la membrana de la fibra glial radiada o en el espacio extracelular. Un ejemplo es la astrotactina, que el propio neuroblasto segrega (Zheng et al, 1996). La célula glial, además de las moléculas de adhesión celular neural, también facilitan el deslizamiento (Jouet y Kenwright, 1995). Las células endimarias fetales tienen procesos radiales que se asemejan a los de la célula glial radial pero no se extienden más allá de la matriz germinal ni segregan moléculas en la matriz extracelular. Están presentes algunas moléculas de adhesión en la matriz extracelular (Thomas et al, 1996). Esas moléculas sirven como lubricantes, como moléculas de adhesión entre las membranas del neuroblasto y la fibra glial radial y como factores nutritivos y de crecimiento. Estimulan el movimiento celular mediante un mecanismo todavía poco conocido. El déficit de moléculas da lugar a una migración defectuosa. Por ejemplo, la anomalía de la molécula de adhesión LI es el programa genético defectuoso en la hidrocefalia ligada a X acompañada de polimicrogiria y paquigiria.

El proceso de transformación de las células gliales radiales en astrocitos y células endimarias empieza durante la primera mitad de la gestación y se completa tras el nacimiento. Durante la mitad de la

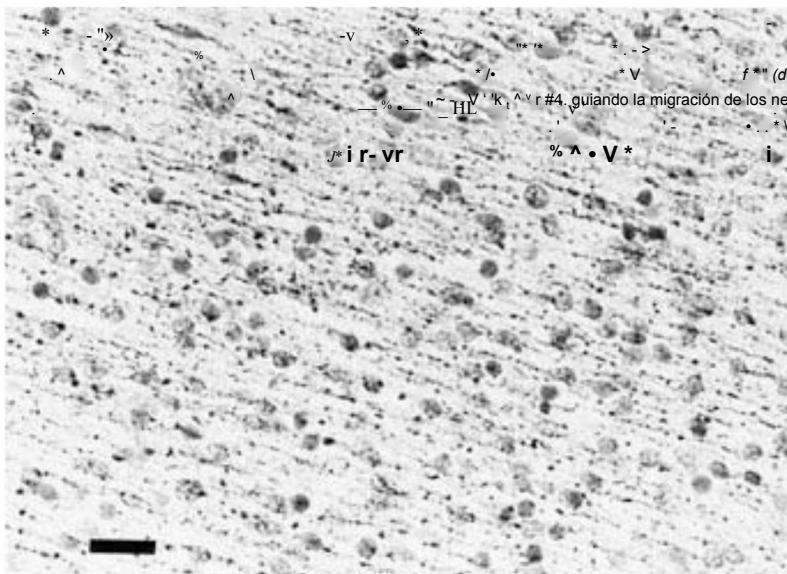


FIGURA 64.4 Fibras gliales radiales extendiéndose desde la región subependimaria (*derecha*) hacia la corteza cerebral (*izquierda*), guiando la migración de los neuroblastos en un feto de 16 semanas. (Reacción de proteína ácida glial fibrilar. Barra = 10 μ m.)

gestación, cuando la migración neuronal está al máximo, muchas células gliales radiales permanecen unidas a las superficies ventriculares y de la piamadre, aumentando en longitud y curvándose con la expansión y plegamiento de la pared cerebral. Desde la semana 28 de la gestación hasta los 6 años de edad, los astrocitos del lóbulo frontal se desplazan desde la región periventricular a la subcortical. El movimiento centrífugo de esta banda de gliosis normal marca el final de la migración neuronal en la capa cerebral. El epéndimo no reviste completamente los ventrículos laterales hasta la semana 22 de gestación.

Además de la migración radial al córtex cerebral, también ocurre una migración tangencial, pero el número de neuroblastos es bastante más pequeño (Rakic, 1995; Takano et al, 2004). Estas migraciones perpendiculares a las fibras radiales probablemente utilizan como guías para los neuroblastos migratorios los axones más que los procesos gliales, lo que explica por qué no todas las células en una determinada región del córtex son del mismo clon o columna vertical. La mayoría de los neuroblastos que migran tangencialmente en la placa cortical cerebral se generan en la *eminencia ganglionica* fetal, una estructura telencefálica profunda que más tarde se transforma en los ganglios basales. Estas neuronas en la corteza por la migración tangencial tienen algunas características metabólicas únicas, como la síntesis de calretinina (Takano et al, 2004). Las migraciones tangenciales ocurren en el tronco cerebral y en el bulbo olfatorio, así como en el cerebro. La región subpial es otro sitio de migración neuroblástica que no utiliza las células gliales radiales.

Trastornos de la migración neuroblástica

Casi todas las malformaciones del cerebro son el resultado directo de una migración neuroblástica defectuosa o, al menos, implican un bloqueo secundario de la migración. La laminación cortical defectuosa, el desarrollo anormal de las circunvoluciones, la heterotopia subcortical y otras displasias focales están relacionadas con algún factor que interfiera con la migración neuronal, sea vascular, traumático, metabólico o infeccioso. Los defectos de la migración más graves ocurren al principio de la gestación (8 a 15 semanas) asociados a menudo con episodios en la formación básica del tubo neural y de las vesículas cerebrales. También ocurre la heterotopia de los núcleos del tronco cerebral. Los defectos más tardíos de la migración se expresan como trastornos de la laminación cortical o de las circunvoluciones, tales como lisencefalia, paquigiria y displasias cerebelosas. Esas lesiones del tercer trimestre de la gestación producen anomalías más sutiles o focales de la arquitectura cerebral que puede expresarse en la infancia en forma de epilepsia.

La mayoría de los trastornos de la migración neuroblástica implican la detención de la migración antes de que se complete el viaje. Estos trastornos pueden dividirse en tres fases anatómicas según dónde haya ocurrido la detención migratoria. Un ejemplo de neuroblastos que nunca han empezado a migrar desde la región periventricular es la *heterotopia periventricular nodular*, un trastorno genético ligado a X debido a la expresión defectuosa del gen *Filamin-A*. Si los neuroblastos empiezan a migrar, pero se detienen en la sustancia blanca subcortical y no alcanzan la placa cortical, puede ocurrir una heterotopia *laminar subcortical*, otro rasgo recesivo ligado a X pero debido a un gen diferente denominado *doblecortina (DCX)*. A veces se usa el término *doble corteza*, aunque este nombre es incorrecto porque, a diferencia de la corteza verdadera, la heterotopia subcortical carece de laminación. Si los neuroblastos alcanzan la placa cortical pero no se distribuyen en una laminación correcta, esta arquitectura anormal de la placa cortical se acompaña a menudo de trastornos en la formación de circunvoluciones, tales como lisencefalia o paquigi-

ria. Varios genes distintos, incluidos *LIS1* y *Reelina (RLN)*, son importantes en la organización de la placa cortical (Curran y D'Arcangelo, 1998) y mutan en las malformaciones de la fase terminal de la migración neuroblástica.

La lisencefalia es una afección del córtex cerebral, que es liso, sin circunvoluciones. Normalmente, a la mitad del embarazo el cerebro es esencialmente liso; sólo están formadas las cisuras interhemisféricas, de Silvio y calcarinas. Las circunvoluciones y los surcos se desarrollan entre las semanas 20 y 36 de gestación, y el patrón maduro de las circunvoluciones es evidente a término, aunque algunas partes del córtex cerebral, como los lóbulos frontales, todavía son relativamente pequeñas. En la *lisencefalia tipo 1* (síndrome de Miller-Dieker) el córtex cerebral permanece liso. Existen grados menores de este defecto morfológico macroscópico, con unas circunvoluciones excesivamente anchas o circunvoluciones múltiples excesivamente pequeñas (polimicrogiria). El patrón histopatológico es el de un córtex de cuatro capas en el cual la capa más externa (1) es la capa molecular, como en el neocórtex normal de seis capas. La capa 2 corresponde a las capas 2 a 6 del córtex normal; la capa 3 es poco celular, persistiendo como una zona fetal subplaca, y la capa 4 consiste en neuronas migradas de forma incompleta en la zona subcortical intermedia. En la *lisencefalia tipo 2* (síndrome de Walker-Warburg), histológicamente se ve un córtex con poca laminación, neuronas desorganizadas y desorientadas, y la apariencia macroscópica del cerebro es la de un cerebro liso o con surcos poco formados (Fig. 64.5). El término «ado-



FIGURA 64.5 Imagen sagital de resonancia magnética ponderada en T1 en una niña de 10 meses con lisencefalia tipo 2 y malformación de Dandy-Walker. La capa cerebral es delgada y el ventrículo lateral está muy aumentado. Unas pocas fisuras superficiales anormales en la superficie central pueden indicar una formación abortiva de circunvoluciones o paquigiria. El cerebelo es muy hipoplásico (la flecha indica el vermis anterior) y la fosa posterior contiene un gran quiste lleno de líquido. El tronco cerebral también es hipoplásico y la base de la protuberancia está casi ausente. Un diagnóstico diferencial de esta imagen es la hipoplasia pontocerebelosa, pero la posición alta de la tórula indica una malformación de Dandy-Walker.

quin» hace referencia al aspecto de la superficie, con múltiples surcos superficiales que no se corresponden con surcos normales. La cubierta cerebral puede ser delgada, sugiriendo un trastorno de la proliferación celular así como de la migración neuroblástica. Además, a menudo existen malformaciones del tronco cerebral y del cerebelo (v. Fig. 64.5). La lisencefalia tipo 1 y tipo 2 (síndrome de Walker-Warburg, distrofia muscular de Fukuyama, enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori) son enfermedades genéticas, pero la lisencefalia también puede ocurrir de una manera secundaria a trastornos no genéticos de la proliferación neuroepitelial o de la migración neuroblástica, incluidos procesos encefaloclasticos destructivos, como infecciones congénitas durante la vida fetal.

Otros patrones anormales de la formación macroscópica de las circunvoluciones del córtex cerebral también ocurren secundariamente a trastornos migratorios del neuroblasto. La *Paquigiria* significa giros anormalmente grandes y anormalmente formados. Puede estar presente en algunas regiones de córtex cerebral, con lisencefalia en otras regiones. La *polimicrogria* se refiere a giros excesivamente numerosos y anormalmente pequeños que pueden coexistir similarmente con paquigiria; no necesariamente denotan un trastorno migratorio primario de origen genético. En zonas de isquemia fetal puede haber circunvoluciones pequeñas, escasamente formadas, que habitualmente rodean a quistes porencefálicos debidos a la oclusión de la arteria cerebral media durante la vida fetal.

La esquizencefalia es una hendidura profunda, unilateral o bilateral, que habitualmente está en la posición general de la cisura de Silvio pero no es una cisura por sí misma. Esta cisura tiene todo el espesor de la pared hemisférica y no hay tejido cerebral entre las meninges y el ventrículo lateral (la sutura piamadre-ependimaria). Si las paredes del córtex cerebral en uno de los dos sitios de la cisura profunda están en contacto, la afección se denomina *de labios cerrados*, y si un espacio subaracnoideo amplio separa las dos paredes, se denomina *de labios abiertos*, pero estas dos variantes no proporcionan la clave de la patología. La esquizencefalia ocurre como rasgo genético (el gen defectuoso es *EMX2*) y también esporádicamente; en algunos casos, es una forma de porencefalia debida a un infarto cerebral fetal.

En el hemisferio cerebral, la mayoría de las células germinales de la matriz se transforman en neuronas durante la primera parte del embarazo y también la mayoría forman glía durante la segunda parte del mismo. Sin embargo, un pequeño número de células de la matriz germinal es precursor de neuronas, migrando al córtex cerebral en la última parte del embarazo. Dado que la migración de la capa granular externa en el córtex cerebeloso no se completa hasta el primer año de edad, persiste la capacidad de que agresiones adquiridas interfirieran con las migraciones tardías durante el período perinatal. Las lesiones anatómicas, como la leucomalacia periventricular, las hemorragias y los abscesos intracerebrales, la hidrocefalia y las lesiones traumáticas, pueden interrumpir las delicadas fibras guía radiales de la glía y evitar la migración normal, incluso aunque la propia célula migratoria pueda quedar indemne de la lesión focal destructiva.

Las células gliales radiales dañadas tienden a retraer sus prolongaciones de la superficie de la piamadre. La neurona migratoria viaja solamente tan lejos como la lleva la fibra glial retraída. Si esta fibra se retrae a la sustancia blanca subcortical, el neuroblasto se detiene y madura allí, transformándose en un nódulo heterotópico aislado compuesto de varias células nerviosas que estaban migrando a la misma vez en el mismo lugar. En estos nódulos las neuronas de varios tipos corticales se diferencian sin organización laminar y con orientación azarosa de sus prolongaciones, pero unos pocos axones extrínsecos pueden evitar el aislamiento sináptico total del nódulo.

La interferencia con las fibras guía gliales en el córtex cerebral da lugar a que las neuronas no alcancen la superficie de la piamadre o no sean capaces de invertir la dirección y descender entonces a una capa más profunda. La consecuencia es la laminación cortical imperfecta, que interfiere con el desarrollo de los circuitos sinápticos. Estos trastornos de la migración tardía neuroblástica no producen la malformación macroscópica del principio de la gestación ni pueden detectarse por técnicas de imagen. Son responsables de muchas secuelas neurológicas tras el período perinatal, incluidas las crisis epilépticas, los trastornos de la percepción, la coordinación deteriorada de la función motora gruesa o fina, las incapacidades de aprendizaje y el retraso mental.

En suma, los trastornos de la migración neuroblástica pueden estar causados por una programación genética defectuosa o adquirirse de forma secundaria a lesiones en el cerebro fetal que destruyen o interrumpen las fibras gliales radiales. Las células pueden no migrar en absoluto y transformarse en neuronas maduras en la región periventricular, como ocurre en la heterotopia nodular ventricular ligada a X (Eksioglu et al, 1996) y en algunos casos de infección congénita por citomegalovirus. Las células pueden detenerse a lo largo de su curso como neuronas heterotópicas en la sustancia blanca subcortical profunda, como ocurre en muchos síndromes genéticos de lisencefalia-paquigiria y en muchas enfermedades metabólicas, incluido el síndrome cerebrohepatorrenal de Zellweger y en muchas aminoacidurias y acidurias orgánicas. La misma aberración puede ocurrir en agresiones adquiridas a la célula glial radial durante la ontogenia. Las células pueden migrar más allá de los límites de la piamadre en las meninges como neuronas ectópicas, bien aisladamente o en grupos denominados *heterotopia glioneuronal marginal* o *verrugas cerebrales*. Pocas veces puede haber hemiación de la matriz germinal en el ventrículo lateral a través de las aberturas en el epéndimo; estas células maduran como neuronas, formando una masa intraventricular no neoplásica que, a veces, puede obstruir el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se desconoce si las fibras desorientadas radiales de la glía guían a los neuroblastos a una localización intraventricular o son empujados físicamente hacia la dirección de menor resistencia.

Crecimiento de axones y dendritas

Durante el curso de la migración neuroblástica, las neuronas siguen siendo células indiferenciadas en gran medida y el córtex cerebral embrionario a la mitad de la gestación consta de columnas verticales de células estrechamente agrupadas entre los vasos sanguíneos radiales y los extensos espacios extracelulares. La diferenciación celular empieza con una proliferación de organelas, principalmente el retículo endoplásmico y las mitocondrias en el citoplasma, y grumos de cromatina nuclear condensada en el margen interno de la membrana nuclear. El retículo endoplásmico rugoso se hincha y proliferan los ribosomas.

El crecimiento externo del axón siempre precede al desarrollo de las dendritas y el axón forma conexiones antes de que empiece la diferenciación de las mismas. Ramón y Cajal reconoció por primera vez la proyección del axón hacia su destino y denominó a este proceso de crecimiento el *cone d'accroissement* (cono de crecimiento). Los factores tróficos que guían al cono de crecimiento hacia su sinapsis terminal específica, sean químicos, endocrinos o electrotáxicos, han sido el objeto de controversia durante muchos años. Sin embargo, ahora se sabe que las moléculas difusibles secretadas a lo largo de su vía por las prolongaciones de células endodimarias fetales y quizás algunas células gliales dirigen los conos de crecimiento durante sus largas trayectorias. Algunas moléculas, como el factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro, la netrina y la proteína S-100p,

atraen a los axones en crecimiento, mientras que otras, como el glucosaminoglicano *queratán sulfato* (no confundirlo con la proteína *queratina*) los repelen vigorosamente y así evitan las decusaciones aberrantes y otras desviaciones. Las proteínas de la matriz, como la laminina y la fibronectina, proporcionan también un sustrato para la guía de los axones. Las atracciones célula-a-célula operan según se aproxima el axón a su objetivo final. A pesar del largo retraso entre la migración de la célula nerviosa inmadura y el comienzo del crecimiento dendrítico, la ramificación de las dendritas es, finalmente, responsable de más del 90% de la superficie sináptica de la neurona madura. El patrón de ramificación dendrítica es específico para cada tipo de neurona. Las espículas forman sobre las dendritas proyecciones cortas con puntas expandidas, suministrando sitios de diferenciación de la membrana sináptica.

El método de Golgi de impregnación de las neuronas y sus prolongaciones con metales pesados como plata o mercurio se ha utilizado durante más de un siglo y continúa siendo uno de los métodos más útiles para demostrar arborizaciones dendríticas. Entre las numerosas contribuciones de esta técnica al estudio del sistema nervioso, empujando con el elegante trabajo pionero de Ramón y Cajal, ninguna ha sobrepasado su demostración de la secuencia de la ramificación dendrítica normal en el feto humano. Actualmente se dispone de nuevas técnicas inmunocitoquímicas para demostrar las dendritas, como la proteína 2 asociada a los microtúbulos. Estas técnicas pueden aplicarse al tejido humano resecado quirúrgicamente, como en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, y al tejido conseguido en autopsia.

Trastornos del crecimiento de las neuritas

Si una neurona se desorienta durante la migración y encara la dirección equivocada en la localización final, su axón es capaz de reorientarse hasta 180 grados tras emerger del cuerpo celular neuronal. Por el contrario, las dendritas se conforman estrictamente a la orientación del cuerpo celular y no cambian su eje. El árbol dendrítico se amputa si las sinapsis axodendríticas no están establecidas. Dado que durante el último tercio de la gestación y los primeros meses del período neonatal hay tanta diferenciación dendrítica y de crecimiento, el lactante prematuro es particularmente vulnerable a las influencias nocivas que interfieren con la maduración de las dendritas. Se han descrito dendritas extraordinariamente largas de las células granulosas dentadas y dendritas basales prominentes de células piramidales en niños a término con sistemas de soporte vital. En lactantes prematuros, se ha comunicado el retraso en la modulación neuronal en lo relativo a desarrollo de dendritas y morfología espinal, en comparación con lactantes a término de la misma edad de concepción, como resultado posiblemente de una asfisia. Los lactantes con fetopatía alcohólica también tienen un número reducido y una geometría anormal de las espículas dendríticas de las neuronas corticales.

A menudo, el examen histológico tradicional de los cerebros de niños con retraso mental muestra alteraciones sorprendentemente escasas para justificar el déficit intelectual profundo. El estudio de la morfología dendrítica mediante la técnica de Golgi ha revelado alteraciones notables en algunos de estos casos. Las anomalías están mejor documentadas en enfermedades cromosómicas, como la trisomía 13 y el síndrome de Down. Un hallazgo frecuente son las espículas dendríticas largas y delgadas, tortuosas, además de la ausencia de espículas pequeñas gruesas. Los niños con retraso mental no clasificado, pero con números y morfología cromosómicos normales, también muestran defectos en el número, longitud y disposición espacial de las dendritas y sinapsis.

En las displasias e hipoplasias cerebelosas se dan anomalías de las dendritas de las células cerebelosas de Purkinje. Consisten en engrosamientos como cactus y pérdida de espículas de las ramas finas. Un desarrollo anormal del árbol dendrítico también es un hallazgo común en muchas encefalopatías metabólicas, incluida la enfermedad de Krabbe y otras leucodistrofias, la enfermedad de Menkes, las gangliosidosis, la lipofuscinosis ceroide y el síndrome de Sanfilippo. Entre las enfermedades cerebrales determinadas genéticamente se han notificado aberraciones de la estructura y del número de dendritas y espículas en el síndrome cerebrohepatorrenal (Zellweger) y en la esclerosis tuberosa.

Polaridad eléctrica de la membrana celular

El desarrollo de la excitabilidad de la membrana es uno de los marcadores importantes de la maduración neuronal, pero se sabe poco sobre la cronología exacta y la duración de este desarrollo. La polaridad de membrana se establece antes de la sinaptogénesis y antes de que empiece la síntesis de neurotransmisores. Dado que el mantenimiento de un potencial de reposo de la membrana requiere un gasto considerable de energía para alimentar la bomba sodio-potasio, el neuroblasto indiferenciado sería incapaz de mantener tal situación dinámica como un potencial de reposo de membrana. El desarrollo de canales iónicos dentro de la membrana neuronal es otro factor importante en la maduración de las membranas excitables y en el mantenimiento de los potenciales de reposo de membrana.

Trastornos de la polaridad de la membrana

Los fenómenos epilépticos se deben, en gran medida, a despolarizaciones inapropiadas de la membrana. Representan una interacción compleja de sinapsis excitatorias e inhibitorias que modulan el potencial de reposo de membrana, las alteraciones metabólicas y muchos factores desconocidos que contribuyen también al umbral de descarga de las membranas neuronales. A menudo las malformaciones cerebrales se asocian con crisis epilépticas por circuitos sinápticos anormales. El papel de los potenciales anormales en reposo de la membrana en desarrollo es, en gran medida, especulativo en este momento. Los desequilibrios de electrolitos en el suero ciertamente influyen en el umbral de despolarización y los trastornos hipotalámicos pueden alterar la función endocrina y el equilibrio electrolítico.

Sinaptogénesis

La formación de la sinapsis sigue al desarrollo de las espículas dendríticas y a la polarización de la membrana celular. La relación de la sinaptogénesis con la migración neuroblástica difiere en distintas partes del sistema nervioso. En el córtex cerebral, la sinaptogénesis siempre sigue a la migración neuroblástica. Sin embargo, en el córtex cerebeloso, las células granulosas externas desarrollan prolongaciones axónicas que se transforman en las largas fibras paralelas de la capa molecular y hacen contactos sinápticos con las dendritas de las células de Purkinje antes de migrar a través de la capa molecular y de Purkinje hasta su posición interna madura dentro de la lámina. Se ha demostrado que la inmunorreactividad a la sinaptofisina con intensificación térmica es un marcador útil para estudiar la sinaptogénesis normal y anormal en el feto y el recién nacido (Sarnat y Flores-Sarnat, 2006).

Las fibras nerviosas aferentes alcanzan precozmente el neocórtex, antes de que ocurra la laminación en la placa cortical. Las primeras sinapsis son axodendríticas y tienen lugar en la parte externa y por

debajo de la placa cortical de las futuras capas I y IV, que contienen las primeras neuronas que han emigrado.

En cada neurona se forma un número incontable de sinapsis, con eliminación subsecuente de las que no se necesitan. Fuera del SNC, las fibras musculares también empiezan a entrar en relación con el sistema nervioso recibiendo múltiples fuentes de inervación de múltiples neuronas motoras, reteniendo más tarde solamente una. Las sinapsis transitorias también se forman sobre las neuronas en sitios donde no se encuentran en condición de madurez. Las neuronas espinales motoras de los gatos recién nacidos muestran sinapsis prominentes en su segmento axónico inicial, donde nunca se encuentran en los gatos adultos. Las espículas somáticas son un sitio sináptico importante en la célula embrionaria de Purkinje, pero estas espículas y sus sinapsis desaparecen al desarrollarse el árbol dendrítico.

Puede hacerse una correlación estructura-función en el córtex visual en desarrollo. En los lactantes prematuros de 24-25 semanas de gestación, los potenciales evocados visuales (PEV) registrados en el occipucio exhiben una negatividad inicial de latencia prolongada, pero hacia las 28 semanas de gestación, una pequeña onda positiva precede a esta negatividad. El cambio en este componente inicial de PEV corresponde a la arborización dendrítica y a la formación de espículas dendríticas que ocurren en ese momento.

El electroencefalograma (EEG) del lactante prematuro sigue una progresión predecible y cronológica en su maduración, lo cual se ha estudiado extensamente. El EEG refleja la sinaptogénesis más estrechamente que cualquier otra característica de la maduración cerebral y, por ello, proporciona una medida no invasiva y clínicamente útil de la maduración neurológica en el lactante prematuro. El EEG fetal puede, incluso, detectar una enfermedad neurológica y convulsiones in útero.

Trastornos de la sinaptogénesis

Dado que la formación de espículas dendríticas y la formación de sinapsis están tan estrechamente relacionadas, su consideración es igualmente apropiada en esta sección. La velocidad de maduración en el EEG a menudo es lenta en lactantes prematuros, que generalmente no están bien, incluso sin tener una enfermedad neurológica específica, lo cual puede reflejar un trastorno de la formación de sinapsis. La hipoxemia crónica retrasa, especialmente, la maduración neurológica. Las deleciones de S-catenina, una catenina específica de las neuronas que interviene en la adhesión y la ramificación dendrítica, conducen a una disfunción sináptica grave y se correlacionan con la gravedad del retraso mental en el síndrome del maullido del gato (Israely et al, 2004).

Biosíntesis de neurotransmisores

La síntesis de neurotransmisores y elementos químicos neuromoduladores se basa en el carácter secretor de la neurona, sin el cual es imposible la transmisión sináptica. Varios tipos de sustancias sirven como transmisores: 1) acetilcolina (ACh); 2) monoaminas, incluidas la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina y la serotonina; 3) neuropéptidos, incluida sustancia P, somatostatina y las cadenas peptídicas que contienen opioides como encefalinas, y 4) aminoácidos simples, entre ellos ácido glutámico, ácido aspártico, ácido γ -aminobutírico (GABA) y glicina. Algunos transmisores son característicamente inhibitorios (glicina, GABA y ACh en el SNC). Cada tipo neuronal produce un transmisor característico (las motoneuronas producen ACh, las células cerebelosas de Purkinje GABA, y las células granulares ácido glutámico en el adulto). Los neuropéptidos pueden coexistir con otros tipos de transmisores en algunas neuronas.

En algunas partes del cerebro pueden aparecer transmisores fetales transitorios durante el desarrollo y después desaparecer. La sustancia P y la somatostatina están presentes en el cerebelo fetal en la mitad de la gestación, pero estos neuropéptidos nunca se encuentran en el cerebelo maduro. En el córtex cerebral del lóbulo frontal hay una distribución laminar de receptores muscarínicos colinérgicos del cerebro maduro, que es el patrón inverso de lo que ocurre en el feto. Se desconoce la función de estos sistemas transmisores transitorios. Algunos sirven como moléculas tróficas más que como transmisores en el desarrollo precoz. Incluso los transmisores aminoácidos, como el GABA, pueden tener fundamentalmente una función trófica en los estadios precoces del desarrollo. La hibridización *in situ* y las nuevas técnicas inmunocitoquímicas demuestran neurotransmisores en las neuronas del cerebro en desarrollo de animales de experimentación, y pueden aplicarse al tejido humano en algunas circunstancias (Dupuy y Houser, 1997).

La ontogenia de los sistemas neurotransmisores depende no solamente del mecanismo de síntesis de transmisores químicos, sino también del desarrollo de receptores altamente específicos para estas señales químicas y de la capacidad de estos receptores para modificar la excitabilidad de la membrana neuronal y disparar los potenciales de acción tras el reconocimiento de moléculas específicas (Rito y Storey, 2001; Simeone et al, 2003).

Trastornos de la síntesis de neurotransmisores

Las agresiones isquémicas e hipóxicas deterioran la transcripción del ARN y detienen la síntesis de los productos secretores. Muchas de las deficiencias neurológicas clínicas observadas en recién nacidos asfixiados son, probablemente, el resultado del agotamiento del neurotransmisor y del bloqueo sináptico funcional. Por el contrario, algunos neurotransmisores aminoácidos son neurotóxicos cuando se liberan en grandes cantidades. Los aminoácidos excitadores ácido glutámico y ácido aspártico inducen degeneración transináptica cuando se liberan de esta manera, lo mismo que podría ocurrir con estrés hipóxico, y pueden ser la fuente más importante del daño cerebral irreversible en recién nacidos asfixiados.

Puede haber trastornos del desarrollo debidos a errores innatos del metabolismo que bloquean la vía química de la síntesis de transmisores, pero, probablemente, son incompatibles con la supervivencia en caso de que interfieran con la síntesis de un transmisor importante, como la ACh, las monoaminas o un péptido esencial. Se desconocen los defectos en las vías metabólicas de los aminoácidos concretos y muchos de ellos se asocian con retraso mental, epilepsia, diplejía espástica y otras limitaciones neurológicas crónicas. La fenilcetonuria (un trastorno del metabolismo de la fenilalanina) y la enfermedad de la orina de jarabe de arce (un trastorno del metabolismo de las cadenas ramificadas de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina) son ejemplos bien documentados. Sin embargo, no está claro si la ausencia del producto de una enzima deficiente o la toxicidad de niveles altos de precursores derivados de la deficiencia enzimática constituyen la principal agresión en el sistema nervioso.

Mielinización

La mielina aísla los axones individuales y proporciona una velocidad de conducción mucho mayor. No es esencial en todos los nervios y muchas fibras autonómicas del sistema nervioso periférico siguen sin mielinizar a lo largo de toda la vida. La velocidad de conducción en las vías centrales es importante para coordinar los

impulsos relacionados con el tiempo de diferentes centros que convergen en un objetivo distante, y para asegurar que los potenciales de acción no se pierdan por bloqueo sináptico. El sistema nervioso funciona sobre la base de la adición temporal de impulsos que liberan mensajes a través de las sinapsis.

La mielinización de las vías de conducción en el SNC sucede de una manera predecible respecto a su secuencia espacial y temporal. Algunos tractos se mielinizan tan pronto como a las 14 semanas de gestación y completan el ciclo de mielinización en unas pocas semanas. Los ejemplos incluyen las raíces de los nervios raquídeos, los fascículos longitudinales mediales, las columnas dorsales de la médula espinal y la mayoría de los nervios craneales. Entre las semanas 22 y 24 de gestación, la mielinización progresa en las conexiones de la oliva y del cerebelo, el asa lenticular del globo pálido, el nervio sensorial trigémino y las vías auditivas y el nervio acústico, así como el cuerpo trapezoidal, el lemnisco lateral y la ramificación del tubérculo cuadrigémino inferior. Por el contrario, el nervio óptico y el tracto geniculocalcarino (es decir, las radiaciones ópticas) no empiezan a adquirir mielina hasta casi el nacimiento.

Algunas vías se mielinizan tarde y tienen ciclos de mielinización que se miden en años. El cuerpo calloso empieza su mielinización a los 4 meses después del nacimiento y no se completa hasta la mitad de la adolescencia. Algunas fibras de asociación ipsilateral que conectan los lóbulos frontales con los temporales y parietales no consiguen una mielinización completa hasta aproximadamente los 32 años de edad.

Actualmente puede medirse con precisión la mielinización de vías de conducción centrales específicas de un paciente vivo utilizando las secuencias de imágenes de resonancia magnética potenciada en T2, pero el momento en el que puede detectarse la mielinización es algo más tarde que con las tinciones tradicionales de mielina en las secciones tisulares del cerebro, tales como el azul Luxol rápido. Métodos neuropatológicos más recientes, que utilizan galocianina e inmunorreactividad para la proteína básica de la mielina, pueden detectar la mielinización incluso antes que los métodos tradicionales. La microscopía electrónica sigue siendo el método más sensible para demostrar la mielinización más precoz en los cortes tisulares.

Trastornos de la mielinización

Numerosas enfermedades metabólicas obstaculizan la velocidad de mielinización. Un ejemplo clásico es el hipotiroidismo. La enfermedad de Menkes, un trastorno de la absorción y el metabolismo del cobre, es otro ejemplo. Muchas aminoacidurias, incluida la fenilcetonuria, también se asocian con mielinización retardada. El síndrome cerebrohepatorrenal (Zellweger) está bien documentado con hallazgos neuropatológicos que incluyen trastornos de la migración de los neuroblastos y de la mielinización. Algunas leucodistrofias, como la enfermedad de Krabbe y la leucodistrofia sudanofílica perinatal, se expresan ya en la vida fetal con una mielinización defectuosa.

La hipoxia crónica en lactantes prematuros es, probablemente, la causa más frecuente de mielinización retardada y contribuye al retraso que se encuentra en la maduración neurológica clínica. La mielinización depende de los ácidos grasos y debe ser suplida por la dieta materna y del lactante; las deficiencias nutritivas durante la gestación o en la vida postnatal pueden dar lugar a mielinización retrasada y se expresan clínicamente como retraso del desarrollo. A diferencia de los trastornos de la migración neuronal, el retraso en la mielinización es reversible. La eliminación del daño puede permitir la recuperación de la mielinización hasta alcanzar el nivel adecuado de madurez.

Neuronas de Cajal-Retzius del cerebro fetal

Las células Cajal-Retzius son neuronas grandes, maduras y estrelladas, en la zona marginal (más externa) del córtex cerebral fetal. Son las primeras células que aparecen en la superficie del cerebro embrionario. Preceden la primera oleada de migración radial desde la zona subventricular y forman un plexo en la zona marginal (más tarde la molecular). Migran a la superficie bien desde una prominencia gangliónica o bien desde el neurómero del cerebro medio (Sarnat y Flores-Sarnat, 2002). Las primeras prolongaciones aferentes que entran en la capa marginal son dendritas de las células piramidales de la capa VI; las sinapsis entre las neuronas de Cajal-Retzius y las piramidales de la capa VI forman los primeros circuitos corticales intrínsecos (Marín-Padilla, 1998). Finalmente, tienen contactos sinápticos esporádicos con neuronas corticales en todas las capas.

Las células de Cajal-Retzius contienen acetilcolinesterasa y enzimas oxidativas, segregan GABA y probablemente también ACh como neurotransmisores. Sus largos axones se extienden paralelamente a la superficie del cerebro y hunden las ramas cortas en la capa II (Fig. 64.6). Las neuronas de Cajal-Retzius son escasas en el nacimiento, pero persisten incluso en el adulto, aunque su función des-

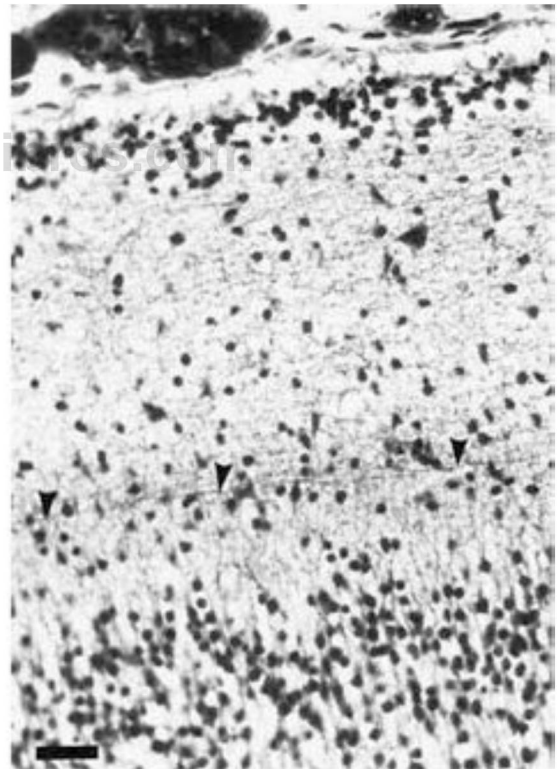


FIGURA 64.6 Tinción de plata de la capa molecular del córtex motor en un feto de 20 semanas. Las fibras largas (*puntas de flecha*) que se extienden paralelamente a la superficie del cerebro son los axones de las neuronas de Cajal-Retzius. Desaparecen con la maduración cerebral ulterior. (Tinción de Blelschowsky. Barra = 10 pm.)