

**CERPO**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente**  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



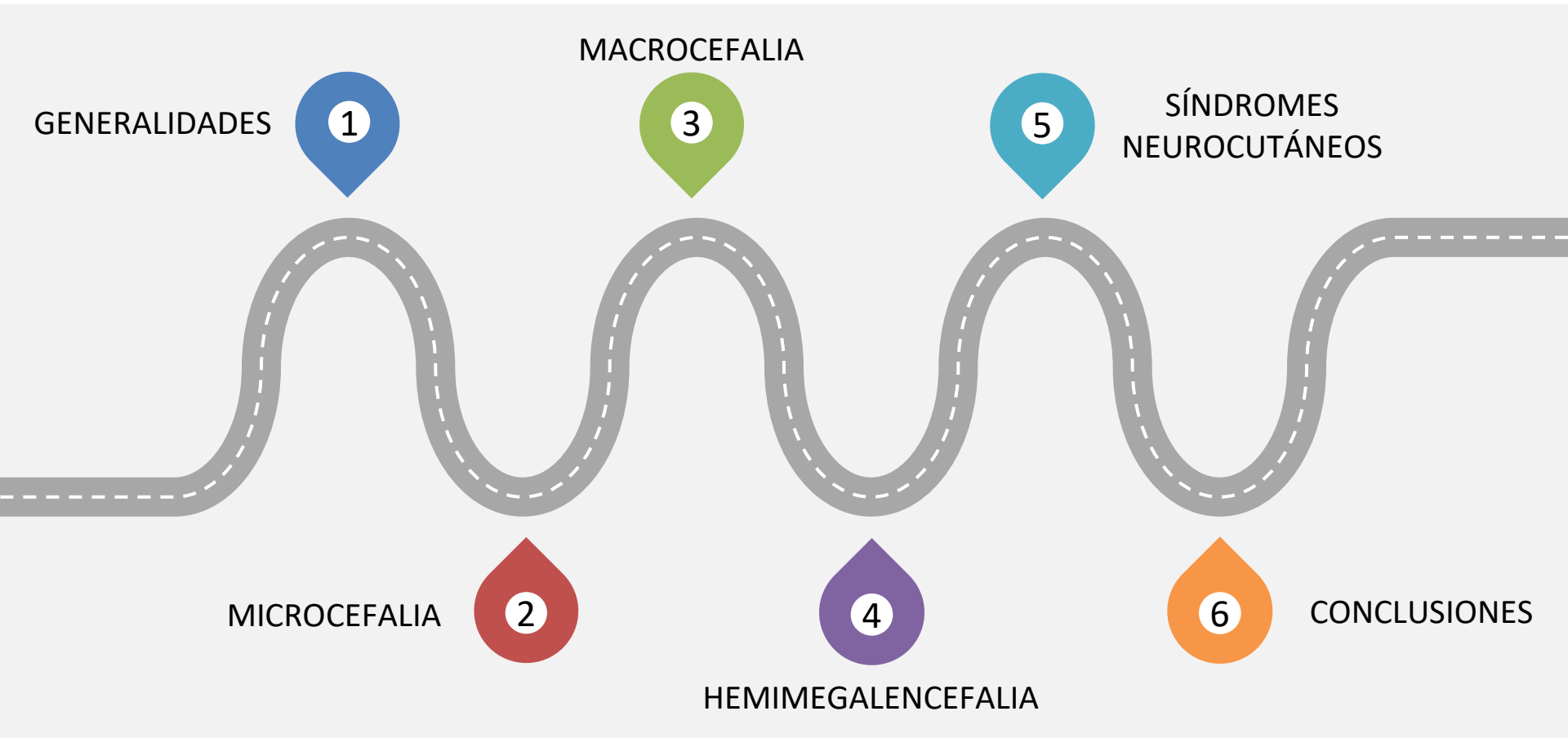
# **Trastornos de la Proliferación Neuronal**

## **Perspectiva desde la Genética**

**Dr. Fernando González Gaete**  
**Programa Especialidad Medicina Materno-Fetal**  
**Universidad de Chile**

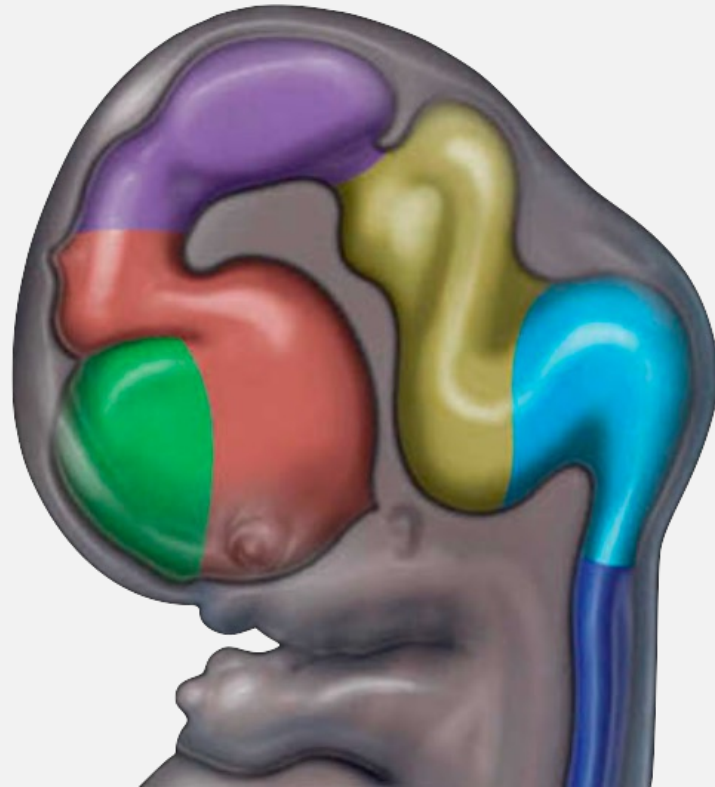
**Tutor: Dra. Catherine Díaz**

# HOJA DE RUTA



# 1

# GENERALIDADES



# DESARROLLO CORTICAL

## EMBRIOLOGÍA



Proceso formado por tres etapas superpuestas

### PROLIFERACIÓN NEURONAL

Inicio: 6 semanas  
Fin: 16 semanas

Proliferación y  
división celular

### MIGRACIÓN NEURONAL

Inicio: 6 semanas  
Fin: 5° mes postnatal

Formación de surcos y giros  
(↑ superficie cortical sin  
↑ del volumen cerebral)

### ORGANIZACIÓN NEURONAL

Inicio: 20 semanas  
Fin: Vida postnatal

Separación de neuronas de glía  
Formación axones y dendritas  
Establecimiento de sinapsis

# PROLIFERACIÓN NEURONAL

## EMBRIOLOGÍA



### **Subepéndimo periventricular (matriz germinal)**

- Ubicación: Superficie de ventrículos laterales
- División simétrica: Zona ventricular se torna altamente celular

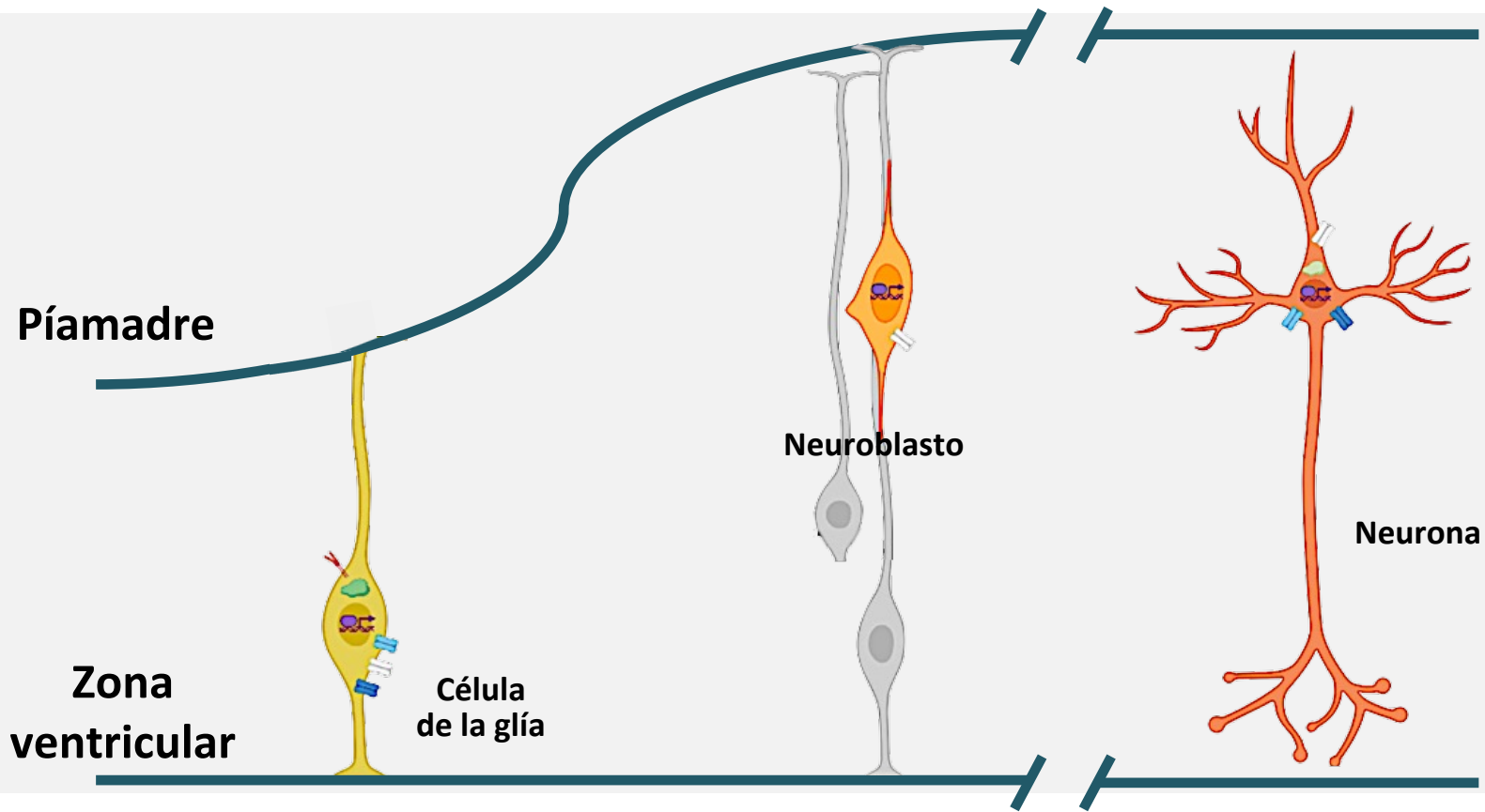
**Células de la glía:** Migración a corteza en un patrón radial regular

- Plataforma para migración neuronal hacia la superficie

**Células neuronales:** Migración

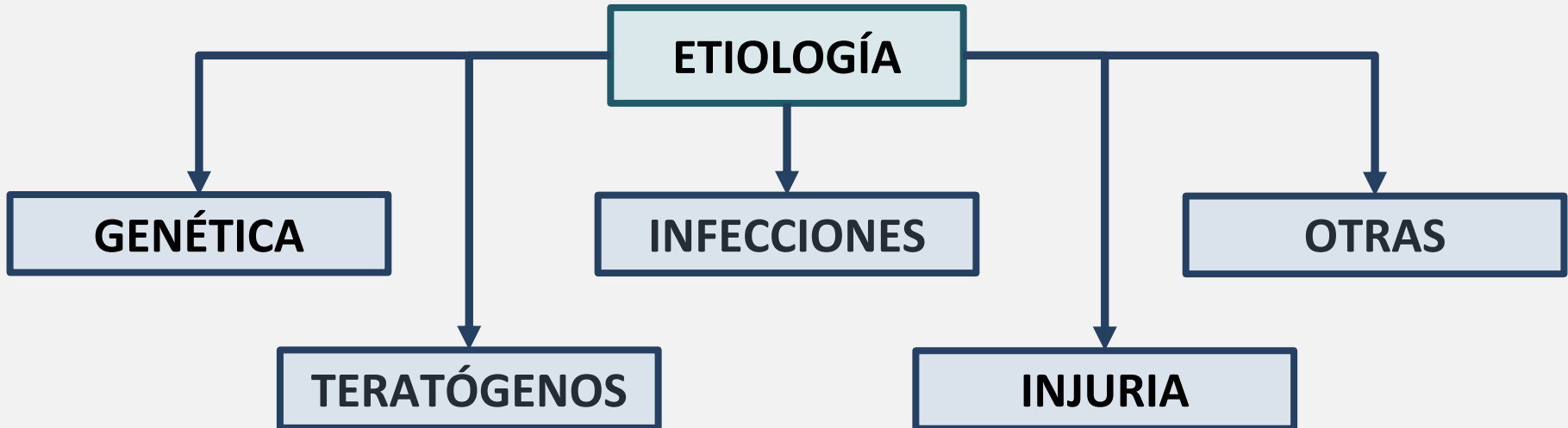
- Radial: Se posicionan de adentro hacia afuera (formando 6 capas)  
    A nivel de corteza se organizan mediante conexiones locales (sinapsis)
- Tangencial: Formando tractos neuronales

# PROLIFERACIÓN NEURONAL



Alcaide Martin, Andrea, Mayeri, Steffen. Local Thyroide Hormone Action in Brain Developoment  
Int J Mol Sci 2023, 12352.

# ALTERACIONES



**GENES INVOLUCRADOS TAMBIÉN PARTICIPAN EN EL DESARROLLO DE LOS OJOS, ENCÉFALO, CARA Y SISTEMA ESQUELÉTICO**

**FENOTIPO DEPENDE DE ALTERACIÓN GENÉTICA Y TERPORALIDAD DEL PRIMER “INSULTO”**

# GENÉTICA

## GENERALIDADES



**Aneuploidía:** Número anormal de cromosomas

- Humanos: 46 cromosomas (23 pares de cromosomas homólogos)

**Variación estructural:** Desde 50 pb hasta una porción del cromosoma

- CNV: Pérdida o ganancia de DNA (genes)

- Reordenamientos: Sin pérdida/ganancia de material genético

Puede existir pérdida de la función

	CNV (no balanceado)	Reordenamiento (balanceado)
<b>Intracromosomal</b>	Deleciones / Duplicaciones	Inversiones
<b>Intercromosomal</b>	Translocación no balanceada	Translocación balanceada



# GENÉTICA

## GENERALIDADES

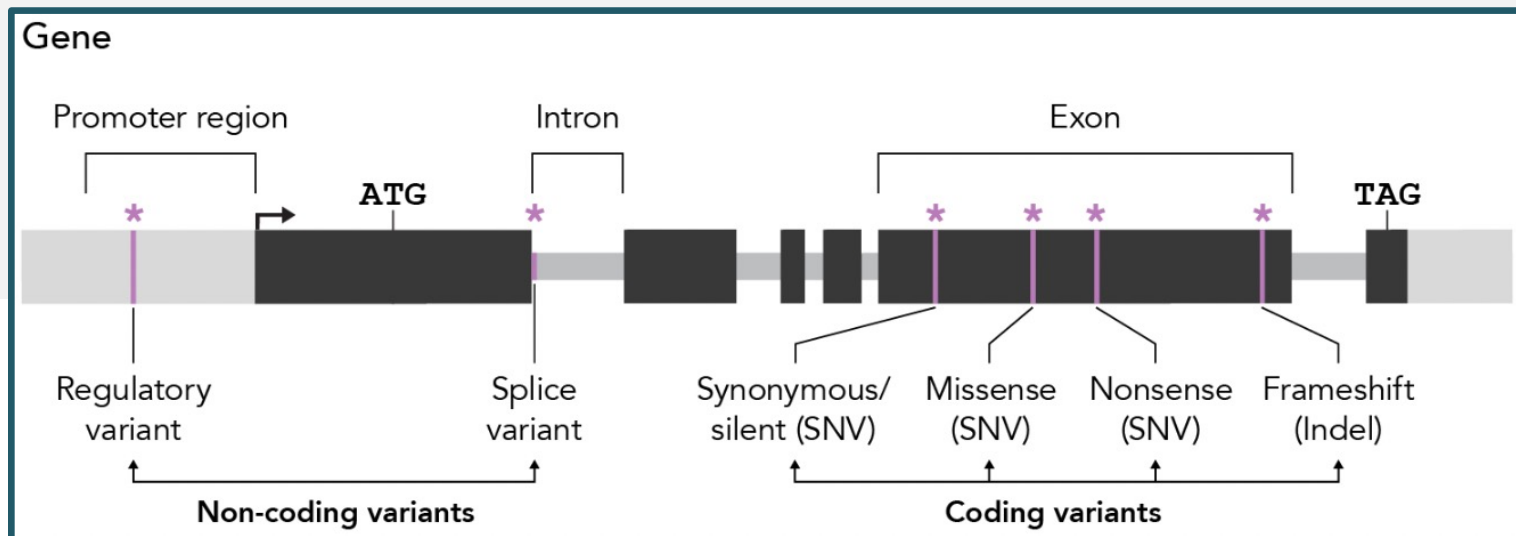


### Variantes pequeñas:

- Indel: Inserción o deleción entre 1-50 pares de bases
- SNV: Sustituciones que afectan a sólo una base nitrogenada
  - Codificantes: Dentro de secuencia codificante (exones)
  - No codificantes: Fuera de los exones

Variantes regulatorias: En promotores y potenciadores  
Afectan expresión de un gen

Variantes splicing: En intrones (afectan el splicing)



# GENÉTICA

## TÉCNICAS DE EVALUACIÓN: CITOGENÉTICA TRADICIONAL



**Técnica:** Utiliza microscopía para evaluar variaciones genéticas

- Requerimiento: Células en metafase (cromosomas condensados)
- Motivo: Permite visualización óptima de los cromosomas

**Cariotipo:** Visualiza todos los cromosomas (estructura y número)

- Utilidad: Aneuploidías

Variantes estructurales visibles por microscopía

**FISH:** Observa regiones de cromosomas

- Diseña una muestra de secuencia de ácidos nucleicos para una región específica
- Se marca con agente luminiscente (DAPI)
- Utilidad: Aneuploidías

Reordenamientos (no necesariamente grandes)

**VENTAJA: TRANSLOCACIÓN BALANCEADA**

# GENÉTICA

## TÉCNICAS DE EVALUACIÓN: MICROARRAY



**Microarray:** Portaobjetos de vidrio que tiene miles de sitios microscópicos de DNA  
- Zoom: Muestras de DNA adheridas a portaobjetos (cada una corresponde a una región particular del cromosoma)

**Técnica:** Obtención de la muestra (sangre/placenta/LA)

- Aislamiento del DNA en la células: Fragmentación y marcado con fluorescencia
- Llevado al microarray: Fragmentos se unirán a segmentos complementarios
- Fluorescencia: Directamente proporcional al DNA que se une en cada sitio
- Medición de fluorescencia: Determina niveles de DNA unidos

**Utilidad:** Variaciones estructurales (CNV + Duplicaciones)

# GENÉTICA

## TÉCNICAS DE EVALUACIÓN



**Microarray cromosomal (CMA):** Detecta anomalías de cromosomas que están bajo la resolución de la citogenética (útil en variaciones estructurales)

**Array de genotipificación:** Identifica SNPs (pruebas directo al consumidor)

- Busca regiones del genoma donde se sabe que hay una variación
- Bandas de DNA específicas para alelos conocidos

**Secuenciación:** Proceso de determinación del orden de los nucleótidos del DNA

- Gen único
- Panel de genes
- Exoma (región codificante de todos sus genes)
- Genoma completo (no utilizado en contexto clínico por costo)

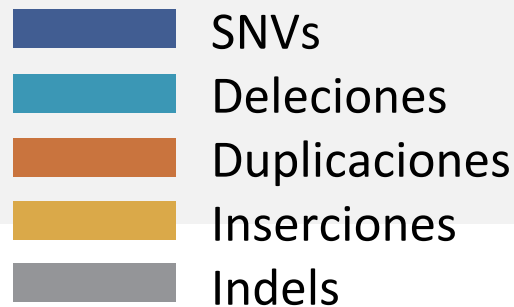
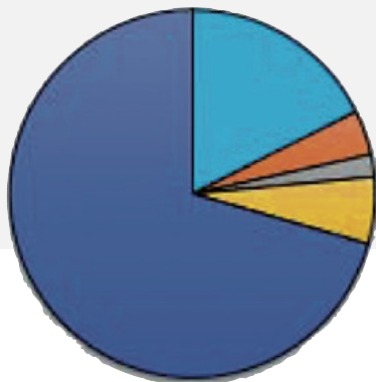
**VENTAJA: SNV + INDELS**

# GENÉTICA

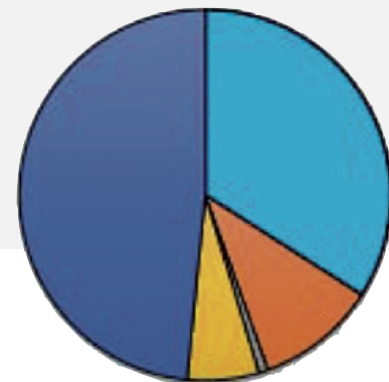
## RELACIÓN CON PROLIFERACIÓN NEURONAL



### MICROCEFALIA



### MACROCEFALIA



# GENÉTICA

## RELACIÓN CON PROLIFERACIÓN NEURONAL

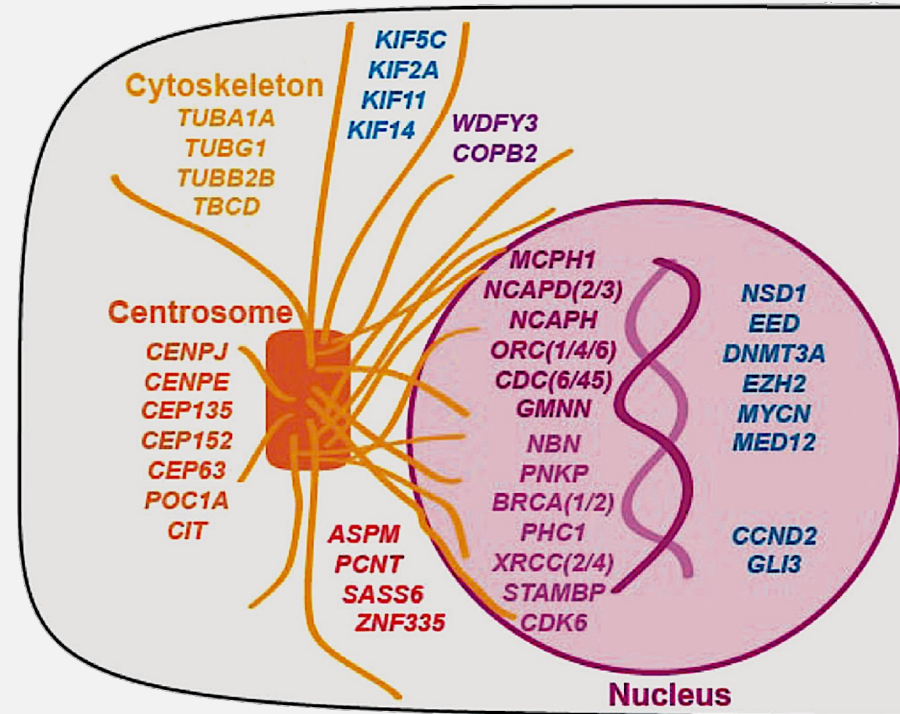


### Defectos del ciclo celular y centrosoma

- Centrosoma
- Citoesqueleto
- Huso mitótico
- Kinesina
- Cinetocoro

### Defectos de respuesta al daño del DNA

- Etapas posteriores (no en neuroblasto)
- Inducción de apoptosis
- Defectos de la diferenciación

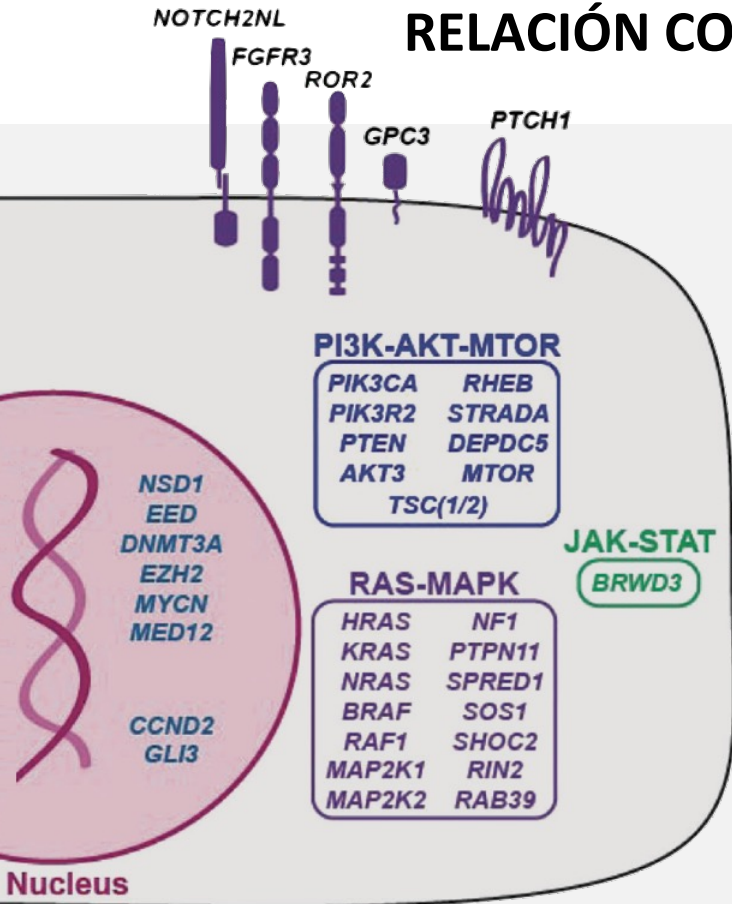


Microcephaly

Structural

# GENÉTICA

## RELACIÓN CON PROLIFERACIÓN NEURONAL



### Defectos en la señalización de crecimiento y proliferación neuronal

- PI3K-AKT-MTOR
- RAS-MAPK-ERK

### Defectos en los reguladores epigenéticos

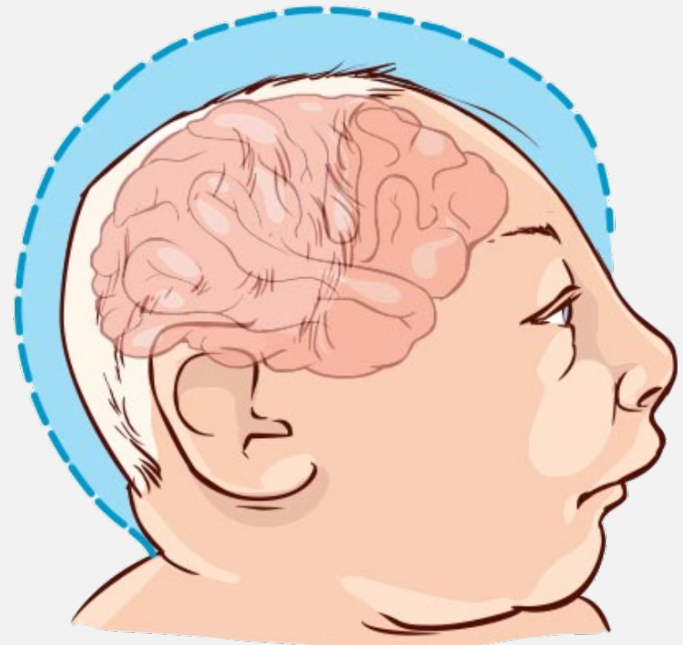
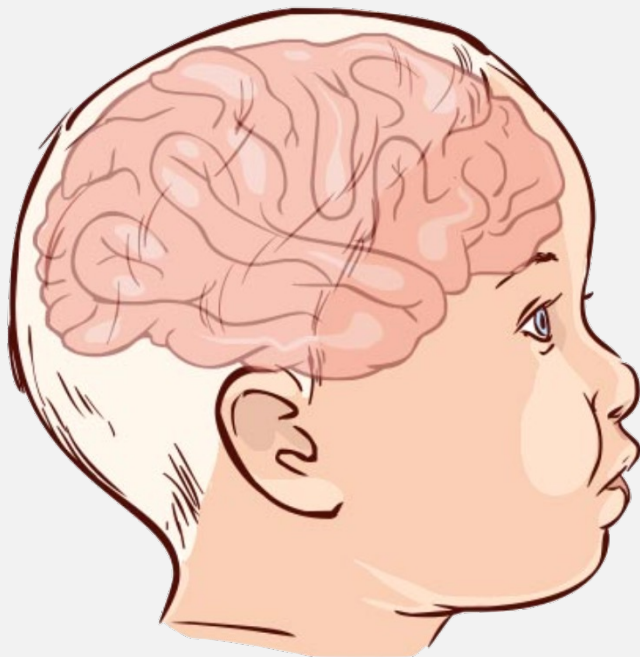
- NSD1
- EZH2
- DNMT3A

Megalencephaly

Signaling



# 2 MICROCEFALIA





# MICROCEFALIA

## DEFINICIÓN & EPIDEMIOLOGÍA



**Postnatal:** Circunferencia cefálica  $< 2$  DE ( $< p3$ )

- Definición amplia (incluye individuos sanos)
- Categoriza al 2% de la población sana como microcefalia

**Prenatal:** Circunferencia cefálica  $< 3$  DE ( $< p0,1$ )

- $< 3$  DE: Punto de corte sin falsos (-)
- $< 4$  DE: Punto de corte sin falsos (+)

**A ↓ TAMAÑO (CC)  
HAY ↑ RIESGO DE  
RETRASO INTELECTUAL**

**Epidemiología:** Varía según criterios diagnósticos y población estudiada

- Europa: 1,53/10.000 RN vivos
- EEUU: 6/10.000 RN vivos

Nawathe, A., Doherty, J., & Pandya, P. Fetal microcephaly. *BMJ*, 361, k2232.

Gelber, Shari E et al. Prenatal screening for microcephaly: an update after three decades. *JOPM* vol. 45,2 (2017): 167-170

# MICROCEFALIA

## ¿POR QUÉ ES DIFÍCIL EL DIAGNÓSTICO?

### RENDIMIENTO DE LAS CURVAS DE CRECIMIENTO ES CONSIDERADO BAJO

1. Ausencia de estudios cuyo objetivo sea optimizar las estrategias predictivas para el diagnóstico prenatal de microcefalia
2. Sobreestimación del Z-score prenatal en comparación al postnatal
3. Diferencias metodológicas entre las mediciones de CC pre y postnatal
4. Metodología inconsistente de la medición de CC

Criterio	VPP
$CC \leq -3 DE$	57,1%
$CC \leq -3 DE + EPF < p3$	66,7%
$CC \leq -3 DE + Anomalías$	70%

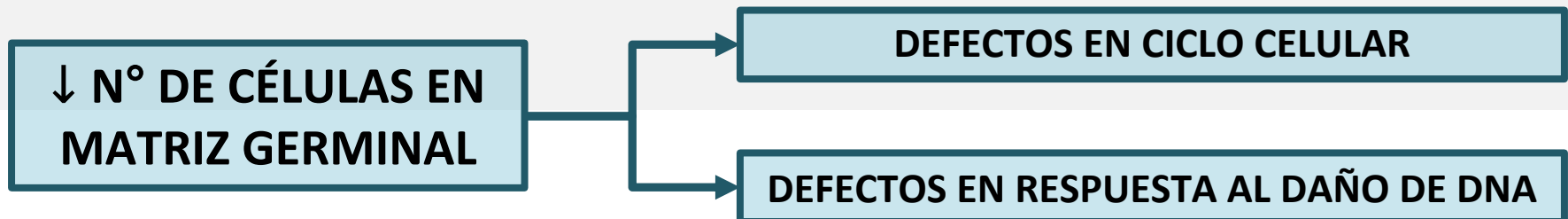
Criterio	VPP
$CC \leq -3 DE + MC \text{ familiar}$	100%
$CC \leq -4 DE$	100%

# MICROCEFALIA

## ETIOLOGÍA



	Genética	Ambiental
<b>Primaria</b>	Microcefalia 1° autosómica recesiva	Malnutrición materna Hipoxia
<b>Secundaria</b>	<b>Cromosómicos:</b> Trisomías 13/18/21 Triploidía Deleción 5p (cri du chat) <b>Síndromes:</b> Meckel-Gruber Smith-Lemli-Opitz Bloom Nijmegen De Lange	<b>Restricción del crecimiento fetal</b> <b>Infecciones:</b> Toxoplasmosis Citomegalovirus Zika <b>Teratógenos:</b> OH Hidantoína <b>Errores innatos del metabolismo:</b> PKU



# MICROCEFALIA

## EVALUACIÓN ECOGRÁFICA



### Circunferencia cefálica $\leq 3$ DE

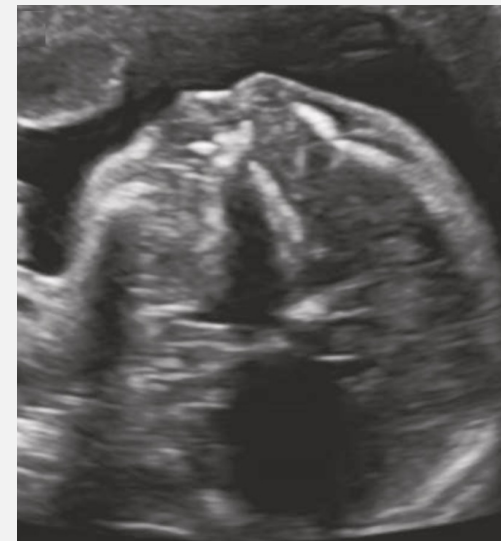
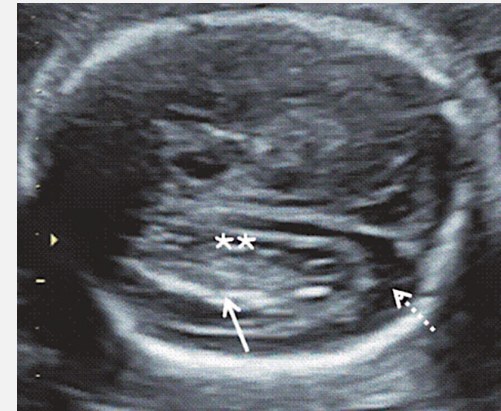
- Temporalidad: Generalmente entre 27-33 semanas
- Dificultad para visualizar SNC: Ventana acústica deficiente (suturas estrechas)

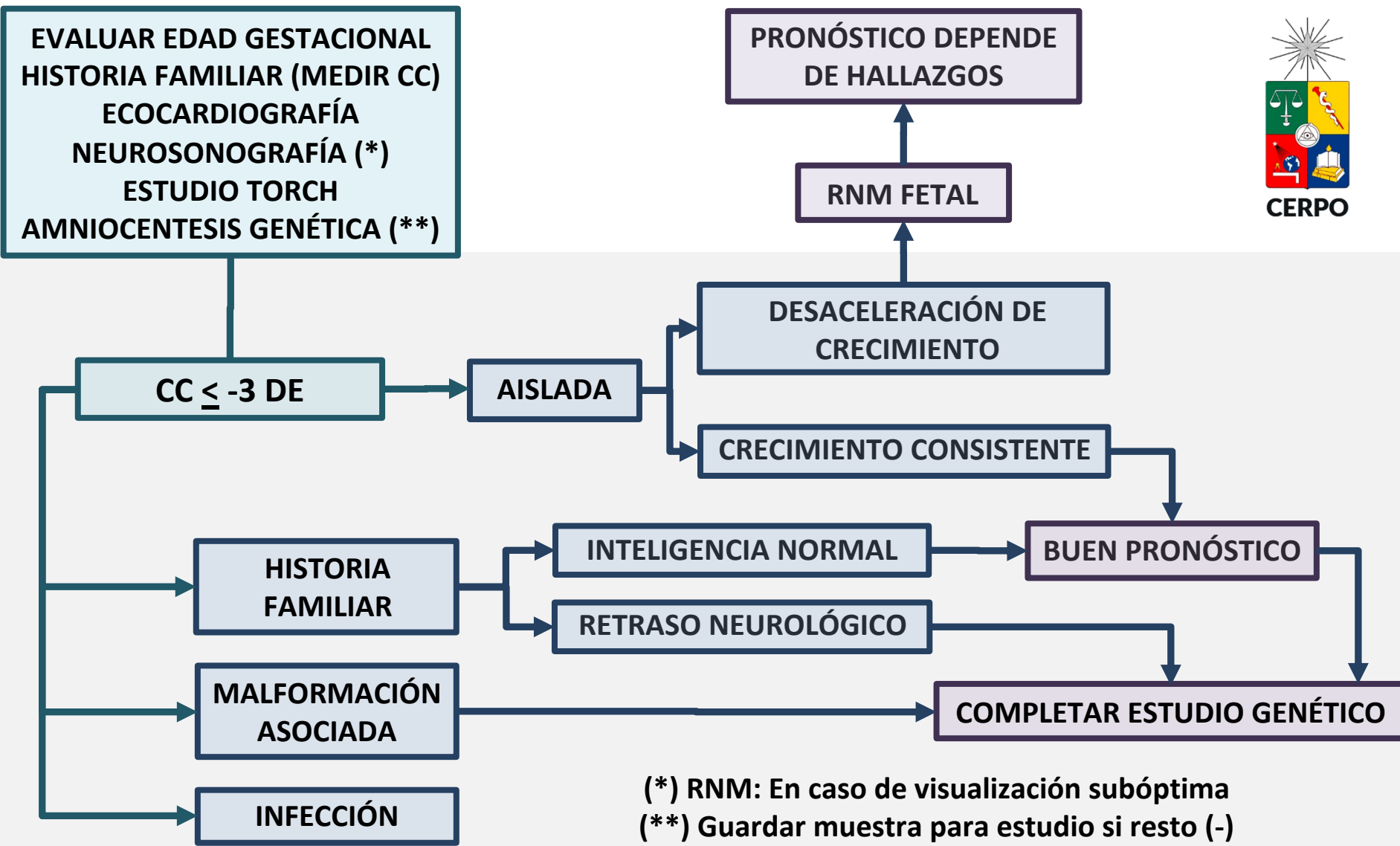
### Hallazgos relacionados a cerebro pequeño

- Frente retraída: Hipoplasia del lóbulo frontal  
Desproporción lóbulos frontales-cara
- Orejas de gran tamaño (aparente)
- $\uparrow$  Espacio subaracnoideo

### Anomalías asociadas:

- Migración neuronal: Liencefalia / Heterotopia ventricular  
Disgenesia del cuerpo calloso
- Otras del SNC: Holoprosencefalia / Hidrocefalia  
Secuelas de infección





# MICROCEFALIA

## CAUSAS GENÉTICAS



<b>FRECUENTES</b> ( $\geq 1/10.000$ )	Monosomía 1p36 (delección)	2/10.000
	Síndrome de Aicardi-Goutières	1-5/10.000
	Síndrome de Williams-Beuren	1/7.500 – 1/18.000
	Síndrome de Cornelia de Lange	1/10.000 – 1/30.000
<b>INFRECUENTES</b> (1/10.000 A 1/50.000)	Síndrome de Angelman	1/12.000 – 1/20.000
	Síndrome de cri-du-chat (delección 5p15.2)	1/20.000 – 1/50.000
	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	1/20.000 – 1/60.000
	Síndrome de Bloom	1/48.000
	Síndrome de Wolf-Hirschhorn (delección 4p)	1/50.000
<b>RARAS</b> ( $< 1/50.000$ )	Síndrome de Mowat-Wilson	1/50.000 – 1/70.000
	Síndrome de Miller-Dieker (delección 17p13.3)	1/100.000
	Síndrome de Rubinstein-Taybi	1/100.000 – 1/125.000
	Síndrome de Seckel	$< 1/100.000$
	Síndrome de Cockayne	2-3/1.000.000

# MICROCEFALIA

## DELECIÓN 1p36



### Etiología:

- Delección terminal (50%)
- Delección intermedia (30%)
- Reordenamientos complejos (12%)
- Translocación no balanceada (7%)

### Características

- Cardiopatía (50-75%): Ebstein
- Hipoacusia sensorio-neural
- Esqueléticas: Microcefalia / Braquidactilia
- Genitourinarios: 25%

### Fascie

- Cejas derechas
- Hipoplasia de cara media
- Filtro amplio
- Orejas de rotación posterior
- Ojos profundos
- Puente nasal ancho
- Mentón puntiagudo
- Fontanelas amplias

### HALLAZGOS PRENATALES NO SON ESPECÍFICOS

0,5-1,2% de discapacidad intelectual sindrómica



Guterman, et al. Prenatal findings in 1p36 deletion syndrome: New cases and a literature review.

Prenatal Diagnosis 2019; 1-12.



# MICROCEFALIA

## SÍNDROME DE AICARDI

**Etiología:** Desconocida (sin gen candidato)

- Cariotipo XX / XXY (anomalías de metilación?)
- Mutación de novo: 100% (no se reproducen)

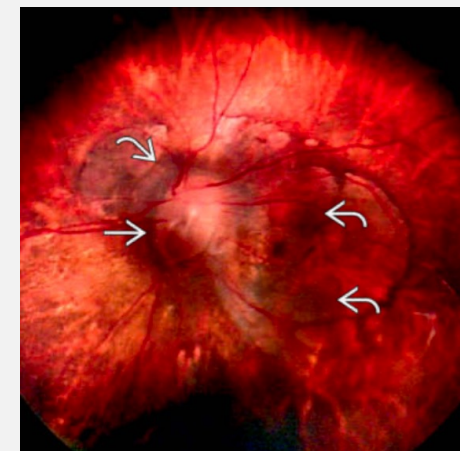
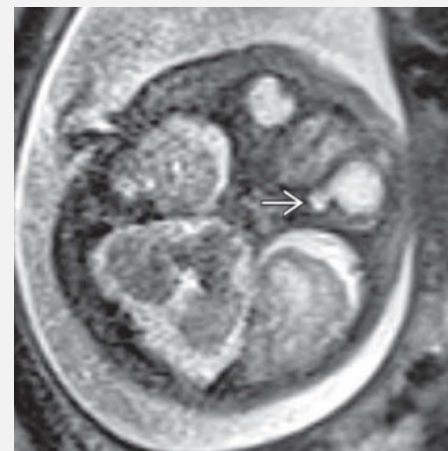
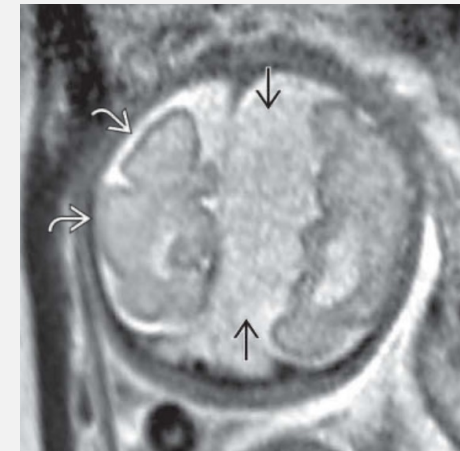
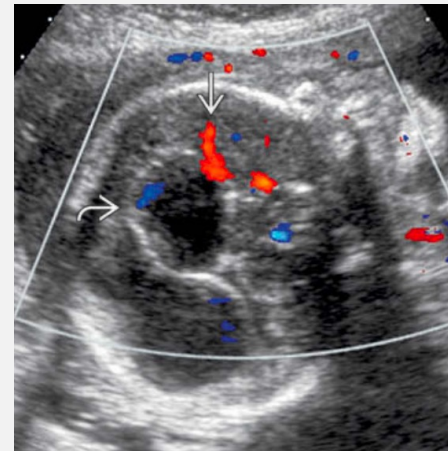
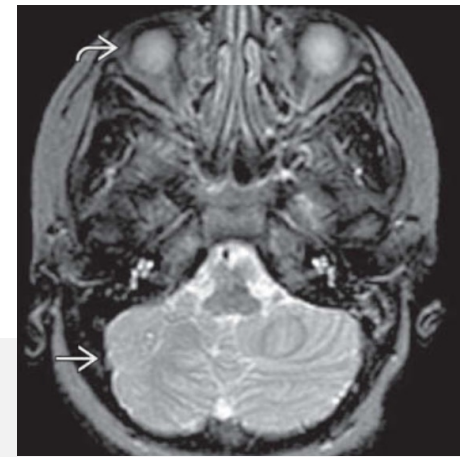
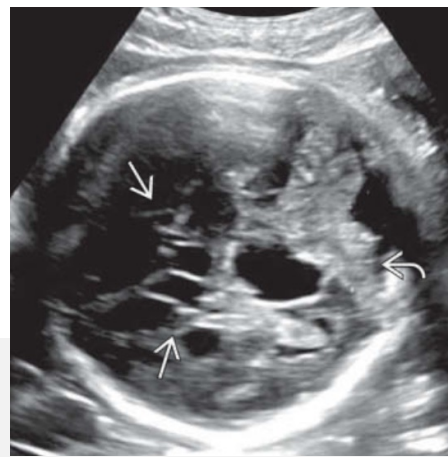
### Triada

- Espasmos infantiles
- Agenesia de cuerpo calloso
- Lagunas corio-retinales (patognomónico)

### Características

- SNC: Polimicrogiria
  - Heterotopia periventricular/subcortical
  - Displasia cerebelar
  - Quiste/Papiloma del plexo coroideo
  - Microftalmia / Coloboma
- Esquelético: Hemivértebras
  - Escoliosis
  - Costillas ausentes/malformadas

Byrne, Puchalski, Shaffer, Edwards, Jha, Hogan.  
Diagnostic Imaging Obstetrics, 4th Edition.





# MICROCEFALIA

## SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN



### Etiología:

- Microdelección en cromosoma 7
- Banda 7q11.23 (1,55-1,84 Mb)
- Comprende 26-28 genes
- Hallazgos depende de genes involucrados

### Características

- RCF
- Cardiopatía (80%): VSD / CoAo /ArAo derecho  
Fallot
- Gastrointestinal: Atresia duodenal
- Genitourinarios: Displasia renal multiquística

### Fascie

- Nariz pequeña
- Macrostomía
- Mejillas prominentes
- Puente nasal corto
- Labios gruesos
- Mentón pequeño

### HALLAZGOS PRENATALES NO SON ESPECÍFICOS

Serie de casos diagnóstico prenatal = 10 (02/2023)



Ruibin Huang, et al. Prenatal diagnosis of Williams-Beuren syndrome by ultrasound and chromosomal microarray análisis. Molecular Cytogenetics 2022; 15:27.

# MICROCEFALIA

## SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

**Etiología:** Variante patogénica en cohesina (1/5)

- Cohesina: Regula cohesión de cromátidas hermanas durante la fase S
- Genes: NIPBL / SMC1A / SMC3 / HDAC8 / RAD21
- Etiología: Esporádica (99%)

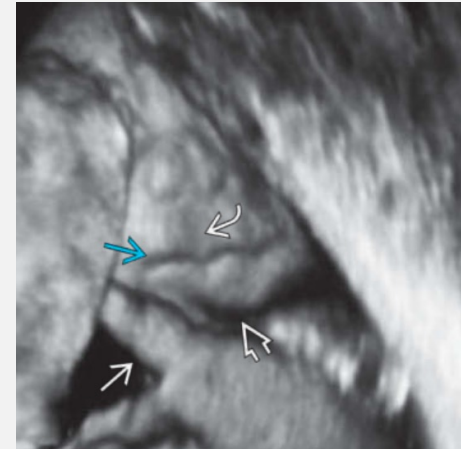
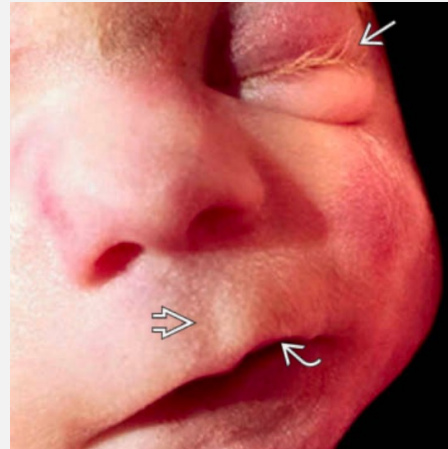
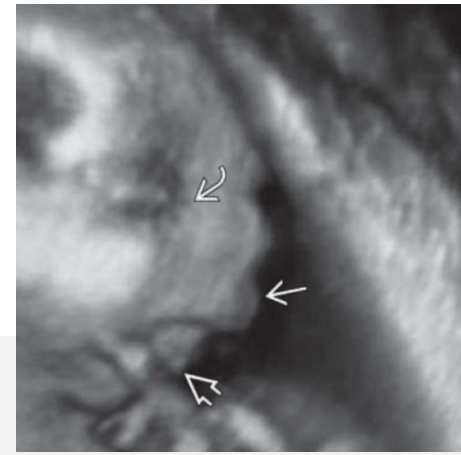
### Fascie

- Cejas fusionadas y finas
- Pestañas largas
- Narinas antevertidas
- Labios delgados
- Ojos hacia abajo
- Ptosis
- Filtro sin relieve
- Micrognatia

### Características

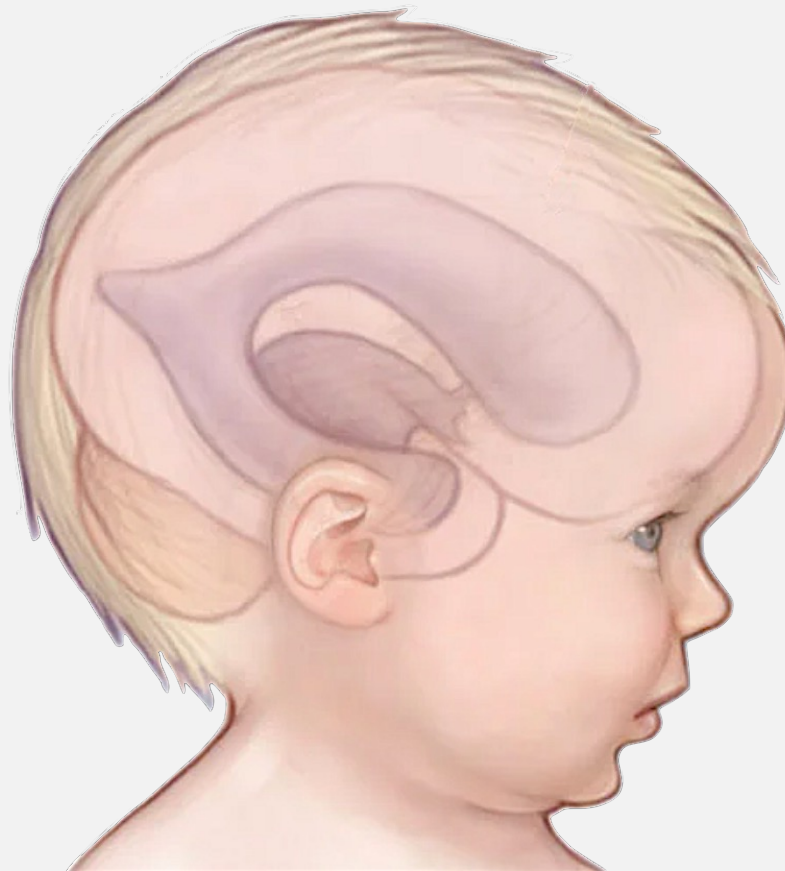
- Esqueléticas: Huesos largos cortos  
Reducción EE y monodactilia
- Cardiopatía (25%): Estenosis pulmonar / VSD
- Gastrointestinal: Malrotación / Duplicación  
Vólvulo
- Hipertriosis

Byrne, Puchalski, Shaffer, Edwards, Jha, Hogan.  
Diagnostic Imaging Obstetrics, 4th Edition.



3

# MACROCEFALIA



# MACROCEFALIA

## DEFINICIÓN & EPIDEMIOLOGÍA



### **Definiciones:**

- Macrocefalia: CC > 2 DE
- Megalencefalia: ↑ Parénquima cerebral (excluyendo causas secundarias)

### **Prenatal:** No existe definición precisa

- Al igual que en microcefalia se sugiere utilizar > 3 DE

### **Postnatal:** Circunferencia cefálica > 2 DE ( $\geq$ p97)

- RN masculino: 39 cm
- RN femenino: 38 cm

### **Epidemiología:** Varía según criterios diagnóstico (1/1.146-1/50.000)

# MEGALENCEFALIA

## ETIOLOGÍA



	Sobrecrecimiento (+)	Sobrecrecimiento (-)
Genética	<b>Síndromes:</b> de Sotos Simpson-Golabi-Behmel X frágil Weaver M-CMTC Bannayan-Ruvalcaba-Riley	<b>Megalencefalia familiar (50%)</b> <b>Síndromes:</b> Oppitz-Kaveggia Cefalopolisindactilia Acrocalloso de Forlin de hamartoma PTEN

Metabólica	Secundarias
<b>Leucodistrofias</b> - Enfermedad de Alexander / Canavan - Leucoencefalopatía megalencefálica <b>Desórdenes de almacenamiento lisosomal</b> - Enfermedad de Tay-Sachs - Mucopolisacaridosis - Galgliosidosis <b>Desórdenes de ácidos orgánicos</b> - Aciduria glutárica	↑ <b>Espacio subaracnoideo:</b> Hidrocefalia Hidranencefalia <b>Sangrado:</b> Hemorragia / Malformación AV <b>Displasias esqueléticas</b> ↑ <b>Presión intracraneal:</b> Infección / Inflamación <b>Tumores:</b> Quiste/Tumor intracraneal

# MACROCEFALIA

## EVALUACIÓN ECOGRÁFICA



### Circunferencia cefálica $\geq 3$ DE

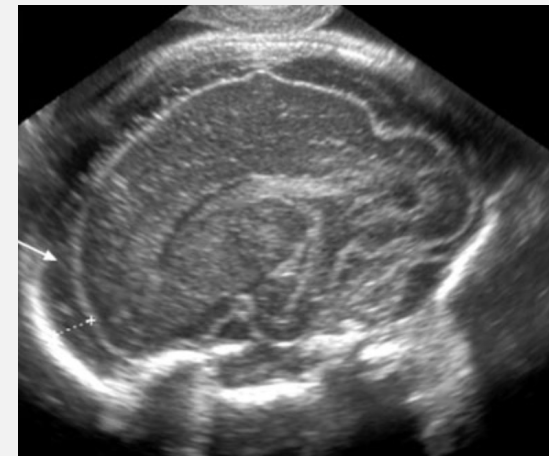
- Temporalidad: Generalmente en 3° trimestre

### Hallazgos relacionados a cerebro grande

- Frente abombada: Prominencia frontal (plano sagital)
- $\uparrow$  Líquido extra-axial

### Anomalías asociadas

- Migración neuronal: Paquigiria + Polimicrogiria
  - Heterotopia periventricular
  - Disgenesia del cuerpo calloso
- Otras del SNC: Ventriculomegalia
  - Disgenesia cerebelosa o mesencefálica
- Esqueléticas: Polidactilia + Vasculares (en EE)





# Prenatal gender-customized head circumference nomograms result in reclassification of microcephaly and macrocephaly



Rivka Sukenik-Halevy, MD; Ella Golbary Kinory, MS; Tamar Laron Kenet, MD; Dana Brabbing-Goldstein, MD; Yinon Gilboa, MD; Lina Basel-Salmon, MD, PhD; Sharon Perlman, MD

CC postnatal (p5) difiere en hombres y mujeres (no así nomograma prenatal)

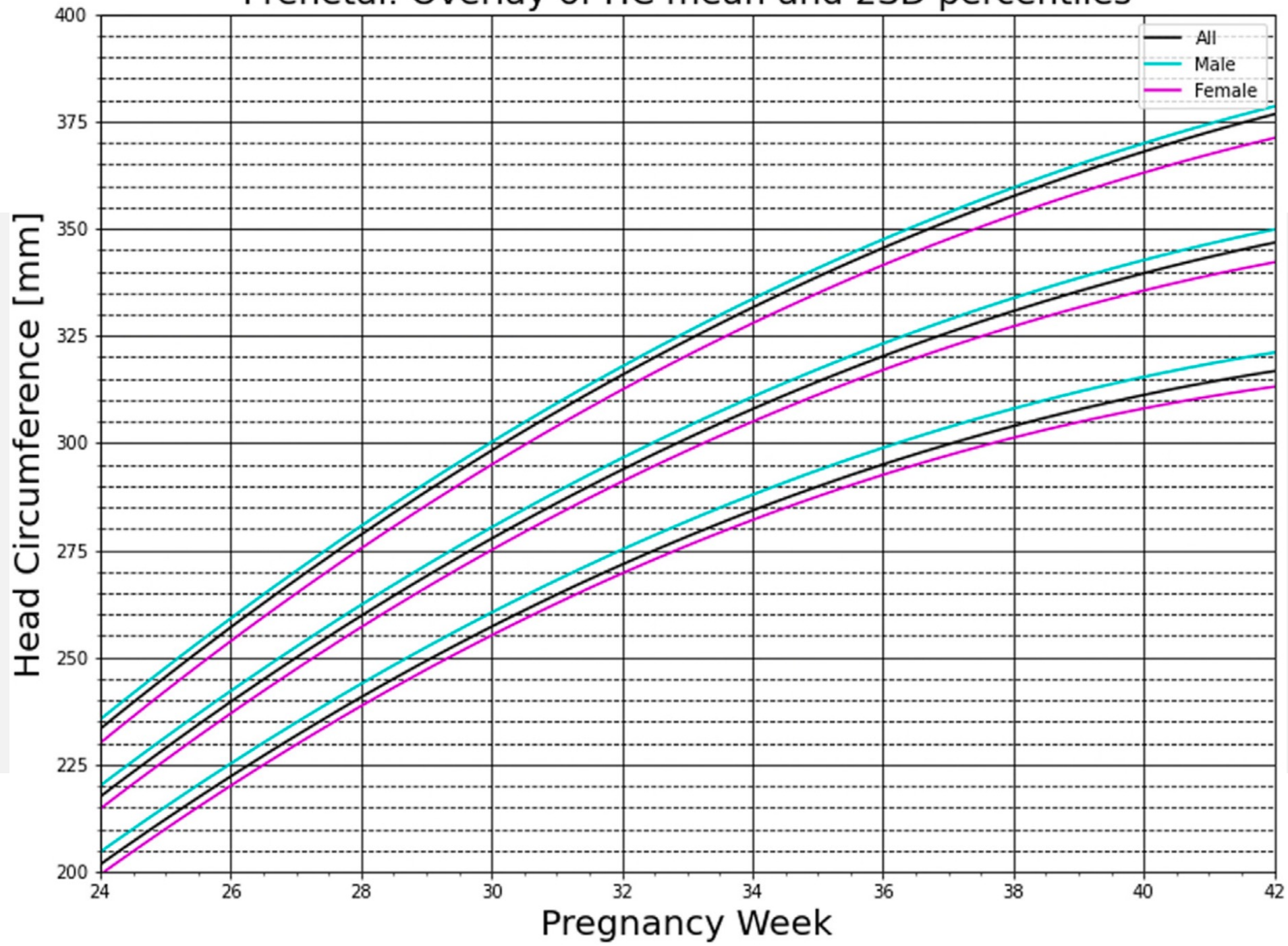
**Estudio retrospectivo (2012-2020):** Cohorte de 11.404 pacientes.  
Análisis de acuerdo a clasificación en curva clásica y curva por sexo.  
Seguimiento de pacientes que diferían en clasificación.

**Resultados:** Aplicar curva customizada resultó en:

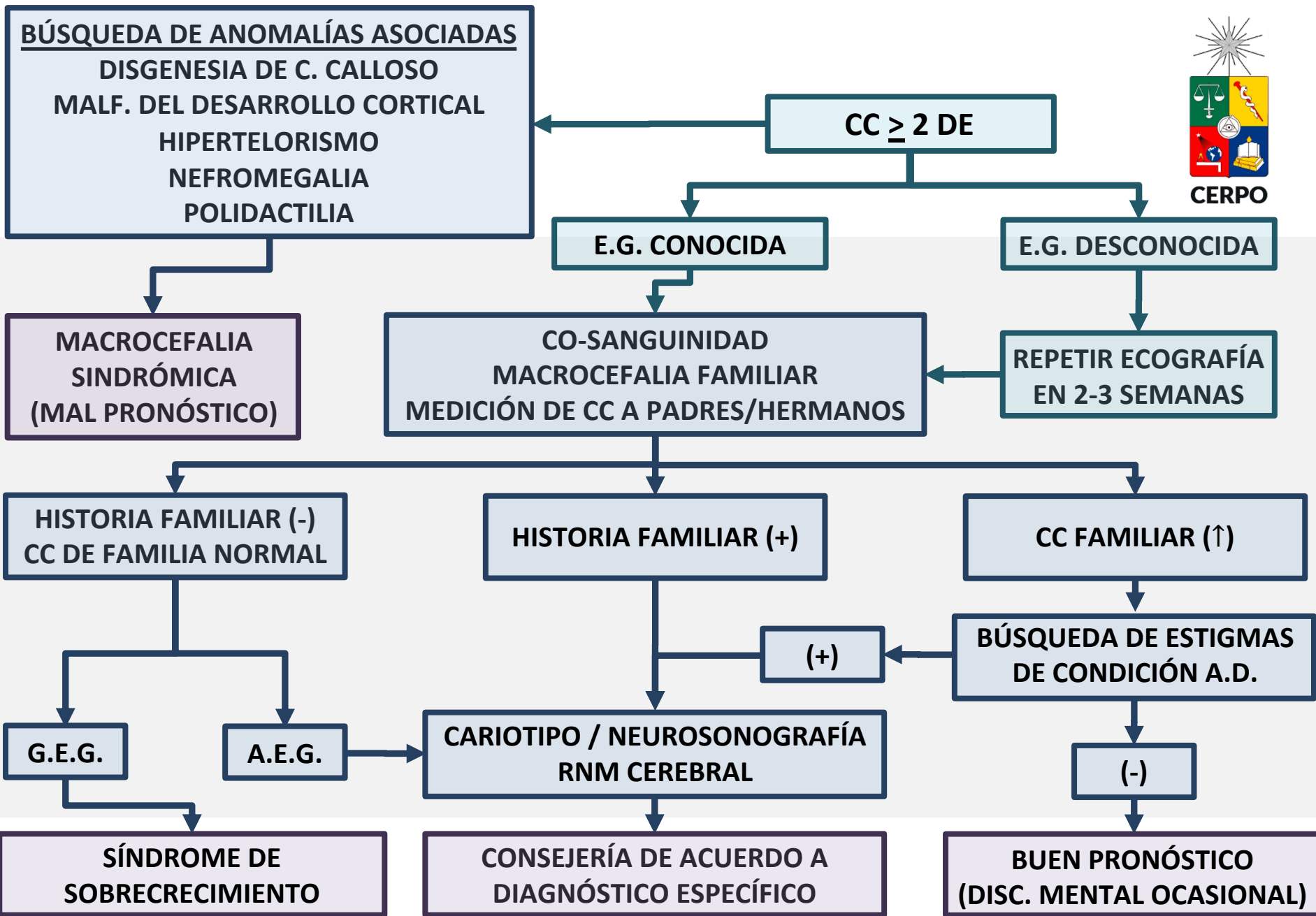
- Feto masculino: ↓ N° de fetos > 2 DE
- Feto femenino: ↓ N° de fetos < 2 DE
- Fetos "discordantes" en clasificación: Sin diferencias en pronóstico ni pruebas neurocognitivas.

Prenatal gender-customized head circumference nomograms result in reclassification of microcephaly and macrocephaly. Sukenik-Halevy-Rivka. AJOG Glob Rep. 2023 Jan 29;3(1):100171.

Prenatal: Overlay of HC mean and 2SD percentiles







# MACROCEFALIA

## CAUSAS GENÉTICAS



<b>FRECUENTES</b> ( $\geq 1/10.000$ )	Síndrome de X frágil	1/4.000 – 1/8.000
<b>INFRECUENTES</b> (1/10.000 A 1/200.000)	Síndrome de Sotos	1/10.000 – 1/40.000
	Síndrome de Gorlin	1/31.000
	Síndrome de hamartoma PTEN	1/200.000
<b>RARAS</b> ( $< 1/50.000$ )	Síndrome de cefalopolisindactilia	1-9/1.000.000
	Síndrome de M-CMTC	< 300 casos
	Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	< 250 casos
	Síndrome de Weaber	+ - 50 casos
	Síndrome acrocalloso	< 50 casos
	Bannayan-Ruvalcaba-Riley	Extremadamente raro
	Oppitz-Kaveggia	Extremadamente raro

# MACROCEFALIA

## SÍNDROME DE X FRÁGIL: GENÉTICA



### **Genética: Repeticiones inestables**

- Entre SNV y variación estructural
- Regiones con series de segmentos cortos que tienen repeticiones de un pequeño número de nucleótidos
- Generalmente benignas (pero susceptibles a errores en replicación y reparación)

### **Replicación: DNA polimerasa puede...**

- Aumentar: Expansión de los tripletes (mayoría de los casos)  
Riesgos: Benigno – Intermedio – Premutación – Mutación  
A mayor longitud  $\uparrow$  severidad de síntomas y/o  $\downarrow$  edad de presentación
- Disminuir: Disminución de los tripletes

### **ANTICIPACIÓN**

La enfermedad cada vez es más precoz

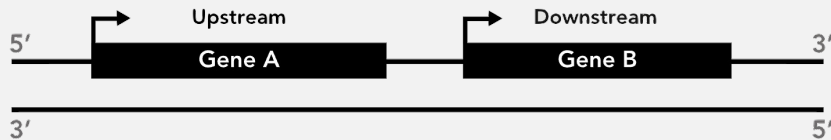
# MACROCEFALIA

## SÍNDROME DE X FRÁGIL



### Etiología

- Variante de pérdida de función del gen FMR1
- Localización: Xq27.3
- Causa: Repetición inestable del triplete CGG en la región 5' del gen (99%)



- Premutación: 50-200 repeticiones
- Mutación: > 200 repeticiones

### Características

- Causa más frecuente de discapacidad intelectual

### Fascie

- Estrabismo
- Hiperlaxitud
- Hipotonía
- Frente amplia
- Hipoplasia fronto-nasal
- Paladar arqueado
- Manos con exceso de piel
- Orejas grandes



Saul RA, Tarleton JC. FMR1-related disorders. GeneReviews. [www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=fragilex](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=fragilex)

**IMPORTANCIA: SCREENING**

# MACROCEFALIA

## SÍNDROME DE X FRÁGIL: SCREENING



### Portador

- Mujeres con antecedente familiar de síndrome de X frágil o discapacidad intelectual sugerente
- Insuficiencia ovárica prematura o FSH < 40 años (premutación)
- Consejería genética posterior

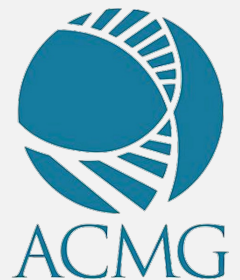


### Diagnóstico prenatal

- Madre/Padre portador de premutación o mutación

### Portador (agrega los siguientes criterios):

- Temblor de intención o ataxia de aparición tardía (especialmente con historia familiar de trastornos del movimiento)



American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 691: Carrier screening for genetic conditions. Obstet Gynecol 2017; 129:e41.

Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. Genet Med 2005; 7:584

# MACROCEFALIA

## SÍNDROME DE SOTOS

**Etiología:** Haploinsuficiencia del receptor NSD1

- NSD1: Metiltransferasa de histonas
- Efecto: Remodela cromatina
- Causa: Deleción / Mutación puntual

### Fascie

- Frente abombada
- Fisura palpebral
- Paladar arqueado
- Hipertelorismo
- Orejas grandes
- Mentón agudo

### Características

- Síndrome de sobrecrecimiento
- SNC: Ventriculomegalia  
Anormalidades del cuerpo caloso
- Cardiopatía: CIA
- Urológico: Riñón hipoplásico / Hidronefrosis
- Escoliosis

Byrne, Puchalski, Shaffer, Edwards, Jha, Hogan.  
Diagnostic Imaging Obstetrics, 4th Edition.



# MACROCEFALIA



Característica	Síndrome acrocalloso	Síndrome de cefalopolisindactilia
<b>Gen</b>	KIF7 (cromosoma 15)	GL13 (cromosoma 7)
<b>Ojos</b>	Hipertelorismo	Hipertelorismo
<b>Manos/Pies</b>	Polidactilia / Sindactilia	Polidactilia / Sindactilia
<b>SNC</b>	Macrocefalia Agenesia/Disgenesia de CC Quiste intracerebral	Macrocefalia

García-Rodríguez, Raquel, et al. Prenatal diagnosis of Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome. When to suspect it. Fetal Diagn Ther 2011;30:234–238



# 4

# HEMIMEGALENCEFALIA





# HEMIMEGALENCEFALIA

## GENERALIDADES



**Definición:** ↑ Volumen hamartomatoso de un hemisferio cerebral  
- Anormalidad de la proliferación y de la migración neuronal

### **Etiología:**

- Esporádica: Mayoría de los casos
- Genética: Síndromes neurocutáneos

**Pronóstico:** Depende de grado de anormalidad

- Epilepsia
- Retraso del DSM
- Hemiparesia contralateral

# HEMIMEGALENCEFALIA

## ECOGRAFÍA



Engrosamiento  
de bóveda  
craneana

### HEMIMEGALENCEFALIA

Ventriculomegalia

Anomalías  
venosas

Calcificaciones  
de sustancia  
blanca

Alteración  
de patrón de  
sulcación

Desplazamiento  
contralateral  
de FIH posterior

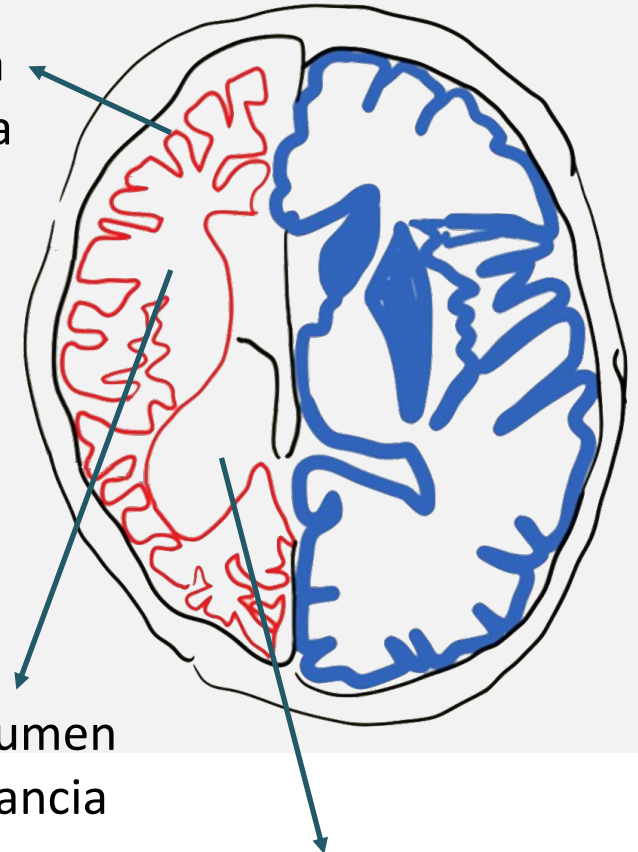


### ATROFIA HEMICEREBRAL

↓ Corteza  
(sustancia  
gris)

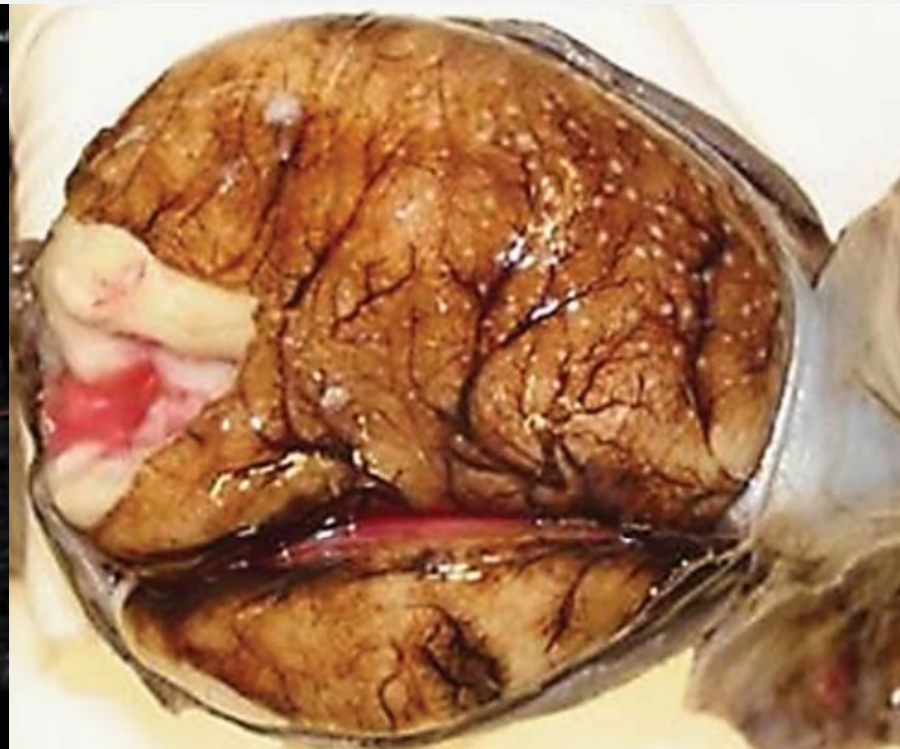
↓ Volumen  
sustancia  
blanca

Ventriculomegalia



# HEMIMEGALENCEFALIA

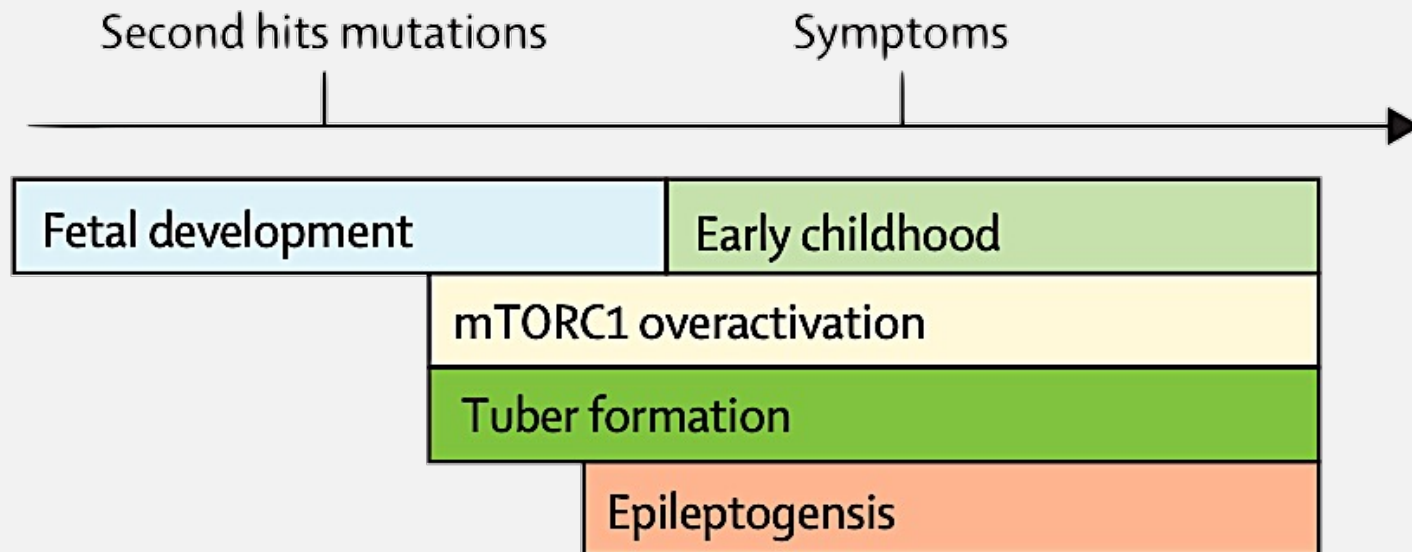
## ECOGRAFÍA



Hemimegalencephaly: prenatal diagnosis and outcome.  
Fetal Diagn Ther 2011;30(3):234-8.

# 5

# SÍNDROMES NEURO CUTÁNEOS: ESCLEROSIS TUBEROSA



# ESCLEROSIS TUBEROSA

## GENERALIDADES



**Definición:** Enfermedad neuroectodérmica multisistémica

- Proliferación anormal de neuronas y células de la glía en hamartomas o tumores
- Se asocia a anomalías de la migración y diferenciación neuronal

**Epidemiología:** 1-2/10.000 RN vivos

- Detección prenatal: < 50%
- Hallazgo más sugerente: Rabdomioma cardíaco

**Triada clásica:**

- Retraso en desarrollo intelectual
- Epilepsia
- Angiofibromas faciales

Timor-Tritsch, Monteagudo, Pilu, Malinger. Ultrasonography of the Prenatal Brain. Third Edition.

Byrne, Puchalski, Shaffer, Edwards, Jha, Hogan. Diagnostic Imaging Obstetrics, 4th Edition.

# ESCLEROSIS TUBEROSA

## GENÉTICA



**Enfermedad autosómica dominante:** Penetrancia y expresividad variable

- Mutación de novo: 80%

**Gen supresor de tumores:** Complejo hamartina-tuberina

- TSC1 (25%): Cromosoma 9q

- TSC2 (75%): Cromosoma 16p

**Proteínas:** Codifican proteínas que “suprimen tumores”

- Inhiben cascada mTOR

- Permiten desarrollo normal del cerebro

- Permiten retirada de cardiomiocitos del ciclo celular

Timor-Tritsch, Monteagudo, Pilu, Malinger. Ultrasonography of the Prenatal Brain. Third Edition.

Byrne, Puchalski, Shaffer, Edwards, Jha, Hogan. Diagnostic Imaging Obstetrics, 4th Edition.



# ESCLEROSIS TUBEROSA

## SNC

- Hamartoma subependimario: Nódulo ecogénico pequeño (irregularidad en pared ventricular)
- Túber: Nódulo parenquimatoso ecogénico de mayor tamaño (áreas de corteza que perdieron su estructura laminar normal)
- Astrocitoma de células gigantes subependimario (SEGA): Lesión de mayor tamaño cerca del agujero de Monro (raro en periodo prenatal)

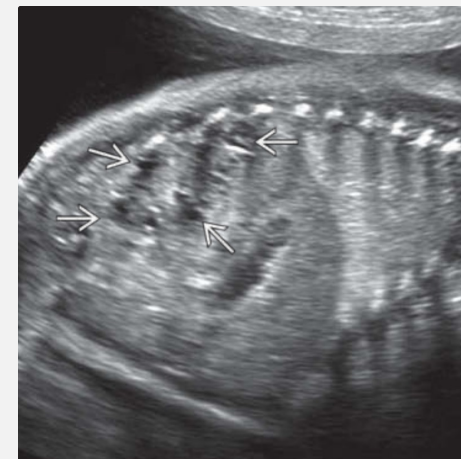
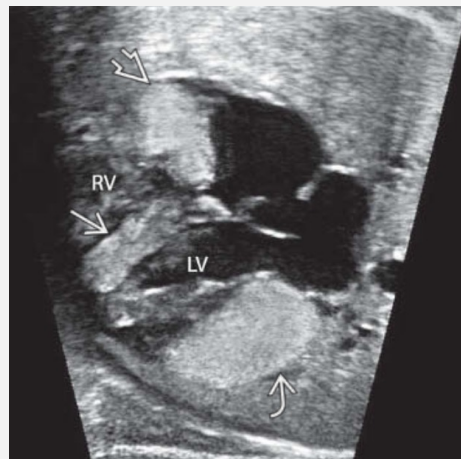
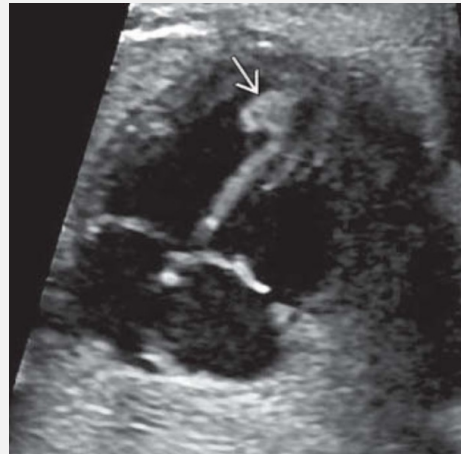
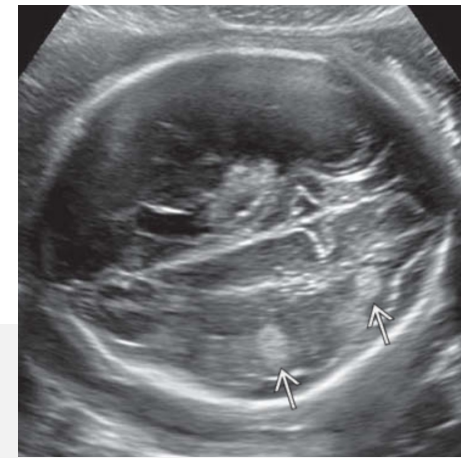
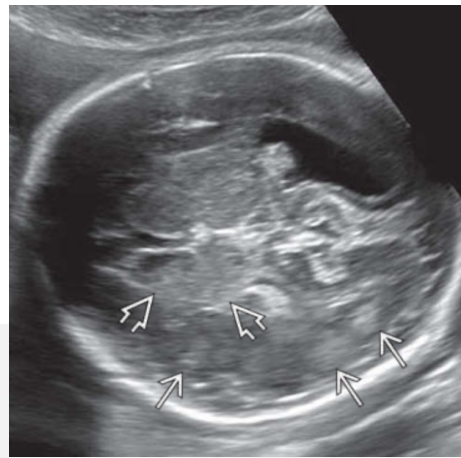
## Cardíaco: Rabdomioma

- Lesión hiperecogénica, bien definida, única o múltiple, que puede aparentar un engrosamiento focal si es pequeño

## Renal:

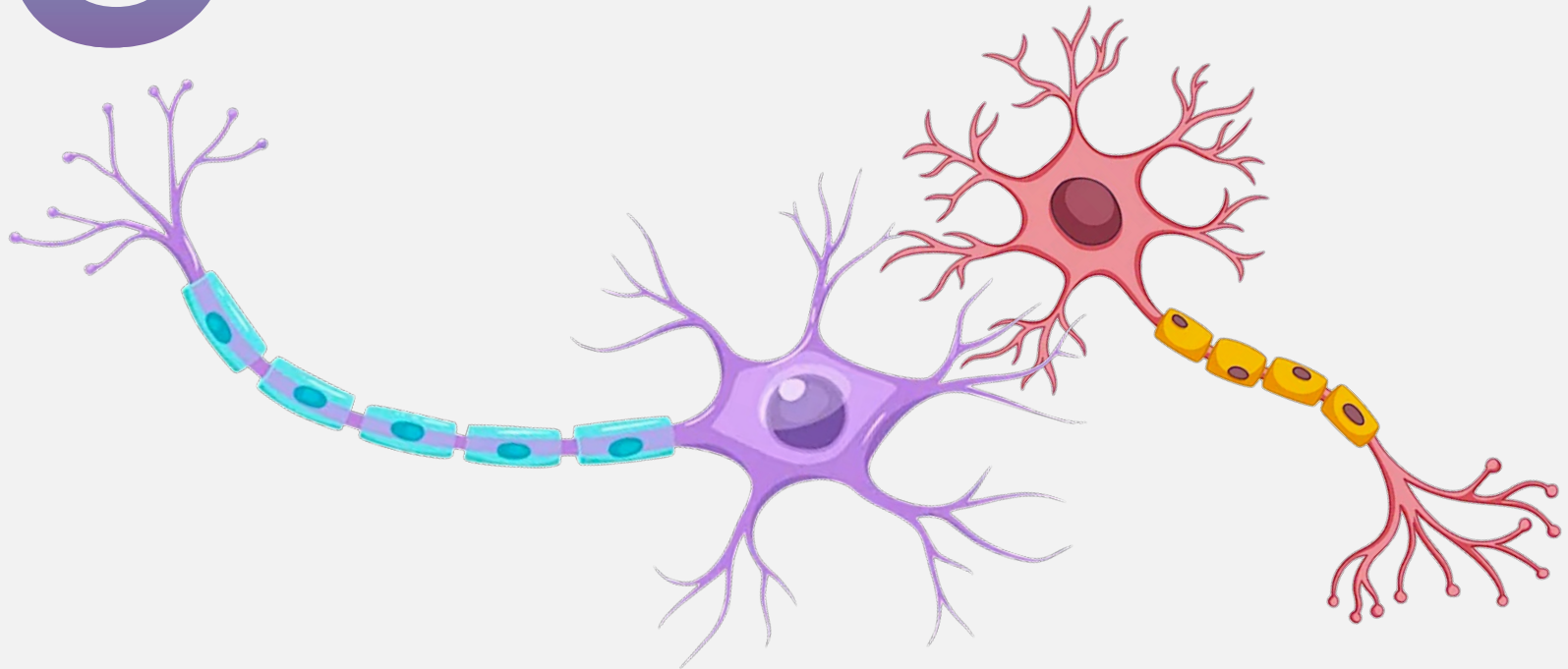
- Quiste renal: 50%
- Angiomiolipoma: Muy raro en prenatal

Byrne, Puchalski, Shaffer, Edwards, Jha, Hogan.  
Diagnostic Imaging Obstetrics, 4th Edition.





# 6 CONCLUSIONES



# CONCLUSIONES



## **Microcefalia:**

- Se origina en defectos del ciclo celular, centrosoma y respuesta al daño del DNA
- Rendimiento de las curvas de crecimiento es bajo
- A menor CC mayor es el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo
- Los hallazgos ultrasonográficos prenatales no son específicos

## **Macrocefalia:**

- Se origina en defectos de la señalización de crecimiento y proliferación neuronal, así como en regulación epigenética
- Etiología más frecuente es el síndrome de X frágil

## **Hemimegalencefalia:**

- Entidad muy poco frecuente
- Búsqueda activa de síndromes neurocutáneos

# CONCLUSIONES



Síndrome	Herencia	Genética	Clínica
Delección 1p36	Mutación de novo	Delección terminal (50%), intermedia (30%), reordenamientos complejos (12%), translocación no balanceada (7%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiopatía (50-75%)</li> <li>- Hipoacusia</li> <li>- Microcefalia / Braquidactilia</li> <li>- Genitourinarios: 25%</li> </ul>
Síndrome de Aicardi	Desconocido	Obs. anomalías de metilación en cromosoma X	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Espasmos infantiles</li> <li>- Agenesia de cuerpo caloso</li> <li>- Lagunas corio-retinales (patognomónico)</li> </ul>
Síndrome de Williams-Beuren	Mutación de novo (AD)	Microdelección en cromosoma 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCF</li> <li>- Cardiopatía (80%):</li> <li>- Gastrointestinal: Atresia duodenal</li> <li>- Genitourinarios: Displasia renal multiquística</li> </ul>
Síndrome de Cornelia de Lange	Mutación de novo (99%)	Variante patogénica en cohesina (1/5) Genes: NIPBL / SMC1A / SMC3 / HDAC8 / RAD21	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Huesos largos cortos / Reducción EE</li> <li>- Cardiopatía (25%)</li> <li>- Gastrointestinal: Malrotación / Duplicación</li> <li>- Hipertricosis</li> </ul>
Síndrome de X frágil	Ligado al X	Repetición inestable del triplete CGG en la región 5' del gen FMR1 (99%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Discapacidad intelectual</li> <li>- Estrabismo - Hipoplasia fronto-nasal</li> </ul>
Síndrome de Sotos	Autosómico dominante	Haploinsuficiencia del receptor NSD1 (gen en cromosoma 5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de sobrecrecimiento</li> <li>- SNC: Ventriculomegalia / Disgenesia CC</li> <li>- Cardiopatía (CIA) / Escoliosis</li> <li>- Urológico: Riñón hipoplásico / Hidronefrosis</li> </ul>
Esclerosis tuberosa	Autosómico dominante	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gen TSC1 (25%): Cromosoma 9q</li> <li>- Gen TSC2 (75%): Cromosoma 16p</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SNC: Hamartoma / Túber / Astrocitoma</li> <li>- Rabdomioma cardíaco</li> </ul>