

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Trastornos de migración neuronal Desde la perspectiva genética

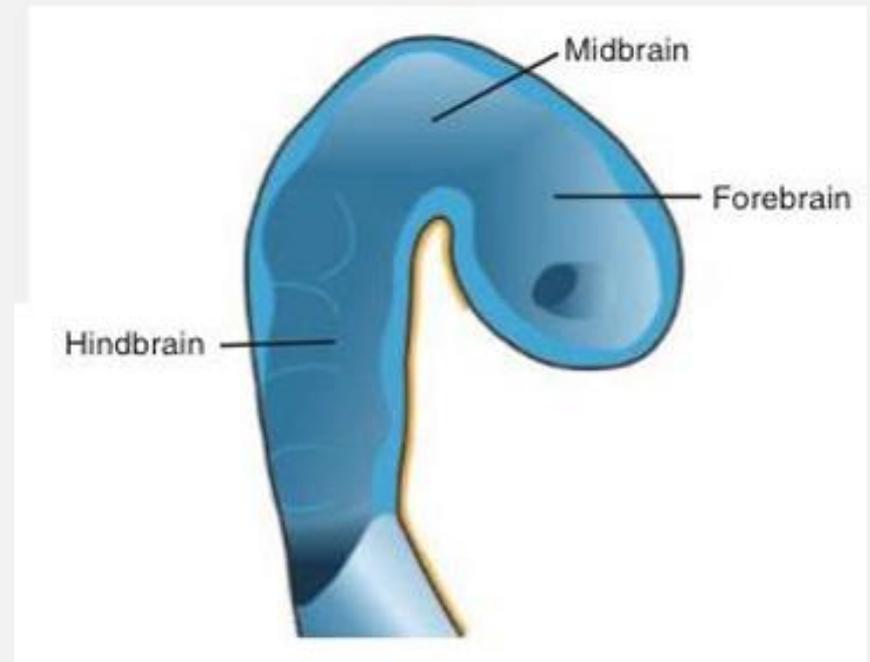
Dra Claudia Rosales Ventura
Programa Especialización Ginecología y Obstetricia
Universidad de Chile

Tutor: Dra. Catherine Díaz

Desarrollo Sistema Nervioso



- Comienza su desarrollo embriológico en la tercera semana.
- Formación placa neural
- Formación tubo neural
- Desarrollo cerebro:
 - Prosencéfalo (cerebro anterior)
 - Mesencéfalo (cerebro medio)
 - Rombencéfalo (cerebro posterior)



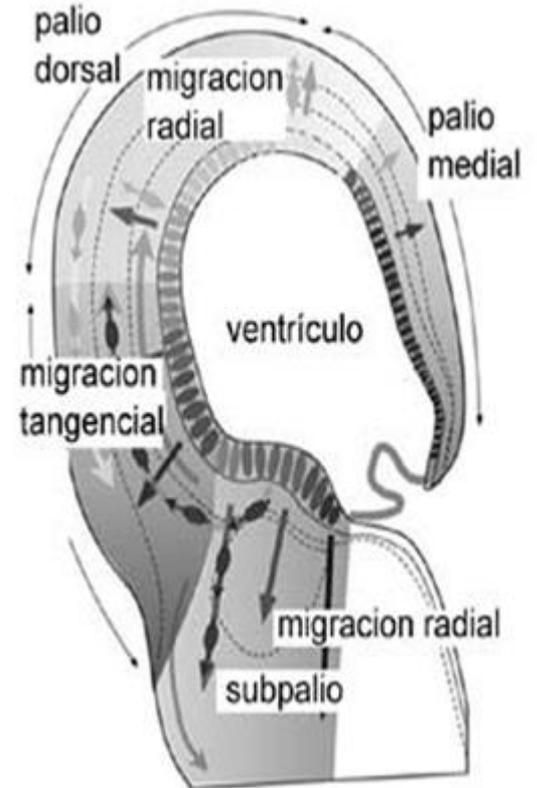
Introducción



- Migración neuronal: entre las semanas 12 y 20 de gestación.

Las neuronas excitadoras □ Migración radial.

Las neuronas inhibitoras □ Migración tangencial



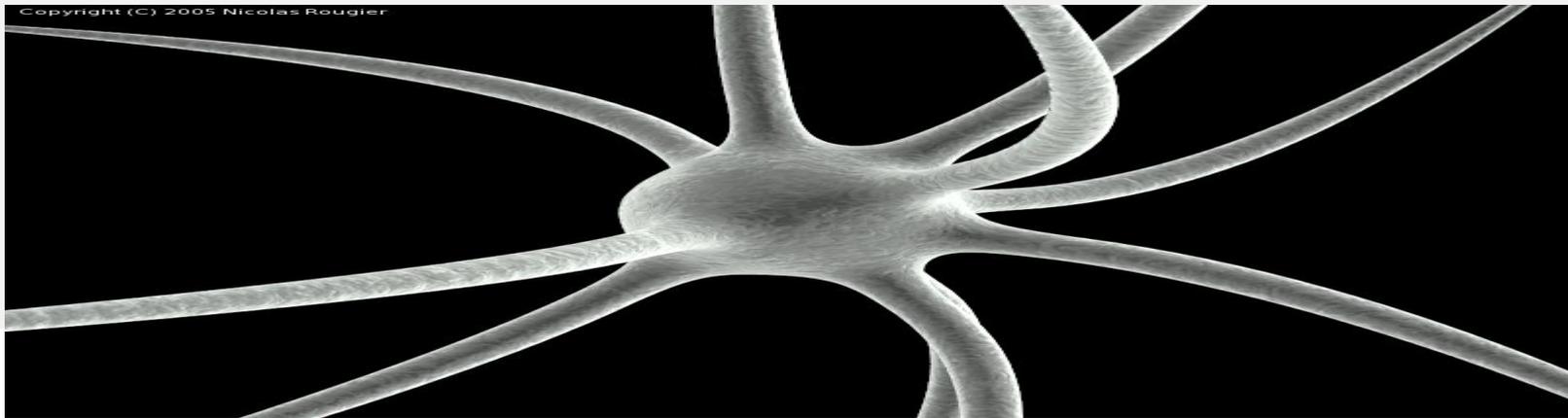
Esquema de un corte transversal del telencéfalo donde se han dibujado las migraciones neuronales que ocurren durante el desarrollo de la corteza cerebral.

Introducción

La función cognitiva normal depende de:

- Coordinación de múltiples pasos del desarrollo neuronal durante la gestación.
- Incluida la migración neuronal.

Defectos en determinadas etapas del desarrollo □ malformaciones cerebrales + malformaciones asociadas



Liu, J. Molecular Genetics of Neuronal Migration Disorders Curr Neurol Neurosci Rep (2011) 11:171-



Malformaciones desarrollo cortical

- Tres etapas de desarrollo superpuestas:
 - Proliferación de células madre neurales
 - Migración
 - Postmigración

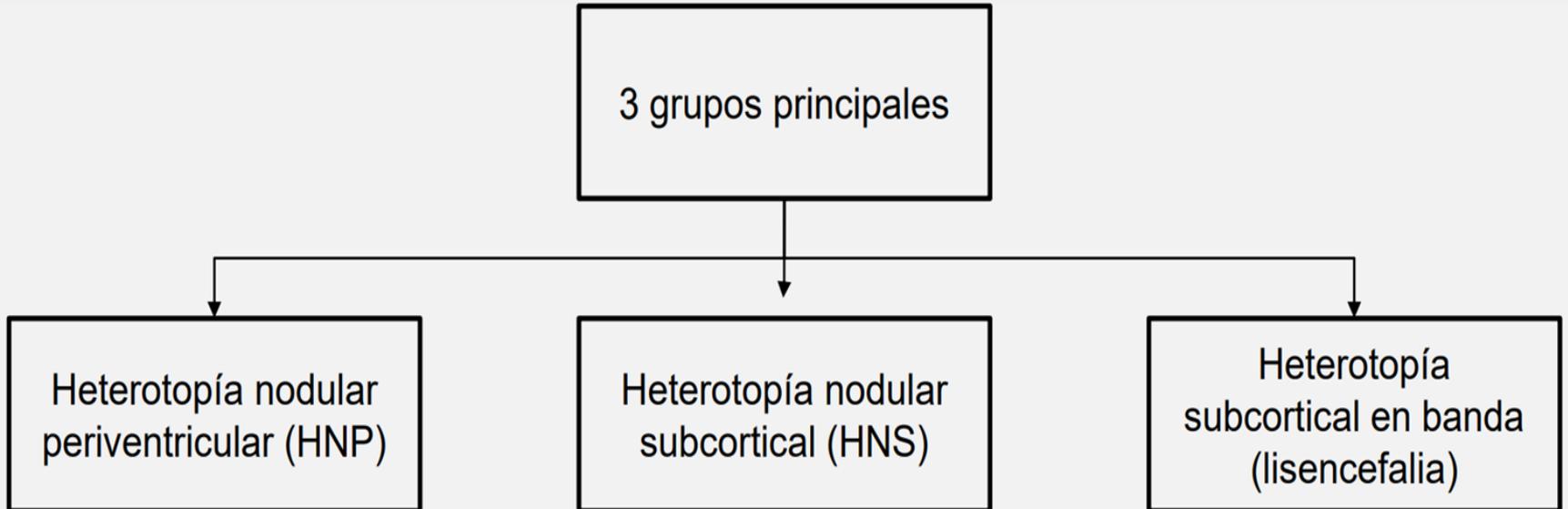
Trastorno migración neuronal inicial □ heterotopía periventricular.

Trastornos postmigración posterior □ lisencefalia y heterotopía en bandas subcorticales.

Trastorno posmigracional □ polimicrogiria y displasias corticales focales.

Heterotopías

Las neuronas que se originan en la región periventricular no migran, dejando huellas o nódulos de neuronas normales en ubicaciones anormales adyacentes al revestimiento endotelial o en la topografía subcortical.



Heterotopia nodular periventricular



Incidencia

Clinicamente significativa es extremadamente rara.

Etiología

- Mutaciones en el gen *FLNA* (Xq28) □ se hereda de forma dominante ligada al cromosoma X
 - Mutaciones en el gen *ARFGEF2* (20q13.13.) □ se hereda de autosómica recesiva.
- * En algunos casos es causada por duplicación del cromosoma 5.

Diagnóstico prenatal

Ecografía □ pared ventricular lateral irregular con hendiduras de tejido periventricular.

RNM □ múltiples focos subependimarios nodulares pequeños de baja intensidad, ubicados en los márgenes de los ventrículos laterales

Pronóstico

Depende de las malformaciones asociadas, el tamaño y extensión de las lesiones, etc

Heterotopia nodular periventricular

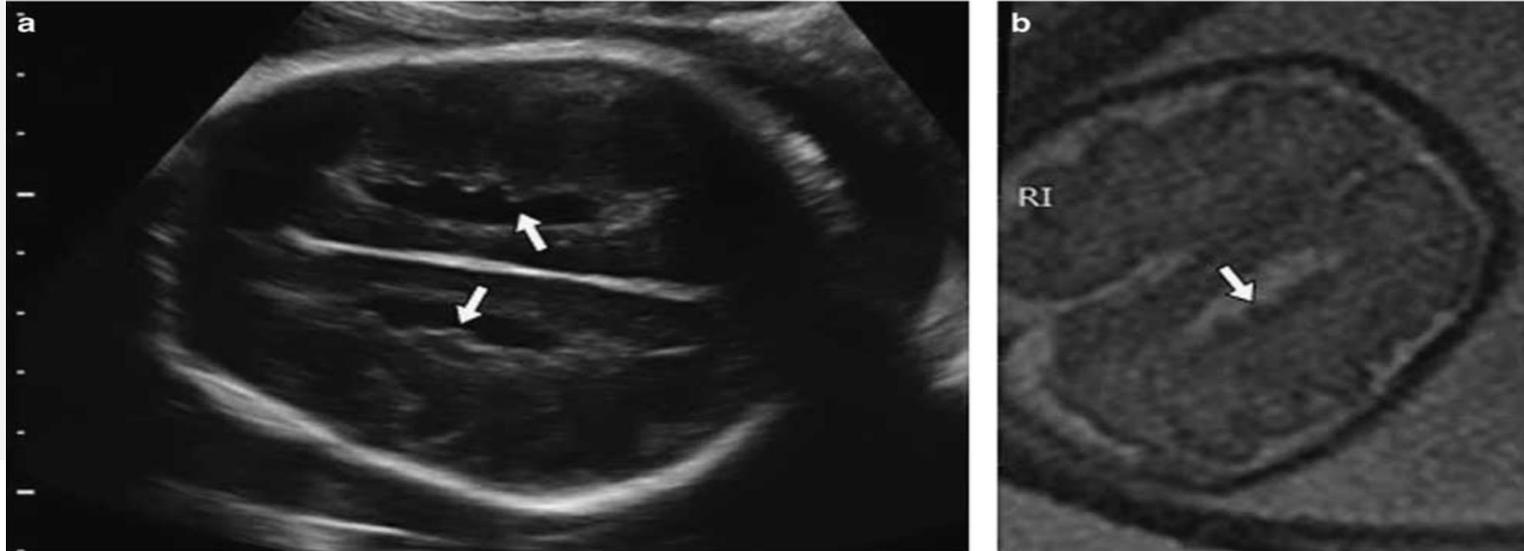


Características

La apariencia característica son nódulos pequeños, de forma redonda u ovalada, ubicados en la pared de ventrículos laterales.

Son de tamaño variable desde lesiones pequeñas de menos de un centímetro hasta lesiones grandes de varios centímetros que pueden ocupar casi un hemisferio cerebral.

Se asocia a agenesia del cuerpo caloso y megacisterna magna.



Lerman-Sagie, Tally, and Zvi Leibovitz. "Malformations of Cortical Development: From Postnatal to Fetal Imaging." *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* vol. 43,5 (2016): 611-8

Chen MH, Walsh CA. FLNA Deficiency. 2002 Oct 8 [Updated 2021 Sep 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

Mutaciones en el gen FLNA



Gene	Locus cromosómico	Proteína	Bases de datos específicas de locus	HGMD	Clinvar
FLNA	xq28	Filamina-A	FLNA@LOVD	FLNA	FLNA

Cuadro clínico:

- Casi siempre mujeres
- Epilepsia (88%)
- Inteligencia normal/Discapacidad intelectual leve
- Anomalías cardiovasculares (64.9%)
- Alteraciones pulmonares (25%)

Lerman-Sagie, Tally, and Zvi Leibovitz. "Malformations of Cortical Development: From Postnatal to Fetal Imaging." *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* vol. 43,5 (2016): 611-8

Chen MH, Walsh CA. *FLNA* Deficiency. 2002 Oct 8 [Updated 2021 Sep 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

Mutaciones en el gen FLNA



- **Estudios genéticos**

- Single-gene testing
- Análisis deleción/duplicación
- Exoma

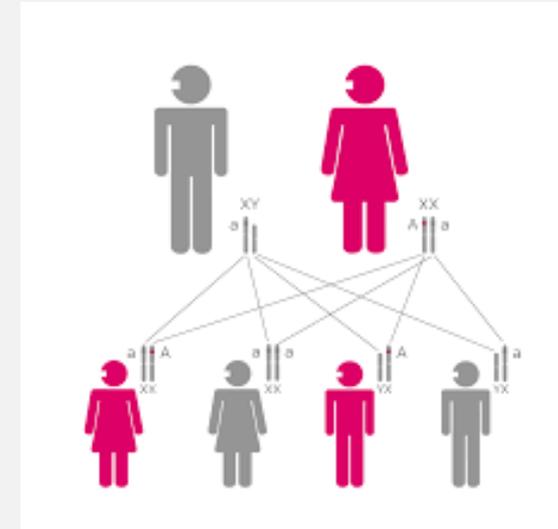
- **Asesoramiento**

Herencia ligada al cromosoma X.

Afección letal en la mayoría de los hombres.

Para las mujeres con deficiencia de FLNA, el riesgo de transmitir la variante patógena a cada hijo es del 50%.

El diagnóstico prenatal mediante pruebas genéticas moleculares es posible una vez identificada la variante patogénica en un miembro de la familia afectado.



Mutaciones en el gen ARFGEF2



CERPO

Ubicación	fenotipo	Número MIM de fenotipo	Herencia	Clave de mapeo de fenotipo	Gen/Locus	Número MIM de gen/locus
20q13.13	Heterotopía periventricular con microcefalia.	608097	<u>Autosómico recesivo</u>	3	ARFGEF2	605371

Cuadro Clínico

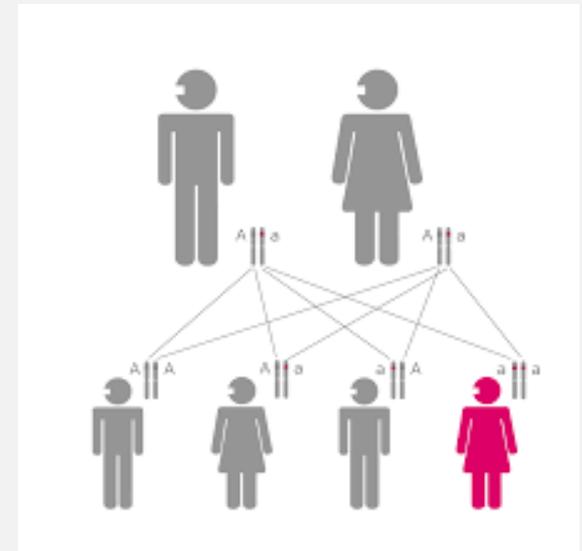
- Microcefalia prenatal
- Dystonia
- Convulsiones
- Retraso del Desarrollo
- Tetraparesia

Estudio genético:

- Single-gene testing
- Exoma

Asesoría genética:

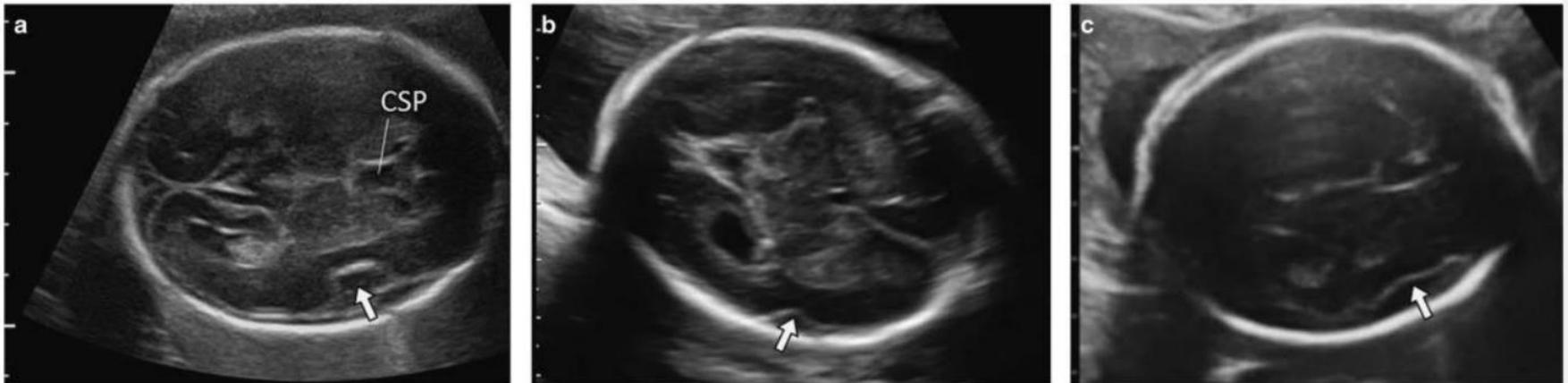
Los padres de un individuo con mutación ARFGEF2 tienen una copia del gen mutado, pero por lo general no muestran signos y síntomas de la enfermedad.

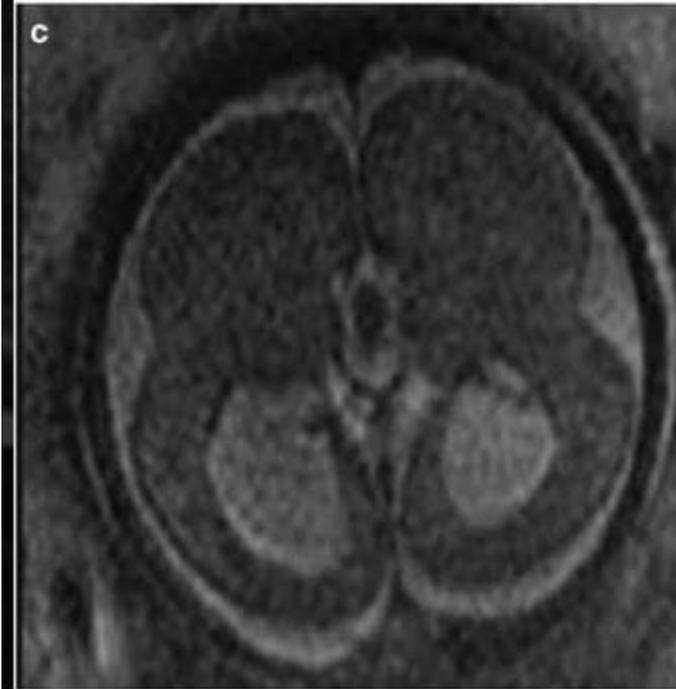
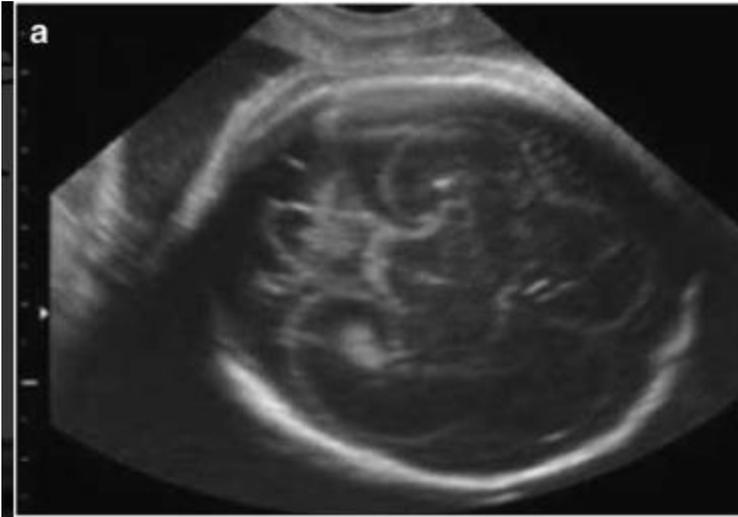


Bardón-Cancho EJ, Muñoz-Jiménez L, Vázquez-López M, Ruíz-Martín Y, García-Morín M, Barredo-Valderrama E, Dyskinetic cerebral palsy- like due to ARFGEF-2 mutation, Pediatric Neurology (2014)

Lisencefalia

- La lisencefalia se define como un cerebro liso y se caracteriza por anomalías en el ancho de las circunvoluciones y el grosor de la corteza.





Lisencefalia tipo 1

Es causada por una migración neuronal anormal entre las semanas 9 y 13 de la gestación.

Se presenta como agiria completa o incompleta.

Completa se caracteriza por una superficie lisa de todo el cerebro.

Incompleta, que es el tipo más común, hay un gradiente de gravedad de anterior a posterior o de posterior a anterior.

Tiene una prevalencia estimada en 1.17x100.000 RNV

Dg prenatal

- Neurosonografía
- RNM



Etiología

- Infecciones virales intrauterinas
- Ingestión de tóxicos /radiación durante el embarazo
- Isquemia
- Trastornos genéticos

Puede ocurrir como una anomalía aislada o en asociación con ciertos síndromes.

- Síndrome de Miller-Dieker: deleción hemiciigótica en el gen *LS1* → Herencia es autosómica dominante

Generalmente se diagnostican en II-III trimestre, por la falta de desarrollo de los surcos primarios que ya deberían estar presentes.

Ventriculomegalia leve
Disgenesia de la fisura de Silvio,
Retraso en la aparición del surco,
Agenesia cuerpo calloso
Hipoplasia cerebelosa
Engrosamiento cortical

Cuadro clínico

- Retraso mental
- Parálisis cerebral
- Retraso DSM
- Tetraparesia
- **Microcefalia**
- Convulsiones
- Apneas
- Rasgos cráneo-faciales dismórficos

Pronostico

Los niños con SMD fallecen en los primeros años de vida.

Diagnóstico genético

- Single-gene testing.
- Panel multigenico
 - Secuenciacion del exoma



Complejo Cobblestone



- Lisencefalia en adoquines o empedrado (ex lisencefalia tipo II)
- Se caracteriza por una superficie cortical nodular acompañada de anomalías oculares y trastornos musculares congénitos.
- Se divide en tres grupos diferentes según su gravedad:
 - **Síndrome de Walker-Warburg**
 - Enfermedad músculo-ojo-cerebro
 - Distrofia muscular congénita de Fukuyama

Lerman-Sagie, Tally, and Zvi Leibovitz. "Malformations of Cortical Development: From Postnatal to Fetal Imaging." *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* vol. 43,5 (2016): 611-8

Síndrome de Walker Warburg - Symptoms, Causes, Treatment | NORD

<https://rarediseases.org/>

Síndrome Walker Warburg



Etiología

- Mutaciones en varios genes (POMT1, POMT2, POMGNT1, FCMD, FKR1, LARGE)
- Herencia autosómica recesiva

Cuadro clínico

- Lisencefalia
- Distrofia muscular congénita
- Hidrocefalia
- Malformaciones oculares

Diagnóstico

- RNM /Neurosonografía
- Niveles CK aumentados
- Panel multi génico
 - Secuenciación del exoma



Otras hallazgos:
Ventriculomegalia / Hidrocefalia
Macrocefalia
Malformación Dandy-Walker
Cefalocele
Extra SNC

- Microftalmia
- Colobomas
- Cataratas congénitas
- Fisura labiopalatina
- Anomalías genitales (hombres)

Trastornos de la migración



Genetics neuronal migration disorders

Cortical malformation	Mode of inheritance	Gene	Locus	Pathway defect
Lissencephaly				
Lissencephaly with abnormal genitalia	X-linked	<i>ARX</i>	Xp22.1	Transcriptional regulation
Isolated lissencephaly or subcortical band heterotopia (“double cortex syndrome”)	X-linked	<i>DCX</i>	Xq22.3-q23	MT-based transport
		<i>TUBA1A</i>	12q13.12	MT-based transport
Classical lissencephaly	LIS1 haploinsufficiency	<i>LIS1</i>	17p13.3	MT-based transport
Miller-Dieker syndrome	Microdeletion	<i>LIS1</i> + <i>YWHAE</i>	17p13.3	MT-based transport
Lissencephaly with cerebellar hypoplasia	Autosomal recessive	<i>RELN</i>	7q22.1	Signaling
	Autosomal recessive	<i>VLDLR</i>	9p24.2	Signaling
Cobblestone lissencephaly				
Fukuyama congenital muscular dystrophy or Walker-Warburg syndrome		<i>FCMD</i>	9q31.2	Matrix protein glycosylation
		<i>FKRP</i>	19q13.32	Matrix protein glycosylation
Muscle-eye-brain disease or Walker-Warburg syndrome		<i>POMT1</i>	9q34.13	Matrix protein glycosylation
		<i>POMT2</i>	14q24.3	Matrix protein glycosylation
		<i>LARGE</i>	22q12.3	Matrix protein glycosylation
Muscle-eye-brain disease		<i>POMGnT1</i>	1p34.1	Matrix protein glycosylation
Periventricular heterotopia				
Bilateral periventricular nodular heterotopia	X-linked	<i>FilaminaA</i>	Xq28	Actin regulation
Periventricular nodular heterotopia with microcephaly	Autosomal recessive	<i>ARFGEF2</i>	20q13.13	Vesicle trafficking

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Trastornos de la post-migración Desde la perspectiva genética

Dra Claudia Rosales Ventura
Programa Especialización Ginecología y Obstetricia
Universidad de Chile

Tutor: Dra. Catherine Díaz

Polimicrogiria



Malformación caracterizada por una laminación cortical anormal y un patrón de plegamiento inusual de la corteza cerebral de modo que toda o parte de la superficie del cerebro está ocupada por un número excesivo de pequeñas circunvoluciones (pliegues).

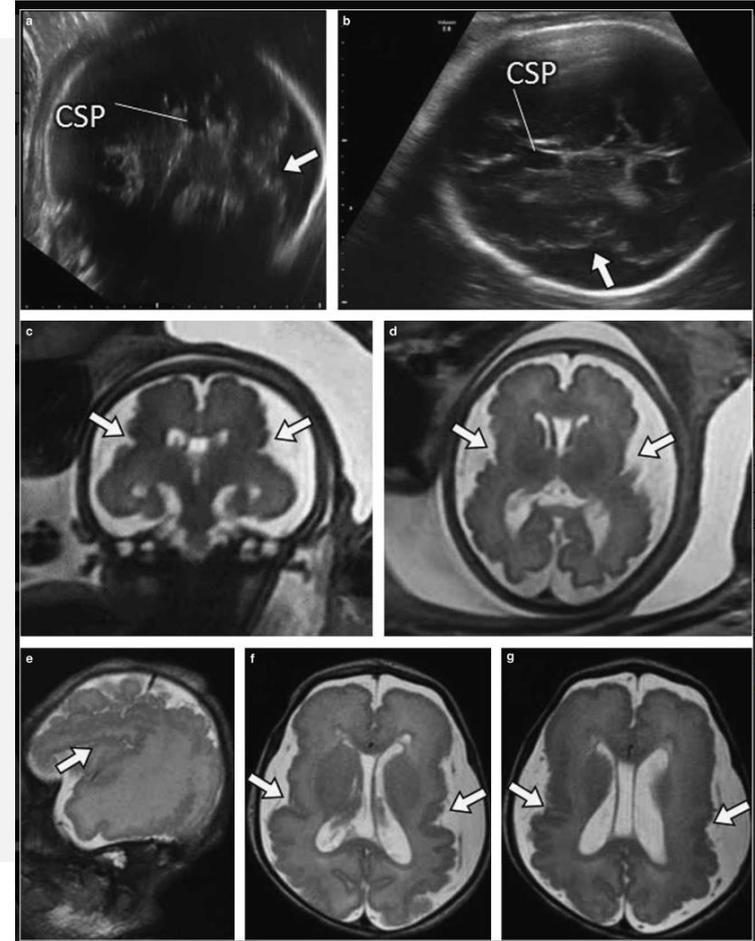
Representa aproximadamente el 20% de todas las malformaciones del desarrollo cortical

Afecta porciones variables de la corteza cerebral:

- Focal, multifocal o difusa
- Unilateral, bilateral asimétrico o bilateral simétrico.

La ubicación más común es alrededor de la fisura de Silvio; sin embargo, cualquier parte de la corteza cerebral puede verse afectada.

Malformación aislada o asociada con otras malformaciones cerebrales.



Polimicrogiria



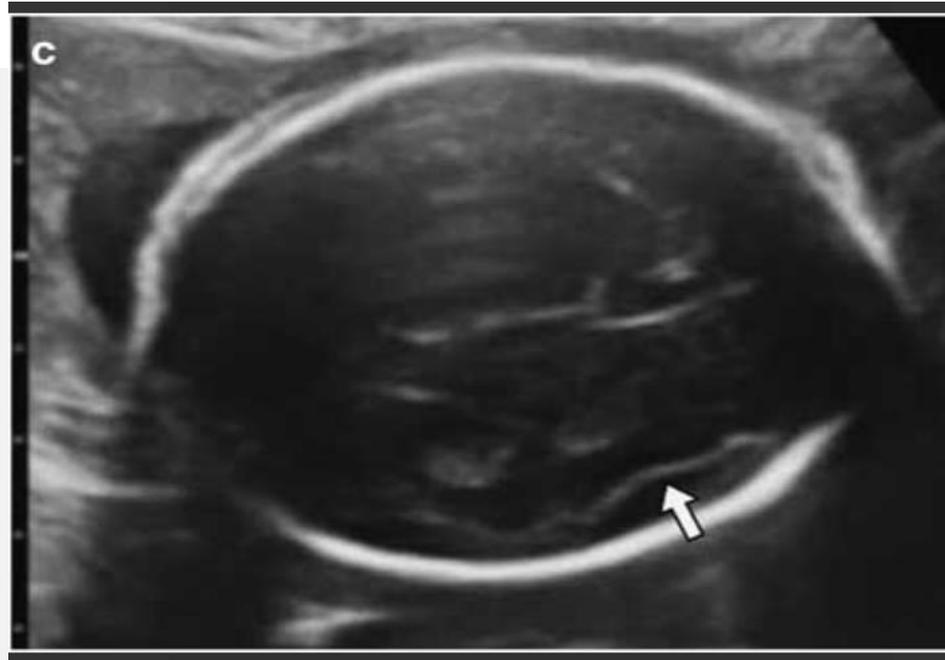
Etiología:

- Infección por CMV → se asocia con otros signos de infección cerebral
- Isquemia
- Trastornos de genes contiguos (Delección 22q11.2 y Delección 1p36)
- Trastornos de un solo gen → se han asociado más de 40 genes

Puede heredarse de forma autosómica dominante , autosómica recesiva o ligada al cromosoma.

El asesoramiento genético y la evaluación de riesgos dependen de la determinación de la causa genética específica.

Polimicrogiria



Diagnóstico prenatal:

- Ecografía (5% de los casos se detectan en la ecografía prenatal)
- RNM

Fetos menores de 24 semanas → surcos que no son esperados según la edad gestacional; desarrollo opercular anormal; una superficie irregular del cerebro; y ausencia de la señal normal de la cinta cortical.

Al final del embarazo → microgiros empaquetados y dentados, unión irregular de la sustancia gris y blanca y un patrón de surcos aberrante y asimétrico.

Polimicrogiria



Cuadro clínico

La PMG perisilviana bilateral →

- Disfunción oromotora y un trastorno convulsivo
- Dificultades con el movimiento de la lengua, el habla expresiva y la succión y la deglución
- Discapacidad intelectual leve a moderada
- Disfunción motora
- Trastornos metabólicos comúnmente asociados:
 - Hiperglicinemia no cetósica clásica
 - Aciduria fumárica
 - Acidemia glutárica tipo II
 - Enfermedad de orina con jarabe de arce
 - Trastornos mitocondriales
 - Deficiencia de piruvato deshidrogenasa
 - Trastorno del espectro de Zellweger

Estudio genético

- Serial single-gene testing
- Panel Multigenico
- Secuenciación del exoma

Lerman-Sagie, Tally, and Zvi Leibovitz. "Malformations of Cortical Development: From Postnatal to Fetal Imaging." The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques vol. 43,5 (2016): 611-8
Stutterd CA, Dobyns WB, Jansen A, et al. Polymicrogyria Overview. 2005 Apr 18 [Updated 2018 Aug 16]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews

Esquizencefalia



Se caracteriza por la presencia de una hendidura en el cerebro delimitada por materia gris anormal y que conecta la superficie meníngea con el ventrículo lateral.

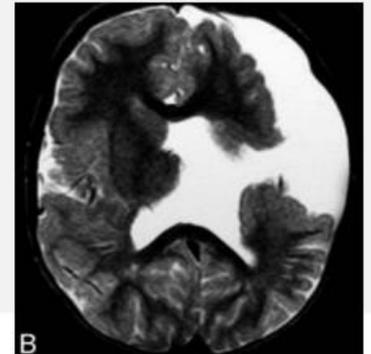
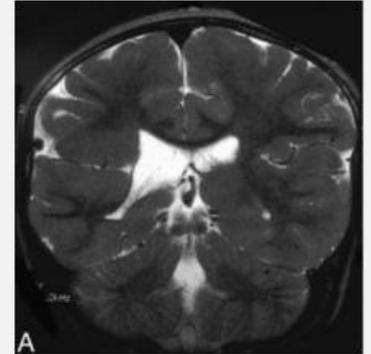
Prevalencia estimada es de 1,48/100.000 nacimientos.

Complejo Esquizencefalia- Polimicrogiria.

Se han descrito dos tipos de esquizencefalia.

Esquizencefalia tipo I → las paredes del defecto están en contacto y se ve una columna de materia gris atravesando la materia blanca entre la corteza y el ventrículo, sin comunicación entre el espacio subaracnoideo y el ventrículo.

Esquizencefalia tipo II → defecto abierto ancho en el cual los labios de la hendidura delimitados por materia gris están separados, lo que permite la comunicación.



Abdel Razek AA, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of cortical formation: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):4-11. Timor-Tritsch. *Ultrasonografía del cerebro prenatal.* 3ra edición. 2013.

Veerapaneni P, Veerapaneni KD, Yadala S. Schizencephaly. [Updated 2023 Jul 31]. In: *StatPearls*

Victor A. McKusick. Cassandra L. Kniffin - actualizado: 22/05/2014. <https://www.omim.org/entry/269160#references>

Oh, Karen Y et al. "Fetal schizencephaly: pre- and postnatal imaging with a review of the clinical manifestations." *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* vol. 25,3 (2005): 647-57.

Esquizencefalia

Etiología

- Infección prenatal CMV o Zika
- Exposición a teratógenos (alcohol, la warfarina o la cocaína)
- Trauma materno
- Alteraciones vasculares,
- Anomalías cromosómicas
 - *Mutaciones en el gen EMX2* (esquizencefalia tipo II)
 - *Mutaciones en el gen SHH*
 - *Mutaciones en el gen SIX3*
 - Mutaciones COL4A1

Cuadro clínico

Esquizencefalia tipo I → casi normales; pueden tener convulsiones y espasticidad.

Esquizencefalia tipo II → retraso mental, convulsiones, hipotonía, espasticidad, incapacidad para caminar o hablar y ceguera.

Esquizencefalia



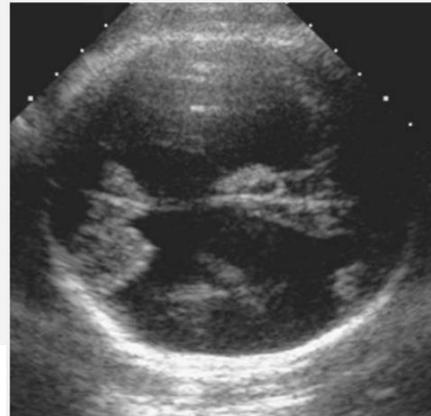
Diagnóstico prenatal

- Ecografía → El defecto de labio cerrado no suele ser diagnosticado. El diagnóstico depende principalmente de la abertura de la hendidura y de otras malformaciones asociadas
- RNM

Displasia septoóptica
hipoplasia del nervio óptico
ausencia de septum
pellucidum, paquigiria,
polimicrogiria, heterotopía y
quistes aracnoideos

Diagnóstico genético

- Secuenciación de exoma



Abdel Razek AA, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of cortical formation: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):4-11. Timor-Tritsch. *Ultrasonografía del cerebro prenatal.* 3ra edición. 2013.

Veerapaneni P, Veerapaneni KD, Yadala S. Schizencephaly. [Updated 2023 Jul 31]. In: *StatPearls*

Víctor A. McKusick. Cassandra L. Kniffin - actualizado: 22/05/2014. <https://www.omim.org/entry/269160#references>

Oh, Karen Y et al. "Fetal schizencephaly: pre- and postnatal imaging with a review of the clinical manifestations." *Radiographics*: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc vol. 25,3 (2005): 647-57.

Displasia cortical focal



Grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por la presencia de neuronas y células gliales anormales dentro de una región localizada de la corteza cerebral.

Abarca un espectro de malformaciones que van desde formas leves de alteración cortical sin anomalía celular hasta formas graves con marcada alteración de la laminación cortical, grandes células dismórficas y astrocitosis de la corteza cerebral.

Etiología

Es causada por una mutación en los genes MTOR, TSC1 o TSC2.

Abdel Razeq AA, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of cortical formation: MR imaging features. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jan;30(1):4-11.

*Moller, R. S., Weckhuysen, S., Chipaux, M., Marsan, E., Taly, V., Bebin, E. M., Hiatt, S. M., Prokop, J. W., Bowling, K. M., Mei, D., Conti, V., de la Grange, P., and 9 others. Germline and somatic mutations in the MTOR gene in focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neurol. Genet.* 2: e118, 2016*

*Lim, J. S., Gopalappa, R., Kim, S. H., Ramakrishna, S., Lee, M., Kim, W., Kim, J., Park, S. M., Lee, J., Oh, J.-H., Kim, H. D., Park, C.-H., Lee, J. S., Kim, S., Kim, D. S., Han, J. M., Kang, H.-C., Kim, H., Lee, J. H. Somatic mutations in the TSC1 and TSC2 cause focal cortical dysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 100: 454-472, 2017.*

**CERPO**

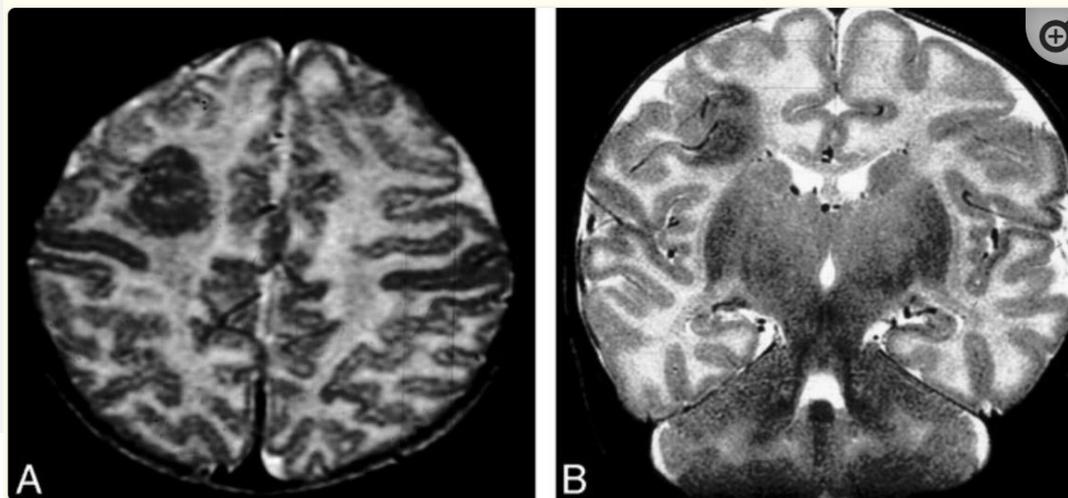
Location ▲	Phenotype ⇅	Inheritance ⇅	Phenotype mapping key ⇅	Phenotype MIM number Compare	Gene/Locus ⇅	Gene/Locus MIM number ⇅
2p12	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 9	AR	3	618174 <input type="checkbox"/>	CTNNA2	114025
2q23.1-q23.2	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 2	AD	3	615282 <input type="checkbox"/>	KIF5C	604593
5q12.1	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 3	AD	3	615411 <input type="checkbox"/>	KIF2A	602591
6p25.2	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 5	AD	3	615763 <input type="checkbox"/>	TUBB2A	615101
6p25.2	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 7	AD	3	610031 <input type="checkbox"/>	TUBB2B	612850
6p21.33	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 6	AD	3	615771 <input type="checkbox"/>	TUBB	191130
9q34.3	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 12	AR	3	620316 <input type="checkbox"/>	CAMSAP1	613774
10q26.3	Pachygyria, microcephaly, developmental delay, and dysmorphic facies, with or without seizures	AR	3	618737 <input type="checkbox"/>	TUBGCP2	617817
14q32.31	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 13	AD	3	614563 <input type="checkbox"/>	DYNCIH1	600112
14q32.33	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 11	AR	3	620156 <input type="checkbox"/>	KIF26A	613231
16q21	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 14A, (bilateral frontoparietal)	AR	3	606854 <input type="checkbox"/>	ADGRG1	604110
16q21	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 14B, (bilateral perisylvian)		3	615752	ADGRG1	604110
16q24.3	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 1	AD	3	614039 <input type="checkbox"/>	TUBB3	602661
17q21.2	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 4	AD	3	615412 <input type="checkbox"/>	TUBG1	191135
19p13.3	Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 10	AR	3	618677 <input type="checkbox"/>	APC2	612034

Características

Aparece como un área localizada de engrosamiento cortical con una unión indistinta entre la sustancia gris y la blanca. Hay macrogiria y surcos anormalmente ensanchados o profundos y un foco subcortical anormal.

Cuadro clínico

Convulsiones refractarias, que generalmente comienzan en la primera infancia y pueden tener una discapacidad intelectual persistente. La mayoría de los pacientes requieren resección neuroquirúrgica del tejido cerebral afectado para mejorar la frecuencia y gravedad de las convulsiones



Abdel Razek AA, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of cortical formation: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):4-11.

Moller, R. S., Weckhuysen, S., Chipaux, M., Marsan, E., Taly, V., Bebin, E. M., Hiatt, S. M., Prokop, J. W., Bowling, K. M., Mei, D., Conti, V., de la Grange, P., and 9 others. Germline and somatic mutations in the MTOR gene in focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neurol. Genet.* 2: e118, 2016

Lim, J. S., Gopalappa, R., Kim, S. H., Ramakrishna, S., Lee, M., Kim, W., Kim, J., Park, S. M., Lee, J., Oh, J.-H., Kim, H. D., Park, C.-H., Lee, J. S., Kim, S., Kim, D. S., Han, J. M., Kang, H.-C., Kim, H., Lee, J. H. Somatic mutations in TSC1 and TSC2 cause focal cortical dysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 100: 454-472, 2017.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Trastornos de la post-migración Desde la perspectiva genética

Dra Claudia Rosales Ventura
Programa Especialización Ginecología y Obstetricia
Universidad de Chile

Tutor: Dra. Catherine Díaz