

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N° 13

Desórdenes de la Migración

Neuronal

Dra. Paula Zuazagoitia R.
Mayo 2026

Desarrollo cortical

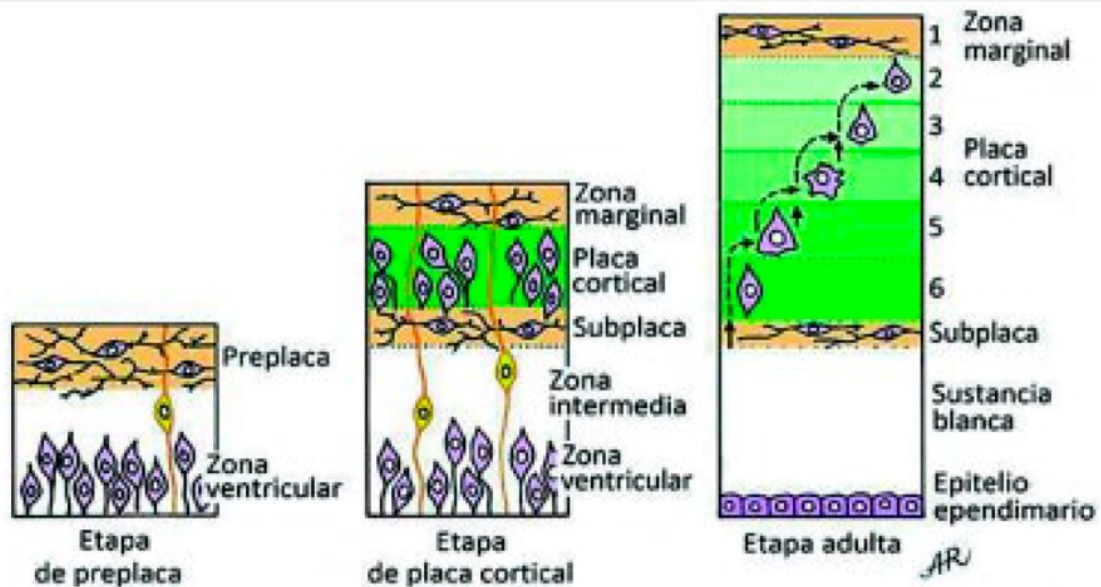
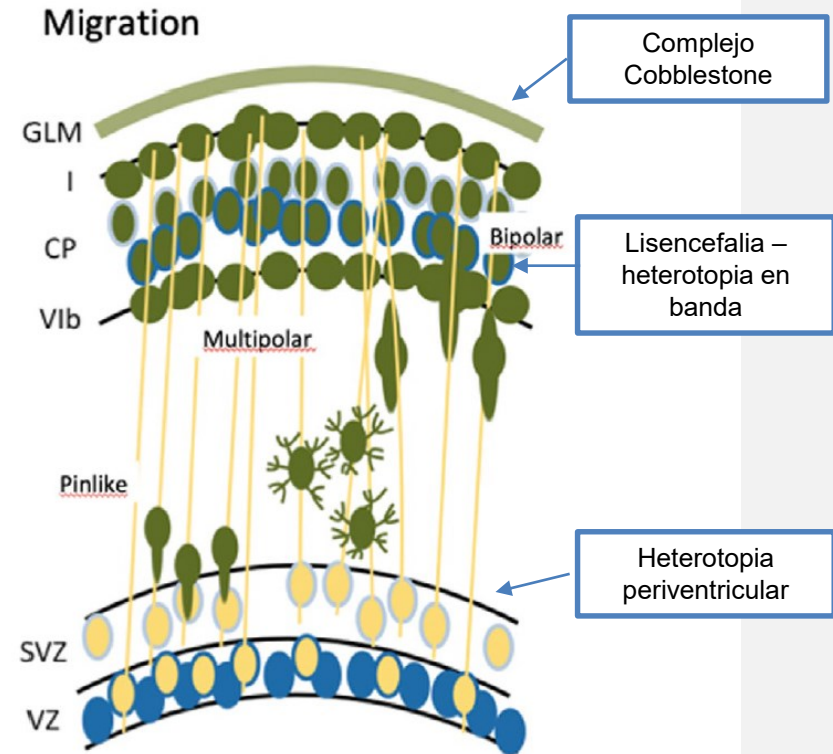
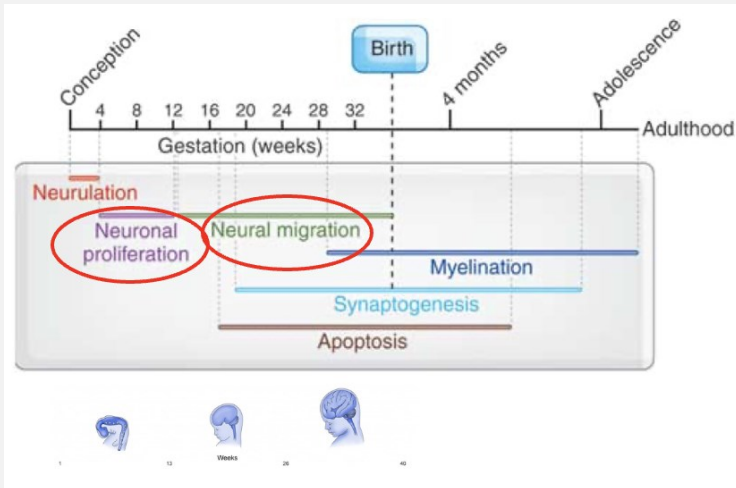


Fig. 10. Etapas en el desarrollo de la neocorteza en mamíferos (Modificado de Gleeson & Walsh, 2000).

Primera mitad del desarrollo fetal

Segunda mitad desarrollo fetal

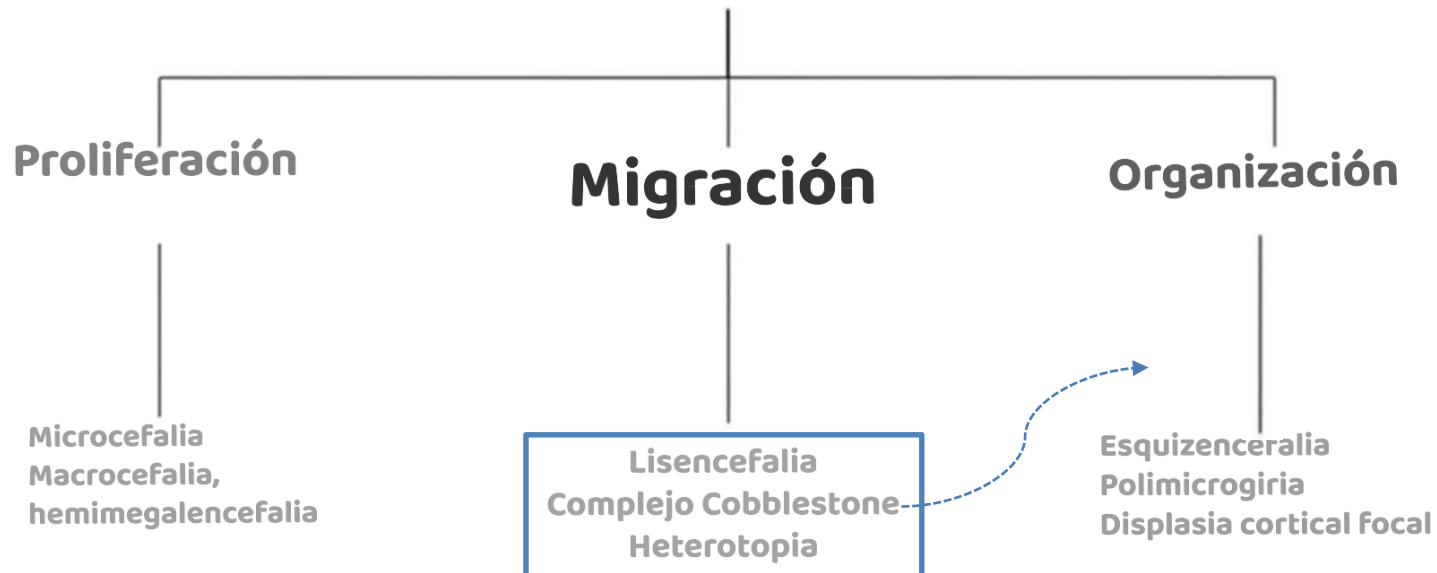
Migración



Clasificación



Malformaciones del Desarrollo Cortical





Lisencefalia Clásica (Tipo 1)

Lisencefalia Clásica

DEFINICIÓN

Cerebro **liso** caracterizado por anomalías en la amplitud de los giros - **espectro agiria-paquigiria** - y engrosamiento de la corteza.

Corteza carece de una laminación normal y contiene 2-4 capas.

Parte del complejo lisencefalia - **heterotopia en banda subcortical** (fenotipo menos severo de la misma enfermedad)

Secundario a una migración alterada que previene que las neuronas alcancen la placa cortical.

*Clasificación antigua de lisencefalia: tipo 1 y tipo 2.

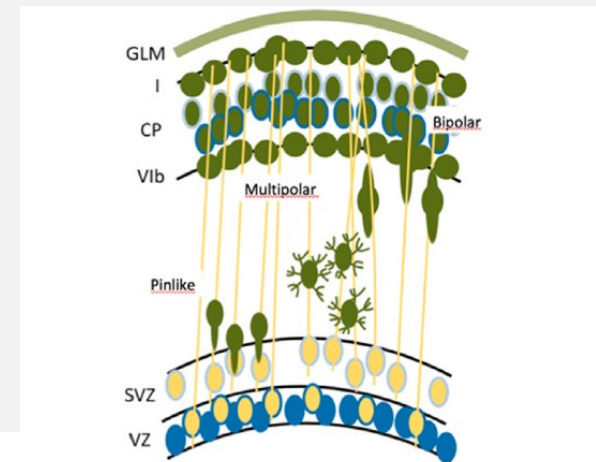
Lisencefalia Clásica

INCIDENCIA

Estudio Países Bajos 1988: **11,7 por 1.000.000 RNV**

PATOGENIA

La migración **radial** neuronal es perturbada entre las **11 y 13 semanas** de gestación debido a una función anormal de genes que afectan los procesos moleculares clave: **factor activador de plaquetas acetilhidrolasa (FAPAH)**, doblecortina y glicoproteína reelina.



Migración normal

Lisencefalia Clásica

ETIOLOGÍA

Causas genéticas: principalmente autosómica dominante o ligada al X.

Lisencephaly	<i>MACF1, CEP85L, RELN, LAMB1, CDK5, TUBA1A, TMTC3, NDE1, KATNB1, MDLS, PAFAH1B1, ARX, DCX, ADGRG1 (GPR56)</i>
Microlisencephaly	<i>CIT, KATNB1, KIF14, NDE1, RELN, RNU4ATAC, PAFAH1B1, TUBA4A (TUBA1), TUBB2B, TUBB3, TUBG1</i>

Lisencefalia Clásica



GENÉTICA

Gen	Herencia	Vía	Fenotipo Clínico
LIS 1 (Más frecuente) Deleciones, duplicaciones y SNP son la causa más frecuente de lisencefalia	Autosómica dominante, habitualmente de novo	Déficit PFAFH , provocando alteración del citoesqueleto	Delección 17p13.3: <ul style="list-style-type: none">• Síndrome Miller Dieker (más grande, incluye genes YWHAE, CRK, etc): lisencefalia severa, anomalías faciales, onfalocelo, cardiopatías congénitas, RCF.• Lisencefalia aislada: paquigiria frontal, agiria posterior. Lisencefalia de 4 capas Gradiente RM: posterior > anterior

Lisencefalia Clásica

GENÉTICA

Gen	Herencia	Vía	Fenotipo Clínico
DCX (23%)	Ligado al X	Déficit doblecortina (esencial en formación de microtúbulos)	Hombres con lisencefalia severa Mujeres clínicamente menos afectadas. Pueden tener doble corteza o RM normal. Lisencefalia de 4 capas Gradiente RM anterior > posterior
Tubulinopatías (7%): TUBA1A, TUBB2B	Autosómica dominante	Estabilidad de microtúbulos y transporte	Lisencefalia de 2 capas. Anomalías severas del tronco y cerebelo. ACC. Microcefalia (microlisencefalia) Gradiente RM variable, asimétrico
ARX	Ligado al X	Afectación de neuronas tangenciales	Síndrome XLAG: lisencefalia con genitales anormales y anomalías de CC. Gradiente RM difuso
RELN	Autosómico recesivo	Reelina (esencial en estratificación normal de la corteza)	Lisencefalia con hipoplasia cerebelar Gradiente anterior > posterior

Lisencefalia Clásica

PATOLOGÍA

Clasificación morfológica

Grado 1

Agiria completa



Grado 2

Agiria amplia con surcos restringidos a polos frontales y temporales.



Grado 3

Paquigiria de predominio frontal y agiria posterior.

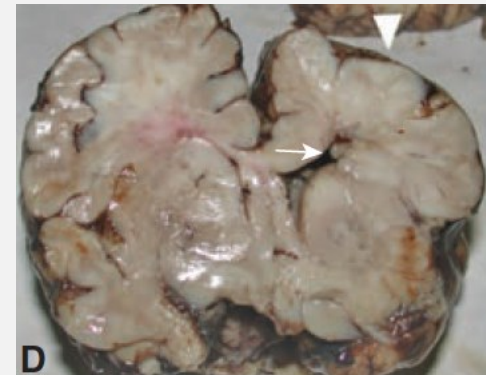
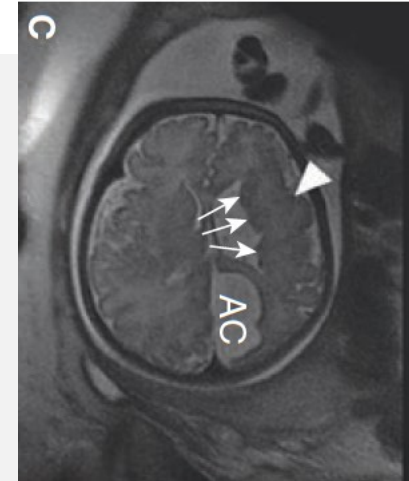


Grado 4

Paquigiria extensa sin agiria.



Lisencefalia

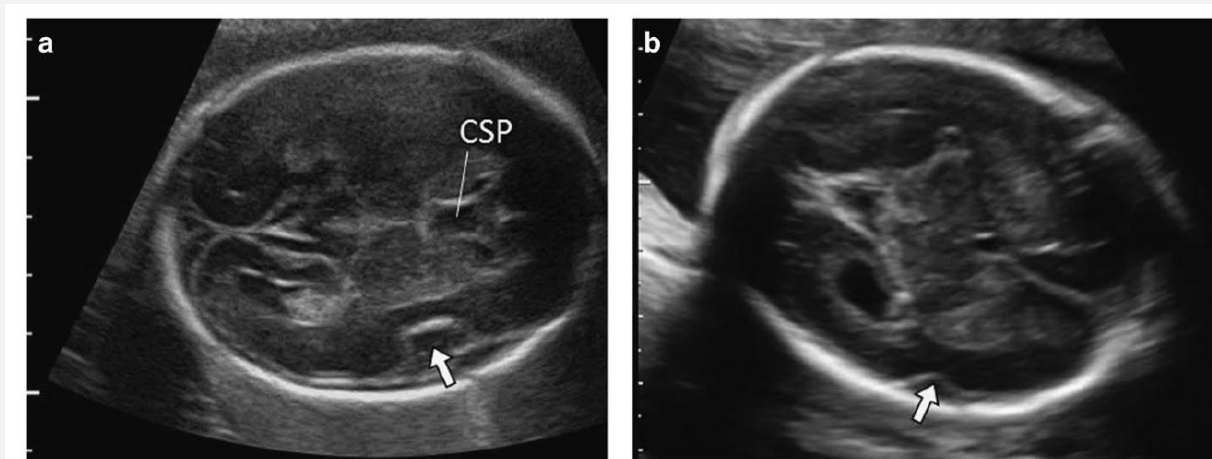


Paquigiria focal + heterotopia periventricular + quiste aracnoideo

Lisencefalia Clásica

DIAGNOSTICO ECOGRÁFICO

Fundamental el reconocimiento de los **patrones de sulcación**



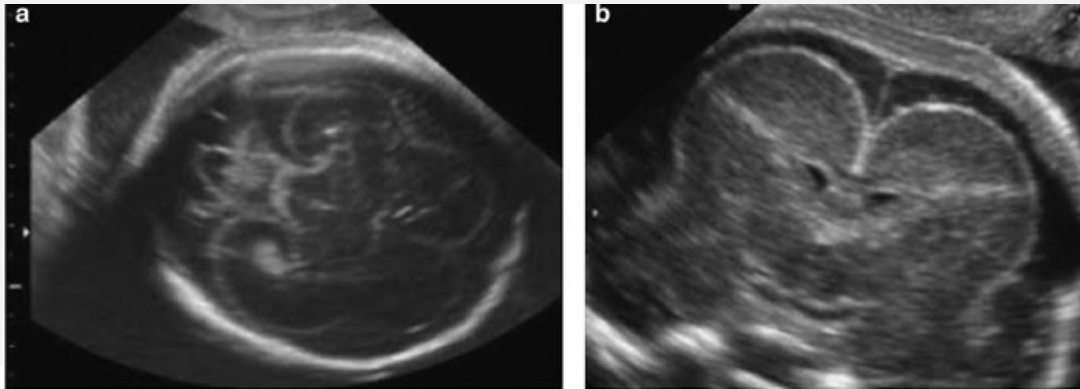
Normal 23 s

Anormal 23 s
Lisencefalia

Lisencefalia Clásica

DIAGNOSTICO ECOGRÁFICO

- Habitualmente después de las 27-30 semanas
- Signos más precoces de sospecha: VMG leve, retraso en el desarrollo opercular
- Operculización anormal → cerebro con forma de 8
- Otros: anomalía callosa, hipoplasia cerebelar.

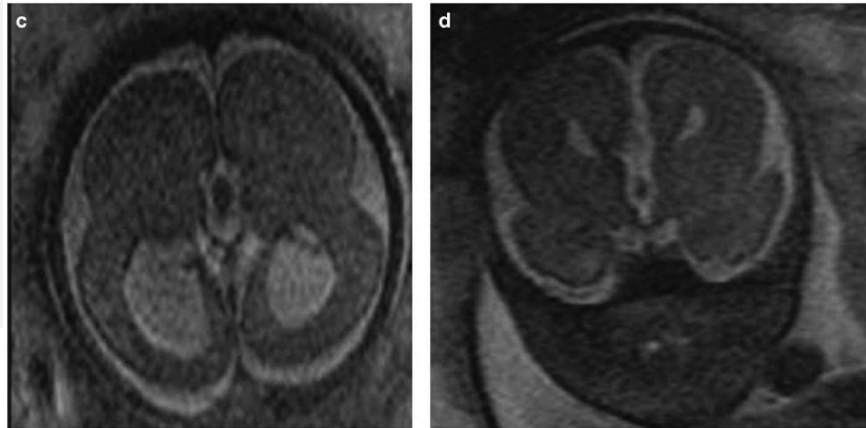


23+5 semanas

Lisencefalia Clásica

RESONANCIA FETAL

- Siempre ante la sospecha
- Superficie cerebral lisa, habitualmente simétrica
- Operculización anormal → forma de 8
- Corteza gruesa (> 10 mm)
- En ocasiones, banda cortical heterotópica
- Detección de anomalías asociadas: VMG, CC, cerebelo, tronco, ganglios basales anómalos, PMG, microcefalia, etc.



Lisencefalia Clásica

ANOMALIAS ASOCIADAS

- Dependen de la etiología genética.
- Lisencefalia aislada habitualmente no se asocia a otras malformaciones.

Sd. Miller-Dieker

Lisencefalia severa asociado a **disgenesia del CC y CSP grande**. La **microcefalia** se desarrolla en el periodo postnatal.

No se asocia a compromiso cerebelar.

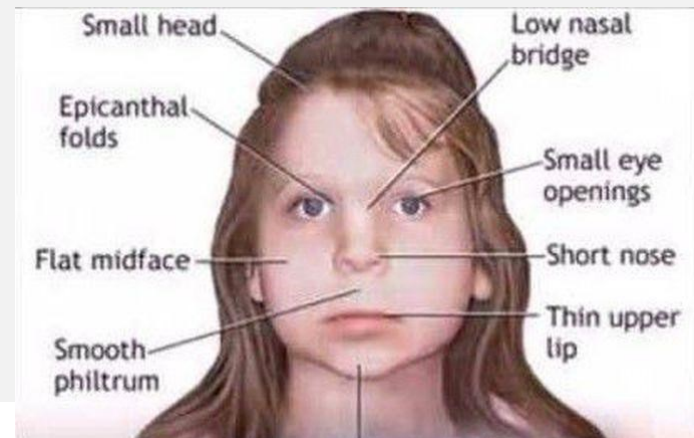
Cardiopatías
(25%)

Anomalías
genitales en
hombres (70%)

Malformaciones
en dedos (45%)

RCIU

PHA



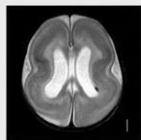
Lisencefalia Clásica

PRONÓSTICO

Entre otros factores, depende de la etiología genética.

>90%
Epilepsia

- Hasta un 50% con mala respuesta a tratamiento.
- Suele debutar entre los 3 y 12 meses de edad (a menudo presentándose como espasmos infantiles).



Espectro Severo
Lisencefalia Difusa con Agiria

- Discapacidad intelectual profunda.
- Desarrollo de convulsiones tempranas y altamente refractarias.
- Déficit motor
- Expectativa de vida reducida.



Espectro Leve / Atenuado
Banda Fina o Variantes Genéticas Específicas

- Inteligencia normal o límite (borderline).
- Casos característicos: mujeres con banda heterotópica fina (mutación en DCX).
Asociado también a mutaciones específicas (ej. CRADD o PIDD1).
- Frecuente diagnóstico incidental o presentación clínica no mucho más tardía en la vida.

Peor pronóstico: síndrome Miller-Dieker.

Complejo Cobblestone (ex lisencefalia tipo 2)



Complejo Cobblestone

DEFINICIÓN

- Migración anormal (sobremigración) de las neuronas y glías a través de la **membrana glial limitante**, invadiendo el espacio subaracnoideo, resultando en una corteza con forma de empedrado.
- Hallazgo característico de vasos “incrustados” en el cerebro.
- Se acompaña de **anomalías oculares y trastornos congénitos musculares**.
- Actualmente se considera un trastorno de la postmigración.

3 tipos principales según severidad

**Síndrome Walker
Warburg** (más severo)

**Enfermedad músculo ojo
cerebro** (moderado)

**Distrofia congénita
muscular de Fukuyama**
(más leve)

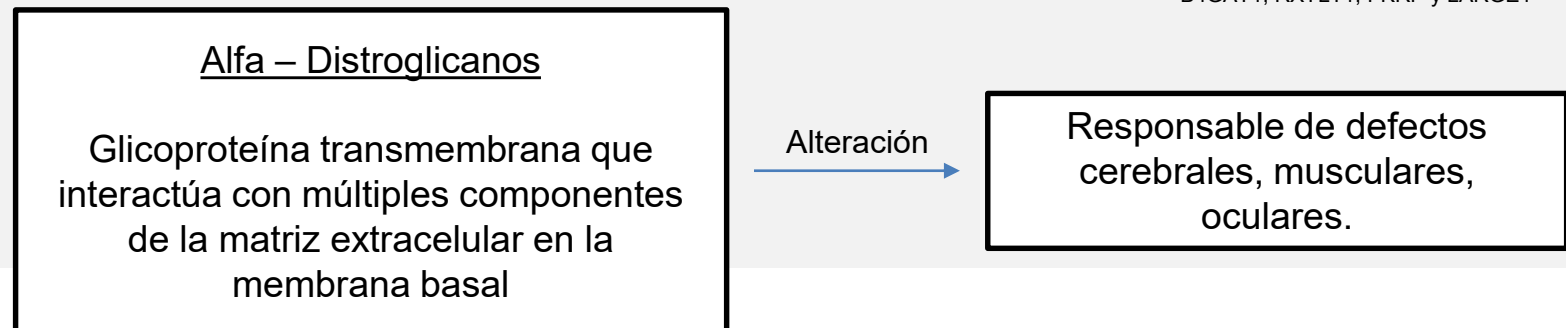
Complejo Cobblestone

ETIOLOGÍA: GENÉTICA

Cobblestone malformation	Congenital muscular dystrophies	Glycosylation of alpha-dystroglycan and basement membrane integrity	LGMD2I, LGMD2K, LGMD2M, LAMB1, LAMB2, LAMC3
	Walker Warburg syndrome	-	POMT1, POMT2, POMGNT1
	-	-	GPR56

Herencia AR, mayoría de novo.

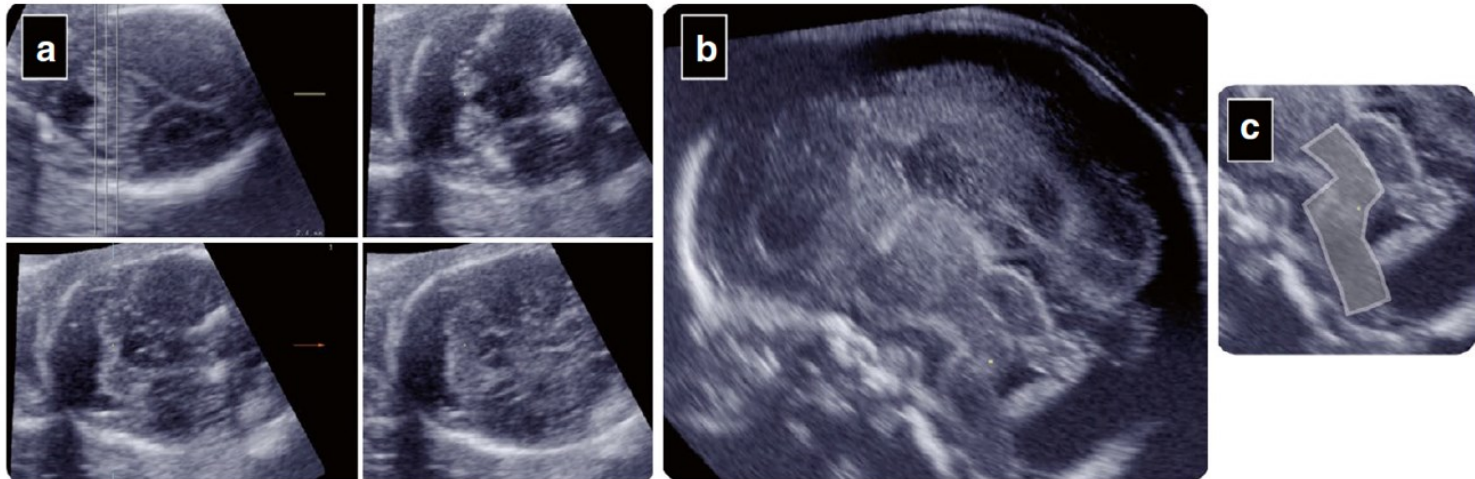
Otros: , POMGNT2, B3GALNT2, DAG1, GMPPB, POMK, ISPD, TMEM5, FKTN, B4GAT1, RXYLT1, FKRP y LARGE1



Complejo Cobblestone

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS

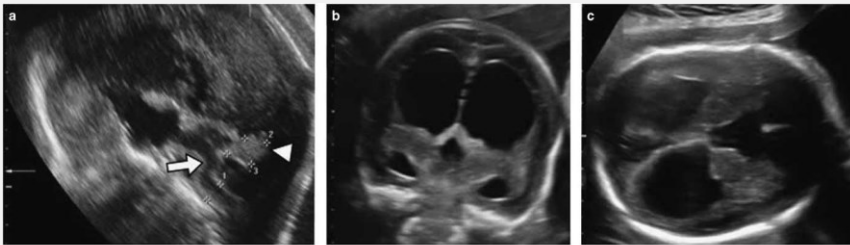
- VMG severa
- **Tronco en Z**
- Anomalías oculares
- Obliteración del espacio subaracnoideo, con corteza hiperecogénica y gruesa
- Agiria



Síndrome Walker Warburg: tronco en Z y vermis displásico

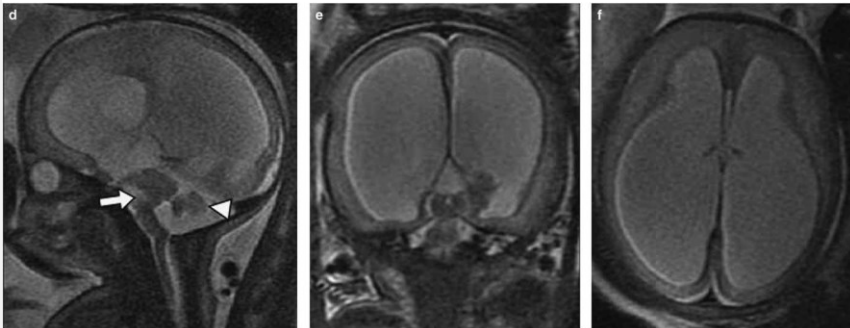
Complejo Cobblestone

IMÁGENES PRENATALES Y POSTNATALES



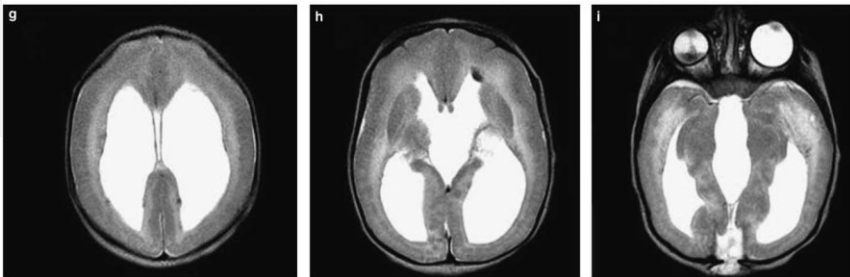
26 semanas:

- VMG severa
- Ausencia cisura de Silvio y falta de sulcación primaria
- Tronco del encéfalo en forma de "Z" (kinking)**
- Vermis hipoplásico



34 semanas.

- Tronco en forma de "Z"
- Vermis hipoplásico
- VMG severa
- Sulcación anormal con corteza delgada



RM neonatal

- Hidrocefalia
- Corteza irregular gruesa con aspecto de empedrado
- Aumento de la señal T2 de la sustancia blanca sin interdigitación
- Desprendimiento de retina, tisis bulbar del ojo derecho**
- Encefalocele posterior**

Complejo Cobblestone: Síndrome Walker Warburg



Enfermedad rara:

- Italia: incidencia **1,2 en 100,000 RNV**
- Más frecuente en población Ashkenazi en Israel (0,8% son portadores)

Diagnóstico prenatal es excepcional, sospechado en familias en riesgo

Ventriculomegalia
(habitualmente 1er signo)

Cefalocele

Anomalías
oculares:
desprendimiento
retinal, cataratas,
microoftalmia

Anomalías en
sulcación

Anomalías de
vermis

Tronco en Z
(kinking)



No SNC: distrofia muscular congénita fisura labio palatina, anomalías genitales en hombres, etc.

Complejo Cobblestone: Síndrome Walker Warburg



POSTNATAL

- Hipotonía (“floppy baby”) debido al compromiso muscular.
- La biopsia de músculo y análisis genético molecular pueden ayudar al diagnóstico.
- Habitualmente letal en los primeros meses de vida, con casi todos los niños fallecidos a los 3 años.





Heterotopia

Heterotopia

DEFINICIÓN

Muy rara, sin estudios sobre su prevalencia

Cúmulos neuronales en cualquier **localización anormal** dentro de su camino de migración desde la **matriz germinal**, hasta la **corteza cerebral**.

Neuronas son de morfología normal.

Heterotopia nodular periventricular (HNP)

Heterotopia nodular subcortical (HNS)

Heterotopia subcortical en banda (HSB)
(Complejo lisencefalia-HSB)

Más frecuente

Puede ser detectada prenatal

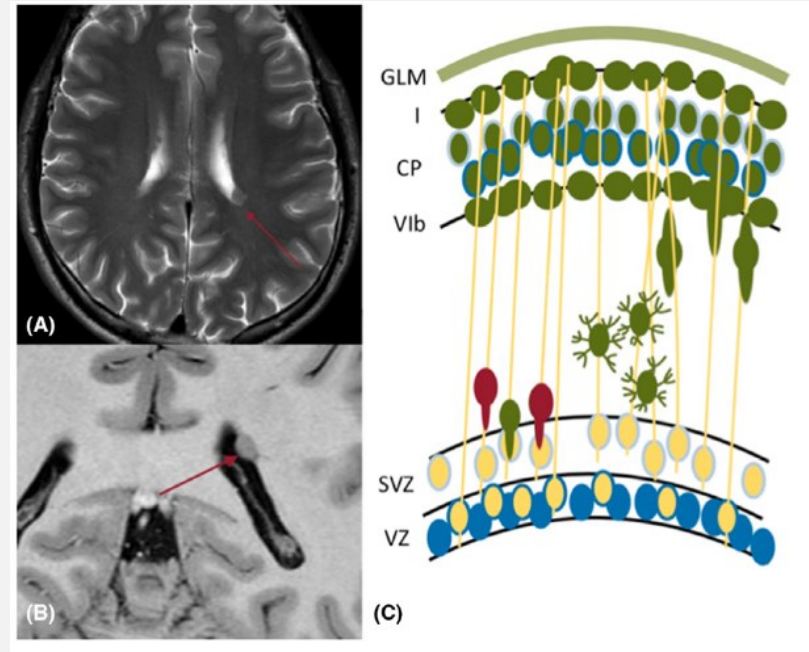
Heterotopia Nodular Periventricular

ETIOLOGÍA GENÉTICA

Causada principalmente por defectos en el gen de la **Filamina A (FLNA)** ligado al X



Proteína involucrada en la **estabilidad, protrusión y motilidad celular**.
Influencia la migración neuroblástica en el desarrollo cortical.



Alteración en retraer la morfología de aguja.

Heterotopia Nodular Periventricular

ETIOLOGÍA GENÉTICA

Associated genes, cytogenetic rearrangements, and phenotypes in periventricular nodular heterotopia

Gene	Cytogenetic location	Phenotype
Microcephaly with periventricular nodular heterotopia		
ARFGEF2	20p13	MIC PNH diffuse ¹³⁸
Periventricular nodular heterotopia		
FLNA	Xq28	PNH diffuse ^{18,139,149}
Duplication	5p15.1	PNH anterior ¹⁴⁰
Duplication	5p15.33	PNH diffuse ¹⁴⁰
Deletion	5q14.3	PNH posterior ¹⁴¹
Deletion	6p25	PNH scattered ¹⁴²
Deletion-C6orf70	6q27	PNH variable, PMG ⁹¹
Deletion	7q11.23	PNH anterior, Williams syndrome ¹⁴³

PNH=periventricular nodular heterotopia. PMG=polymicrogyria.

Existen 15 fenotipos distintos descritos



Bilateral: forma más frecuente (54%), con herencia ligada al cromosoma X (letal en hombres)

Heterotopia Nodular Periventricular

DIAGNÓSTICO PRENATAL:
ECOGRAFÍA

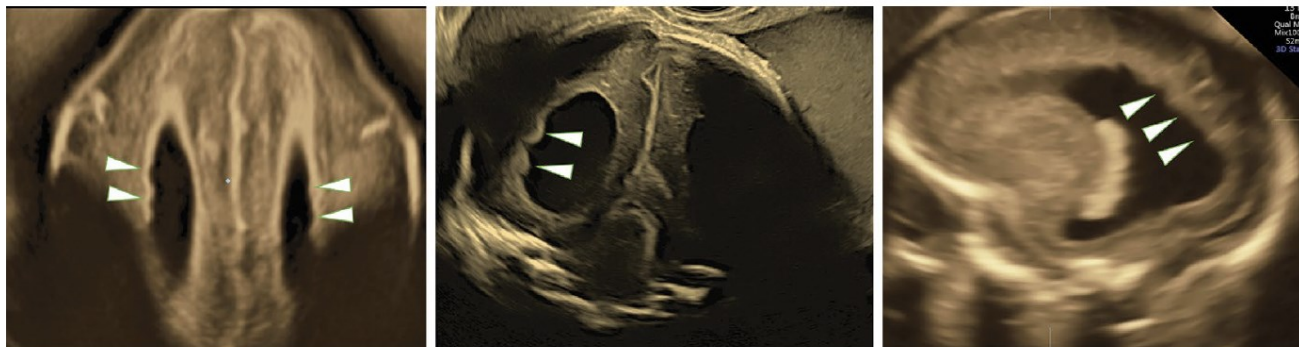
→ Mayoría no se diagnosticará prenatalmente.

Pared ventricular irregular: nódulos redondeados u ovalados que se pueden proyectar al lumen del ventrículo.

Distribución unilateral/bilateral focal, bilateral difuso

Otros hallazgos: VMG, megacisterna magna, anomalías CC.

Lesiones se pueden asociar a hemorragia intraventricular.



Heterotopia Nodular Periventricular

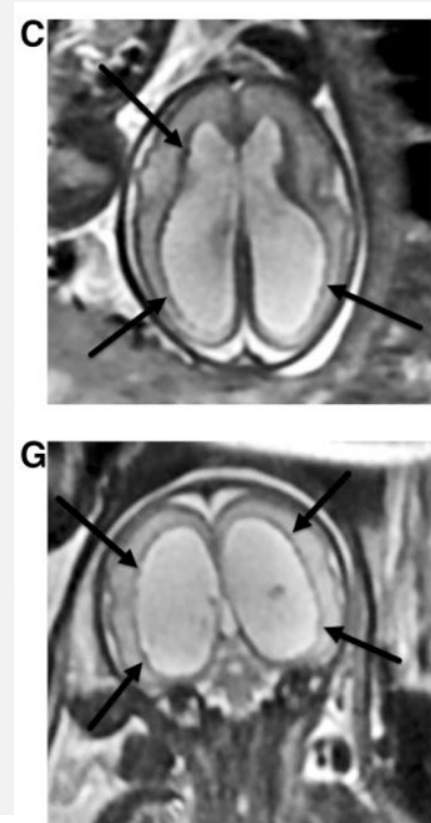
DIAGNÓSTICO PRENATAL: RESONANCIA FETAL

Nódulos isointensos a lo largo de los márgenes ventriculares.

Sensibilidad para heterotopia: 73%,
disminuye a 44% si < 24 semanas

Anomalías adicionales:

- CC: 67%
- VMG: 60%
- Mesencéfalo: 47%
- Encefalocele/meningocele: 13%
- PMG: 33%



28 semanas

Heterotopia Nodular Periventricular



ANOMALIAS ASOCIADAS

En ciertos casos en mujeres puede estar de forma **aislada** y diagnosticarse incidentalmente.

SNC

Microcefalia

Polimicrogiria

Hipoplasia cerebelar

Ventriculomegalia

Agnesia de Cuerpo Caloso

Lisencefalia 1, complejo Cobblestone

Extra-SNC

Valvulopatía aórtica

Ductus arterioso persistente

Aneurisma aórtico

Displasia Fronto Nasal

Anomalías de extremidades

Genitales ambiguos

Heterotopia Nodular Periventricular



CLÍNICA Y PRONÓSTICO

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

- Mutaciones FLNA epilepsia, con neurodesarrollo normal.
- FLNA negativos peor pronóstico, con epilepsia 79% y retraso del neurodesarrollo 22%.

Ligado al X:

Mujeres:

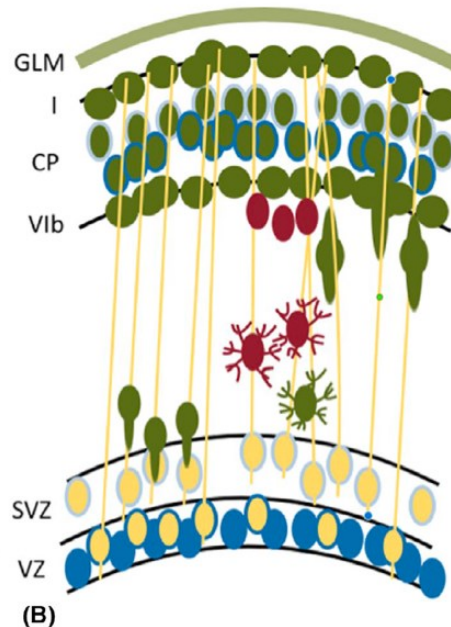
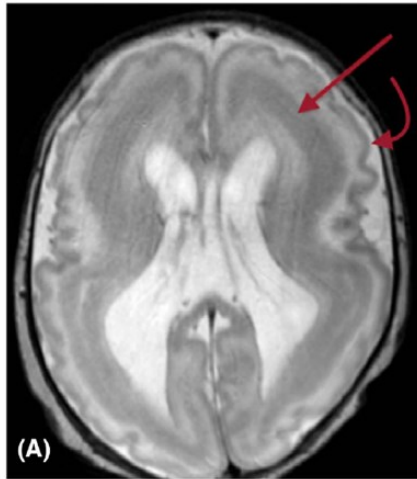
- Inteligencia normal a alteración mental borderline.
- Epilepsia de severidad variable.
- Asociación con defectos CV o coagulopatía.

Hombres: PNH bilateral suele ser letal, a menos que haya mutaciones en mosaico y línea germinal.

Heterotopia en Banda

CARACTERÍSTICAS

- Espectro menos severo de la lisencefalia.
- Bandas de sustancia gris longitudinales ubicadas profundas en la corteza cerebral y separadas de ella por una capa delgada de sustancia blanca → **imagen de doble corteza**.
- Clínica: epilepsia generalizada o focal, retraso cognitivo leve a moderado.



Neuronas fallan en cambiar su forma multipolar a bipolar, terminando justo bajo la subplaca

Heterotopia en Banda

GENÉTICA

Mismos genes que lisencefalia clásica (complejo heterotopia en banda – lisencefalia).

Herencia ligada al X: DCX (más frecuente), LIS1.

- Niñas discapacidad intelectual leve, hombres mal pronóstico

Genes and phenotypes associated with lisencephaly, subcortical band heterotopia, and polymicrogyria-like malformations

Gene	Cytogenetic location	Phenotypes
LIS 3 layer with ACC		
<i>ARX</i>	Xp22.1	XLAG ^{59,60}
LIS Reelin type with a>p gradient		
<i>RELN</i>	7q22.1	LCH, Reelin-type ^{61,62}
<i>VLDLR</i>	9p24.2	LCH, Reelin-type ⁶³
LIS 2 and 4 layer with a>p gradient		
<i>ACTB</i>	7p22.1	BWS LIS grade 4–5 a>p ⁶⁴
<i>ACTG1</i>	17q25.3	BWS LIS grade 4–5 a>p ⁶⁴
<i>DCX</i> females	Xq23	SBH ^{29,65}
<i>DCX</i> males	Xq23	ILS, LIS grades 1–4 ^{45,66}
LIS 2 and 4 layer with p>a gradient		
<i>DYNC1H1</i>	14q32.31	ILS, LIS grade 4 ^{8,67}
<i>KIF2A</i>	5q12.1	ILS, LIS grade 4 ⁸
<i>LIS1</i>	17p13.3	ILS, LIS grade 3–4 ^{66,68}
Deletion <i>LIS1</i> and <i>YWHAE</i>	17p13.3	MDS, LIS grade 1–2 ⁶⁹
<i>TUBA1A</i>	12q13.12	ILS, LIS grade3; LCH, LIS grade1–4; PMG-like ^{55,70,71}
<i>TUBB2B</i>	6p25.2	ILS, LIS grade3; LCH, LIS grade1–4; PMG-like ^{55,72}
<i>TUBG1</i>	17q21.2	ILS, LIS grade 3–4 ⁸

Key: BWS, Baraitser-Winter syndrome; Cyto, cytogenetic location; ILS, isolated lisencephaly sequence; LCH, lisencephaly with cerebellar hypoplasia; LIS, lisencephaly; MDS, Miller-Dieker syndrome; PMG, polymicrogyria; SBH, subcortical band heterotopia; XLAG, X-linked lisencephaly with abnormal genitalia. a>p, anterior more severe than posterior; p>a, posterior more severe than anterior.

⁸

Full names for genes are provided in Supplementary Table 4.

Heterotopia Subcortical

CARACTERÍSTICAS

Neuronas se ubican en área subcortical o profundas en la sustancia blanca.
Pueden ser nodulares, curvilíneas o mixtas.

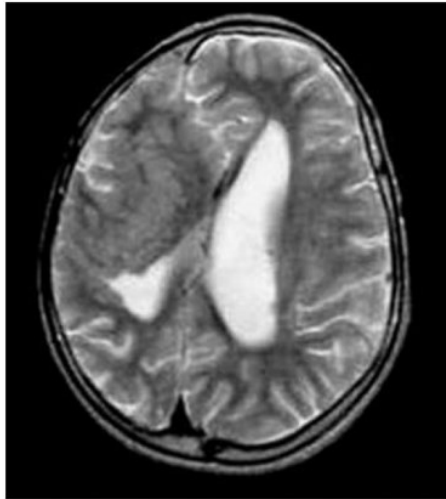


Fig 9. Curvilinear SCH. Axial T2-weighted MR image shows curvilinear heterotopias in the right cerebral hemisphere that are associated with its decrease in size.

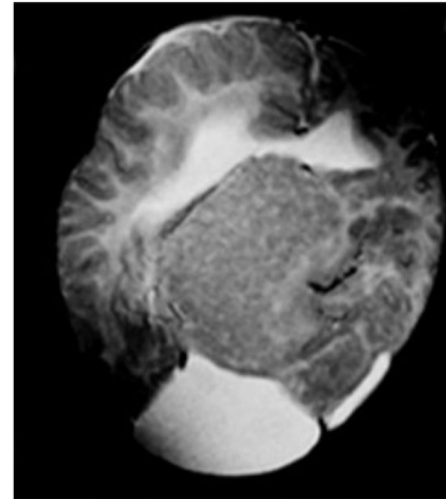


Fig 10. Mixed SCH. Axial T2-weighted MR image shows a large nodule adjacent to the lateral ventricle with a signal intensity similar to that of the gray matter and curvilinear convolutions in the superficial part.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N° 13

Desórdenes de la Migración Neuronal

Dra. Paula Zuazagoitia R.
Mayo 2026