

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



DESORDENES DE PROLIFERACIÓN O APOPTOSIS NEURONAL

Dr. Osvaldo Flores Belkerbach

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Abril 2023

Generalidades



Posterior a los procesos de neurulación primaria y de inducción ventral, continúan 3 fases del desarrollo cortical que se superponen: proliferación, migración y organización que están comandadas por múltiples genes.

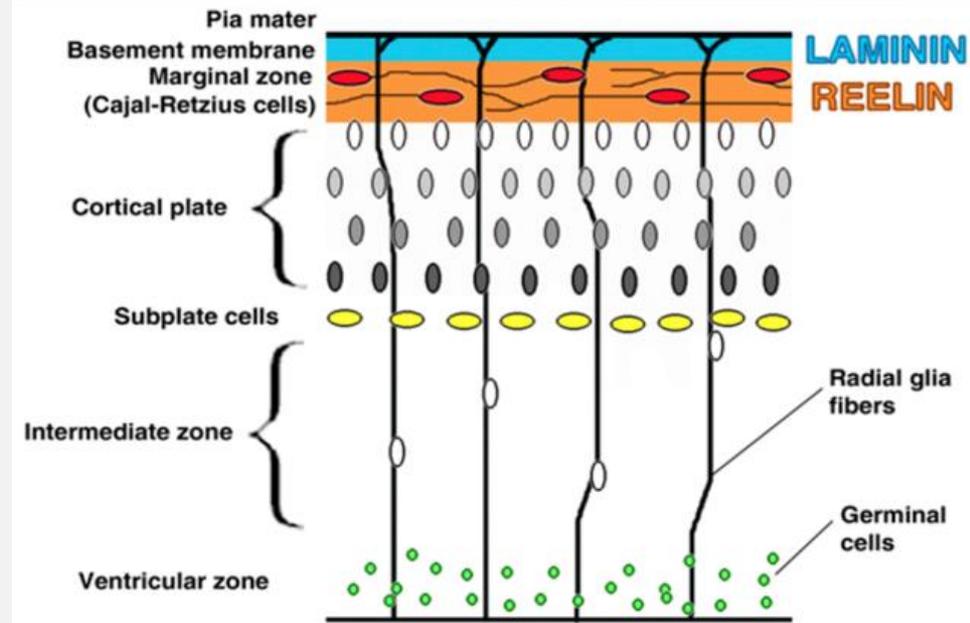
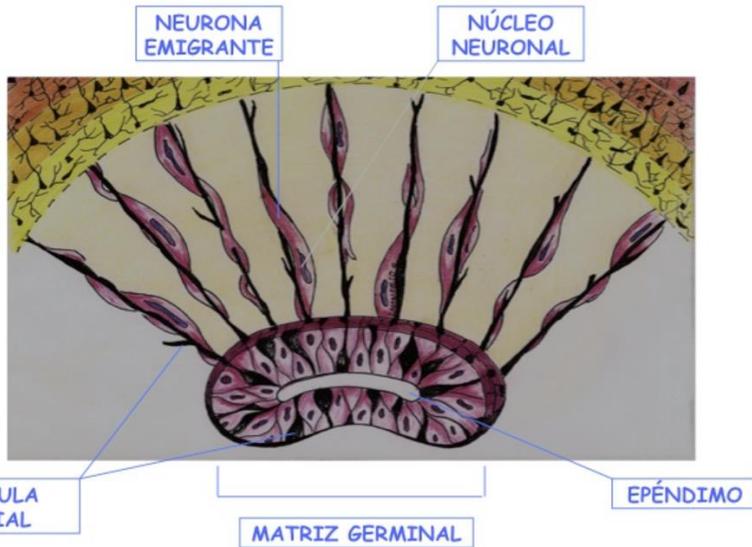
Las células madre de la zona periventricular proliferan y migran hacia la corteza en un patrón radiado y tangencial. Las células gliales sirven de andamiaje para la posterior migración neuronal.

Los genes reguladores también actúan en otras partes del desarrollo fetal, por lo que no es infrecuente encontrar malformaciones asociadas.

El adecuado desarrollo cerebral, requiere un control génico riguroso, sin toxas teratogénicas ni ambientales.

Desarrollo cortical

PROLIFERACIÓN Y MIGRACIÓN NEURONAL



Microcefalia



Microcefalia: cabeza pequeña. Traduce en muchos casos un cerebro pequeño (micrencefalia).

En vida postnatal se define como un perímetro cefálico < 2 DS.

El cuanto al diagnóstico prenatal suele haber consenso en definir microcefalia con CC < 3 DS con lo cual confiere una alta sensibilidad sin falsos negativos.

Microcefalia



DE GRUYTER

J. Perinat. Med. 2016; aop

Shari E. Gelber*, Amos Grünebaum and Frank A. Chervenak

Prenatal screening for microcephaly: an update after three decades

DOI 10.1515/jpm-2016-0220

Received June 30, 2016. Accepted August 17, 2016.

La CC < 3DS para la EG como definición de microcefalia prenatal se ha mantenido por casi 40 años gracias a los estudios de Chervenack et al, reafirmados en 2016 y recomendados por la SMFM.

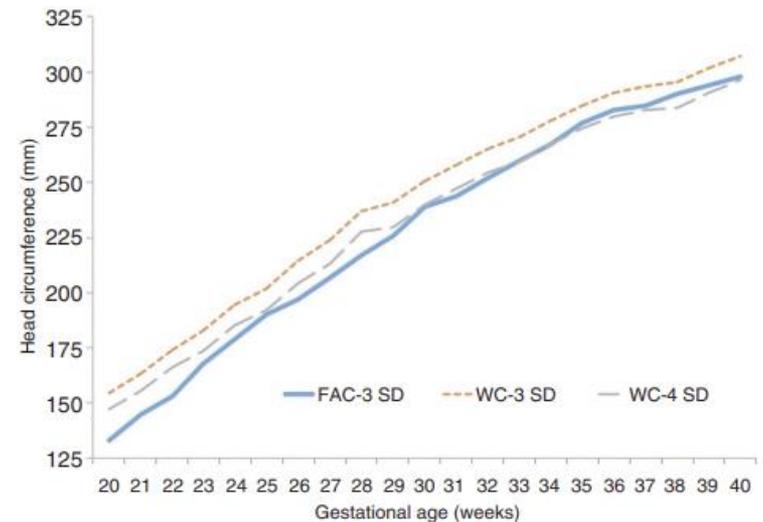


Figure 1: Cutoffs for microcephaly based on different criteria: the original data (FAC -3 SD); the modern data -3 SD and the modern data -4 SD. Note that at most gestational ages the original data is closest to the current cutoff -4 SD.

TABLE
Means and SD of head circumference as function of gestational age

Gestational age, wk	Mean, mm	Head circumference, mm: SD below mean				
		-1	-2	-3	-4	-5
20	175	160	145	131	116	101
21	187	172	157	143	128	113
22	198	184	169	154	140	125
23	210	195	180	166	151	136
24	221	206	191	177	162	147
25	232	217	202	188	173	158
26	242	227	213	198	183	169
27	252	238	223	208	194	179
28	262	247	233	218	203	189
29	271	257	242	227	213	198
30	281	266	251	236	222	207
31	289	274	260	245	230	216
32	297	283	268	253	239	224
33	305	290	276	261	246	232
34	312	297	283	268	253	239
35	319	304	289	275	260	245
36	325	310	295	281	266	251
37	330	316	301	286	272	257
38	335	320	306	291	276	262
39	339	325	310	295	281	266
40	343	328	314	299	284	270
41	346	331	316	302	287	272
42	348	333	319	304	289	275

Adapted from: Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:512-7.

SMFM. *Ultrasound screening for fetal microcephaly following Zika virus exposure. Am J Obstet Gynecol* 2016.

Microcefalia. Incidencia y patogenia



La incidencia reportada es variable, dependiendo de la región descrita y de los criterios para definir microcefalia utilizados.

En USA, se reportó una tasa de $5,9 \times 10000$ RNV.

En Europa una tasa de 7×10000 RNV.

Sin datos nacionales a la fecha.

En cuanto a la patogenia, las neuronas y las células gliales surgen de las células de la capa endotelial de los ventrículos laterales. Estas células se dividen simétricamente hasta que la zona periventricular se hace altamente celular. Una disminución en esta división celular por diversas causas daría como resultado la microcefalia, con cerebros aparentemente normales, pero de menor peso.

Microcefalia. Etiología



Box 1: Causes of microcephaly (adapted from Pihu et al¹²)

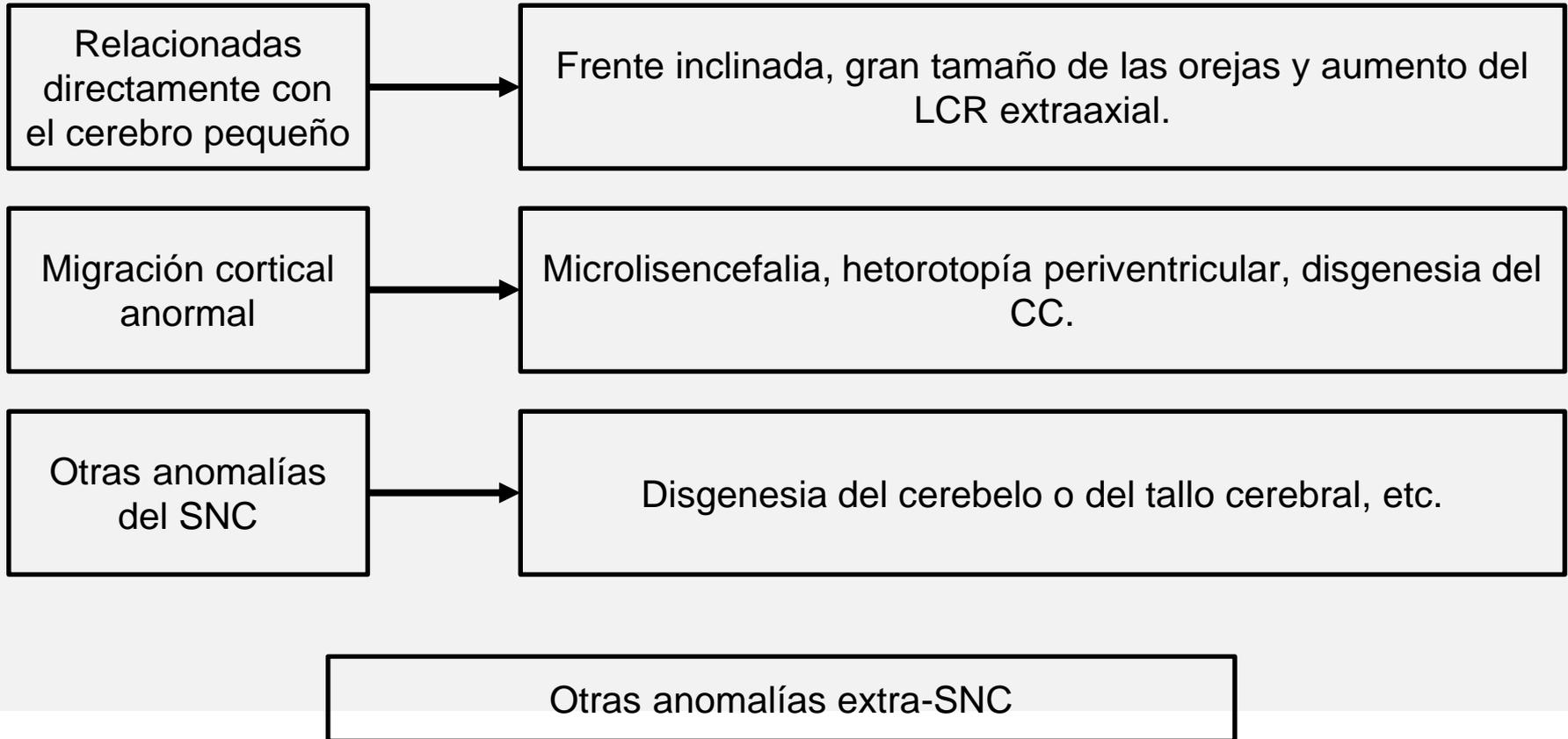
Microcephaly with associated malformations

- Chromosomal or genetic
 - Chromosomal—Trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21
 - Single gene defects—Meckel-Gruber syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Bloom syndrome, Nijmegen breakage syndrome, De Lange syndrome
- Environmental
 - Intrauterine growth restriction
 - Prenatal infections—Toxoplasmosis, cytomegalovirus, Zika virus, HIV
 - Prenatal exposure to drugs—Fetal alcohol syndrome, fetal hydantoin syndrome
 - Inborn errors of metabolism—Maternal phenylketonuria syndrome
- Unknown aetiology

Microcephaly without associated malformations

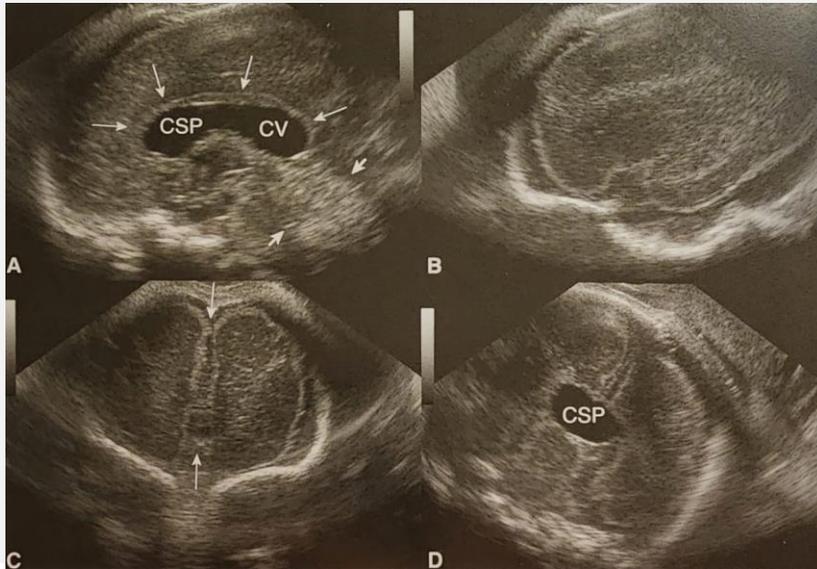
- Genetic—Autosomal recessive primary microcephaly, Paine syndrome, Alpers disease
- Environmental—Maternal malnutrition, hypoxia
- Unknown aetiology

Microcefalia. Anomalías asociadas



Microcefalia. Diagnóstico ecográfico

PC < 3DS para la edad gestacional. Espacio extraaxial aumentado a expensas de cerebro pequeño. Ventrículos laterales con forma rudimentaria.



Microcefalia-Lisencefalia-Disgenesia CC



Aumento del espacio extraaxial

Microcefalia. Diagnóstico ecográfico

PC < 3DS para la edad gestacional. Espacio extraaxial aumentado a expensas de cerebro pequeño. Ventriculos laterales con forma rudimentaria.

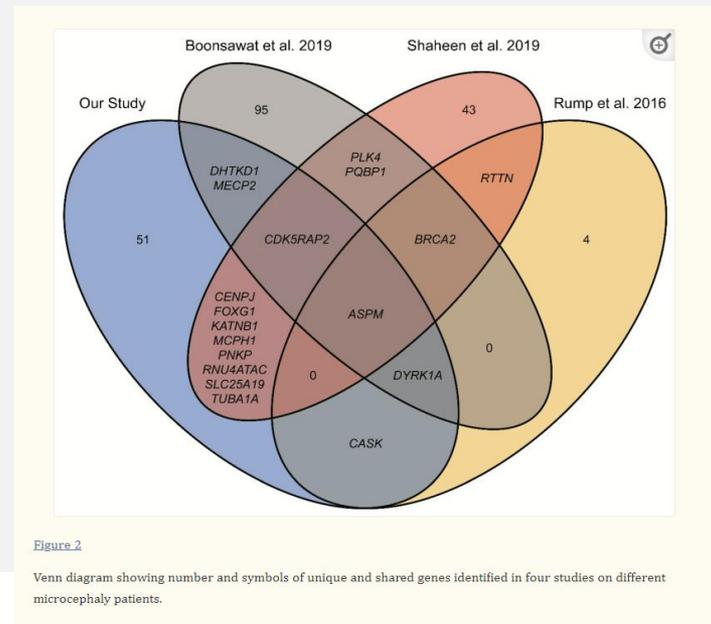


Cabeza pequeña,
parénquima cerebral atrófico
y ecogénico,
ventriculomegalia y espacio
subaracnoideo aumentado

Microcefalia. Genética

Más de 25 genes descritos para microcefalia congénita recesiva aislada. Asociado a otros genes, cientos de genes descritos.

Gene name	Description	Cell process	Disease ID	Inheritance	Mode of inactivation	Other clinical features	Other associated conditions	Orthologs
CENTRIOLE BIOGENESIS								
<i>CENPJ</i>	Centromere protein J	Centriole biogenesis PCM tethering	MCPH6	AR	Non-sense, frameshift, missense (non-conservative), splicing (3-7)	Facial dysmorphism, developmental delay, joint stiffness, seizures, intellectual disability, cortical malformations, motor problems (3-5)	Seckel syndrome (9)	<i>sas-4</i> (<i>C. elegans</i>), <i>Dsas-4</i> (<i>Drosophila</i>), <i>cenpj</i> (mouse, zebrafish)
<i>STIL</i>	SCL/TAL-interrupting locus	Centriole biogenesis	MCPH7	AR	Non-sense, frameshift, missense (non-conservative), splicing (4, 9-11)	Short stature, seizures, intellectual disability, cortical malformations, visual impairment, motor problems, pre-mature death (3, 4, 11, 12)		<i>sas-5</i> (<i>C. elegans</i>), <i>ana2</i> (<i>Drosophila</i>), <i>stil</i> (mouse, zebrafish)
<i>CEP135</i>	Centrosomal protein 135	Centriole biogenesis	MCPH8	AR	Non-sense, frameshift, splicing (4, 13, 14)	Facial dysmorphism, intellectual disability, cortical malformations, short stature, motor problems, hearing loss (4, 13, 14)		<i>cep135</i> (<i>Drosophila</i> , mouse, zebrafish), <i>blt10</i> (<i>Chlamydomonas</i>)
<i>CEP152</i>	Centrosomal protein 152	Centriole biogenesis	MCPH9	AR	Missense (non-conservative), non-sense, frameshift, splicing (4, 6, 15, 16)	Cortical malformations, facial dysmorphism, intellectual disability, motor problems (4, 11, 16)	Seckel syndrome (15)	<i>asterless</i> (<i>Drosophila</i>), <i>cep152</i> (mouse, zebrafish)
<i>SASS6</i>	Spindle assembly abnormal 6	Centriole biogenesis	MCPH14	AR	Missense (non-conservative) (17)	Intellectual disability, cortical malformations (17)		<i>sas-6</i> (<i>C. elegans</i> , <i>Drosophila</i>), <i>blt12p</i> (<i>Chlamydomonas</i>), <i>sass6</i> (mouse, zebrafish)
MICROTUBULE DYNAMICS								
<i>WDR62</i>	WD repeat domain 62	Centriole biogenesis PCM scaffold Microtubule nucleation Spindle orientation	MCPH2	AR	Non-sense, frameshift, missense (non-conservative), splicing (4, 6, 18-23)	Intellectual disability, seizures, motor problems, facial dysmorphism, cortical malformations, developmental delay (3, 18, 19, 22, 23)	Polymicrogyria (18, 22)	<i>H24G06.1</i> (<i>C. elegans</i>), <i>wdr62</i> (<i>Drosophila</i> , mouse, zebrafish)
<i>CDK5RAP2</i>	CDK5 regulatory subunit-associated protein 2	PCM scaffold Microtubule nucleation Centriolar engagement Cytokinesis Spindle orientation	MCPH3	AR	Non-sense, frameshift, missense (non-conservative) (7, 24-29)	Hearing loss, leukemia, intellectual disability, short stature, pigmentation abnormalities, facial dysmorphism, cortical malformations (4, 24-31)	Seckel syndrome (24)	<i>spd-5</i> (<i>C. elegans</i>), <i>cnn</i> (<i>Drosophila</i>), <i>cdk5rap2</i> (mouse, zebrafish)
<i>KNL1</i>	Kinetochores scaffold 1	Kinetochores attachment Mitotic checkpoint complex regulator	MCPH4	AR	Splicing, frameshift, missense (non-conservative) (32, 33)	Intellectual disability, cortical malformations, facial dysmorphism, short stature (32, 34, 35)		<i>kni-1</i> (<i>C. elegans</i>), <i>knf1</i> (mouse, zebrafish)



Microcefalia. Genética

En casos de microcefalia severa (-4 DS) o cuando se asocia a otros hallazgos neurosonográficos o extraSNC, se sugiere estudio secuencial con cariotipo molecular, CNVs por CMA o ES/WES/GS

Genes

Official Gene Symbol	OMIM ID
<i>ASPM</i>	605481
<i>CDK5RAP2</i>	608201
<i>CENPJ</i>	609279
<i>CEP135</i>	611423
<i>CEP152</i>	613529
<i>CIT</i>	605629
<i>KNL1</i>	609173
<i>MCPH1</i>	607117
<i>STIL</i>	181590
<i>WDR62</i>	613583

Diseases

Name	Inheritance	OMIM ID
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 1	AR	251200
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 17	AR	617090
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 2	AR	604317
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 3	AR	604804
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 4	AR	604321
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 5	AR	608716
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 6	AR	608393
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 7	AR	612703
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 8	AR	614673
Primary Autosomal Recessive Microcephaly 9	AR	614852

Ejemplo de test comercial para estudio genético de microcefalia prenatal con secuenciación de exoma.

Microcefalia. Pronóstico



El pronóstico depende de la causa de la microcefalia, que tan severa es, y si está asociado o no a otras malformaciones.

CC entre -2 y -3 DS aislado tendrían neurodesarrollo normal.

CC < -3 DS tendrían una alteración en el neurodesarrollo de hasta un 62%.

Table 4 Neuropsychological test performance in children with *in-utero* microcephaly sub-divided according to presence of intrauterine growth restriction (IUGR) and whether microcephaly was familial

Score	IUGR			Familial microcephaly		
	IUGR (n = 9)	Non-IUGR (n = 11)	P	Familial (n = 5)	Non-familial (n = 15)	P
Cognition score	0.3 ± 0.8	0.5 ± 1.3	NS	0.9 ± 0.5	0.2 ± 1.2	NS
Language score	0.3 ± 0.5	0.5 ± 1.0	NS	0.5 ± 0.4	0.4 ± 0.9	NS
Motor score*	-0.2 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.05	0.0 ± 0.7	0.1 ± 0.6	NS

Data are presented as mean ± SD. *Motor scale is presented as the Z-score of the average performance in both hands. NS, not significant.

Microcefalia. Manejo obstétrico



Se sugiere evaluación anatómica completa detallada buscando otras malformaciones.

En casos de microcefalia aislada severa, se sugiere complementar con RNM.

En países en que la legislación permite la interrupción del embarazo, se ofrece frente a casos de microcefalia severa, o asociada a síndromes genéticos conocidos, dado los malos resultados del neurodesarrollo.

Se sugiere además una historia familiar detallada para evaluar probable causa familiar, con derivación a genetista.



Macrocefalia



El término hace referencia a una cabeza grande. Excluyendo ventriculomegalia, ensanchamiento de espacios subaracnoideos, tumores, etc., se puede denominar *megalencefalia*.

A nivel prenatal no existen normogramas o definiciones claras sobre cuando definir macrocefalia.

En vida postnatal se define como una CC > 2 DS o por encima del p98 cuando se han excluido causas secundarias (hidrocefalia, hematomas, tumores, etc.)

La incidencia se ha reportado escasamente cuando es patológica.
En población pediátrica, esta condición alcanza hasta un 5%.



Macrocefalia. Patogenia y etiología

La megalencefalia pura, se debe a una proliferación celular más rápida, o a un tiempo proliferativo más prolongado, o a una velocidad reducida de apoptosis. La forma de estas células, son normales.

La macrocefalia ocurre principalmente por desordenes monogénicos que afectan la vía de PI3K-AKT-MTOR la cual regula al ciclo celular relacionado con la quiescencia celular, proliferación, cáncer y longevidad. En la actualidad, se han descrito múltiples genes y CNVs asociados a esta condición.

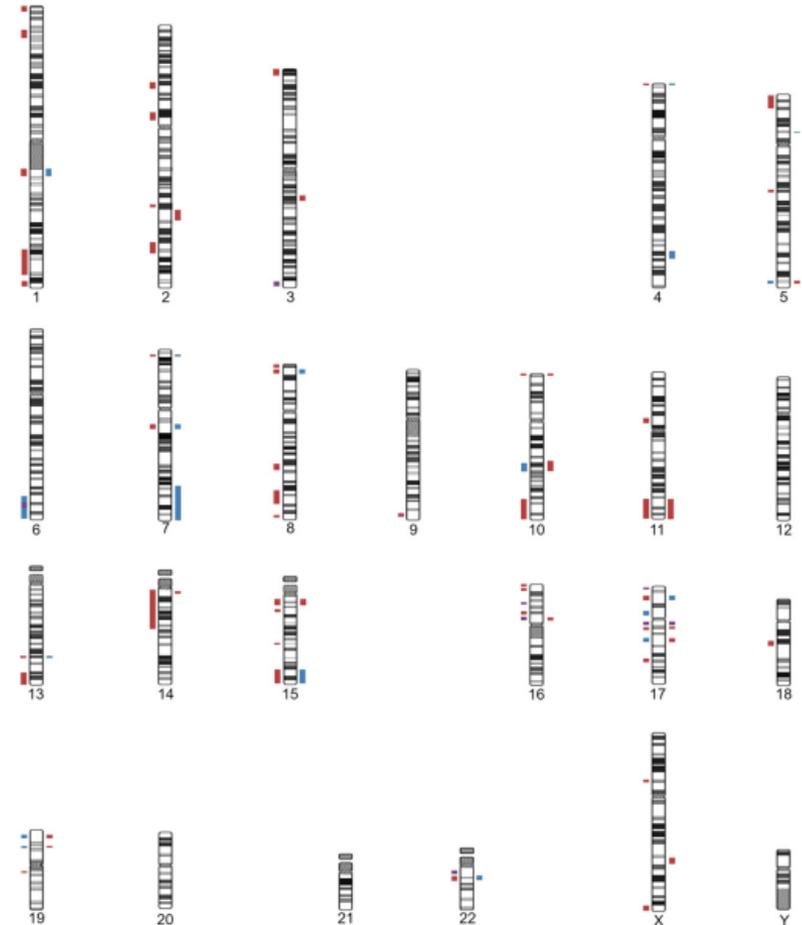
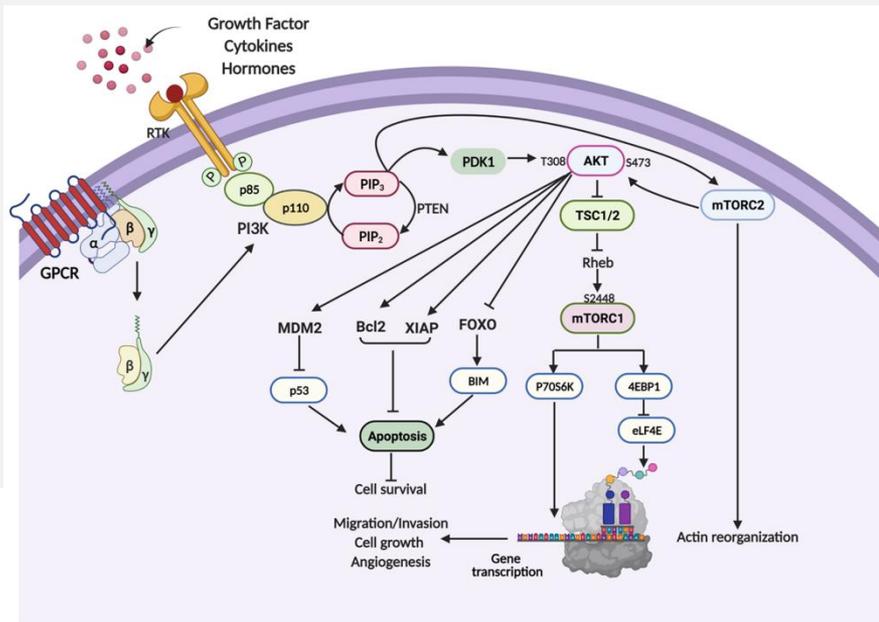


Figure 2. Map of the loci with CNV syndromes-deletions in red, duplications in blue, or purple-associated with microcephaly-represented on the left side of the chromosomes-or macrocephaly-represented on the right side of the chromosomes.

TABLE 1 | Genetic investigations in macrocephaly-related disorders.

Macrocephaly subgroups	Investigations
Macrocephaly related to CSF expansion	
Benign enlargement of subarachnoid spaces	None
Hydrocephalus due to acquired cause	To settle according to the underlying diagnosis
Hydrocephalus due to genetic etiology	Target gene sequencing or hydrocephalus panel
Hydrocephalus due vein of galen aneurysmal malformation	RASA1 and EPHB4 gene testing (+/- MLPA)
Macrocephaly with: +/- white matter anomalies, +/- developmental regression, +/- organomegaly, +/- coarse face	
Organic acid disorders (GA1, D2HA, L2HA)	Urine organic acid, plasma and urine amino acids, acylcarnitine profile; Target gene testing/Gene panel testing
Lysosomal storage disorder (MPS)	Lysosomal enzyme testing on leukocyte/gene panel Target gene testing/gene panel
Leukoencephalopathies (AD, CD, MLC, CACH/VWMD)	Target gene testing or leukodystrophy panel
Fragile X syndrome	FMR1 gene testing
Macrocephaly and skeletal anomalies	
(Acquired) rickets	Vitamin D3 dosage
Beta-thalassemia	Hemoglobin electrophoresis, HBB gene testing
Skeletal dysplasias	Target genetic testing (e.g., Achondroplasia) or skeletal gene panel/ES
Neurocutaneous syndromes	
Neurofibromatosis 1	NF1/SPRED1 gene testing
Tuberous sclerosis complex	TSC1, TSC2 gene testing
Gorlin syndrome	PTCH1, SUFU gene testing
Macrocephaly and segmental overgrowth syndromes	
(Segmental) overgrowth with skin/vascular anomalies	
MCAP	PIK3CA gene testing on affected specimen* (somatic mutations 90%)
MPPH	AKT3 gene testing on blood (germline mutations in a small subset of children)
Proteus syndrome	AKT1 mutation (c.49G>A,p.Glu17Lys) testing on affected specimen* (100% somatic mutation)
CLOVES syndrome	PIK3CA gene testing on affected specimen* (100% somatic mutations)
KTS	PIK3CA gene testing on affected specimen* (100% somatic mutations)
Generalized overgrowth syndromes without skin/vascular anomalies	
Beckwith-Wiedemann syndrome	Methylation analysis (loss of maternal methylation at IC2 (50%, IC1 (5), loss of maternal methylation at IC2, and gain of methylation at CI1 (paternal UDP) (20%) Heterozygous maternal CDKN1C pathogenic variants Microdeletion, microduplication, paternal UDP (9%) Cytogenetic duplication, inversion or translocation of 11p15.5 (<1%) Target gene testing or gene panel sequencing/ES
Other overgrowth syndromes (Weaver syndrome, Sotos syndromes, etc.)	
Macrocephaly and clinical features of PTEN-/PI3K-AKTmTOR related disorders	
PTEN hamartoma tumor syndrome (CS, BRRS)	PTEN gene testing, +/- MLPA on blood (germline mutations)
+/- syndromic MEG	MTOR (+), AKT3, (PIK3CA) gene testing on blood (germline mutations)
HMEG	MTOR, AKT3, PIK3CA gene testing on blood (somatic mutations)
MCAP	PIK3CA gene testing on blood (10% germline mutations)
MPPH	PIK3R2(+), CCND2(+), AKT3 gene testing on blood (germline mutations)
	MTOR and AKT3 gene testing on affected specimen* (occasionally somatic mutations)
MPPM	MTOR mutations (p.Cys1483Tyr/Phe, p.Thr1977Ile) gene testing on affected specimen*
Macrocephaly + DD/ID, +/- dysmorphism and congenital anomalies (-> 100 monogenic disorders in OMIM database)	Chromosomal microarray Macrocephaly panel/ES



Más de 100 desórdenes monogénicos descritos.

Muchos se manifiestan en vida postnatal

Macrocefalia. Anomalías asociadas



Cuando se encuentra aislada en contexto de historia familiar positiva, lo más frecuente es la macrocefalia familiar benigna, sin alteraciones en el neurodesarrollo.
Se deben buscar dirigidamente otras malformaciones, en búsqueda de cuadros sindrómicos, como las displasias esqueléticas o síndromes de sobrecrecimiento.

Relacionadas directamente con el cerebro grande

Prominencia frontal y cantidad de líquido extraaxial aumentada.

Malformación del desarrollo cortical

Paquigiria, polimicrogiria, heterotopía periventricular, disgenesia del CC.

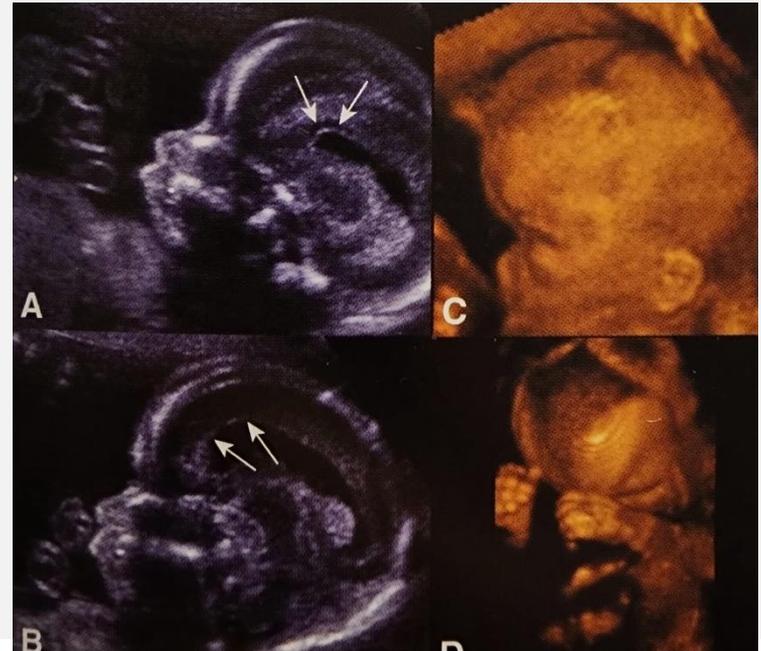
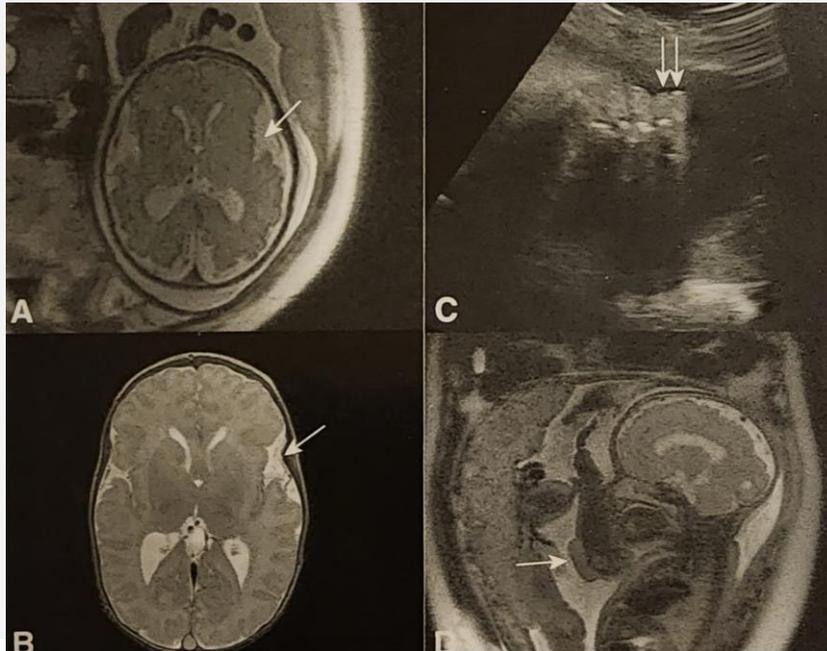
Otras anomalías del SNC

Ventriculomegalia, disgenesia cerebelosa o del tallo cerebral.

Otras anomalías extra-SNC: polidactilia, vasculares

Macrocefalia. Diagnóstico ecográfico

CC > 2 DS. Evaluación detallada del resto de la anatomía en búsqueda de cuadros sindrómicos.



Macrocefalia. Diagnóstico ecográfico

CC > 2 DS. Evaluación detallada del resto de la anatomía en búsqueda de cuadros sindrómicos.



Macrocefalia. Pronóstico



Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36: 147–153
 Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/uog.7585

Developmental outcome of isolated fetal macrocephaly

Y. BIRAN-GOL*, G. MALINGER††, H. COHEN‡, M. DAVIDOVITCH§, D. LEV††‡, T. LERMAN-SAGIE††** and A. SCHWEIGER*††



Cuando es aislada, se ha descrito un neurodesarrollo normal.

Table 3 Neuropsychological tests and questionnaire scores in children suspected prenatally to be macrocephalic subdivided according to presence of macrocephaly at time of assessment

Parameter	Macrocephaly subgroup (n = 6)	Normocephaly subgroup (n = 11)	P	Normal range
Cognitive functioning	0.77 ± 0.50	0.54 ± 0.85	NS	-1 < Z < 1
Fine motor functioning	0.23 ± 0.29	0.25 ± 0.53	NS	-1 < Z < 1
Receptive language functioning	0.17 ± 0.72	0.63 ± 0.74	NS	-1 < Z < 1
BRIEF				50 ± 10
Inhibition	47.17 ± 7.65	49.09 ± 15.52	NS	
Shift	50.33 ± 3.77	53.0 ± 10.69	NS	
Emotional control	47.33 ± 11.27	51.18 ± 11.3	NS	
Working memory	51.0 ± 14.08	51.27 ± 15.16	NS	
Plan/organized	46.67 ± 9.71	46.18 ± 9.86	NS	
General	48.0 ± 9.63	51.45 ± 14.78	NS	
CBCL* [‡]				50 ± 10
Anxious/depressed	50.8 ± 0.83	52.0 ± 2.45	NS	
Somatic complaints	55.2 ± 4.76	53.6 ± 6.50	NS	
Withdrawn	56.4 ± 6.30	54.2 ± 6.01	NS	
Attention problems	50.8 ± 1.30	50.8 ± 1.30	NS	
Aggressive problems	53.0 ± 2.82	52.0 ± 3.93	NS	

Data are presented as mean ± SD. *Macrocephalic at test, n = 5; normocephalic at test, n = 5. BRIEF, Behavior Rating Inventory of Executive Function^{33,34}; CBCL, Child Behavior Checklist^{31,32}; NS, not significant.

Macrocefalia. Manejo obstétrico



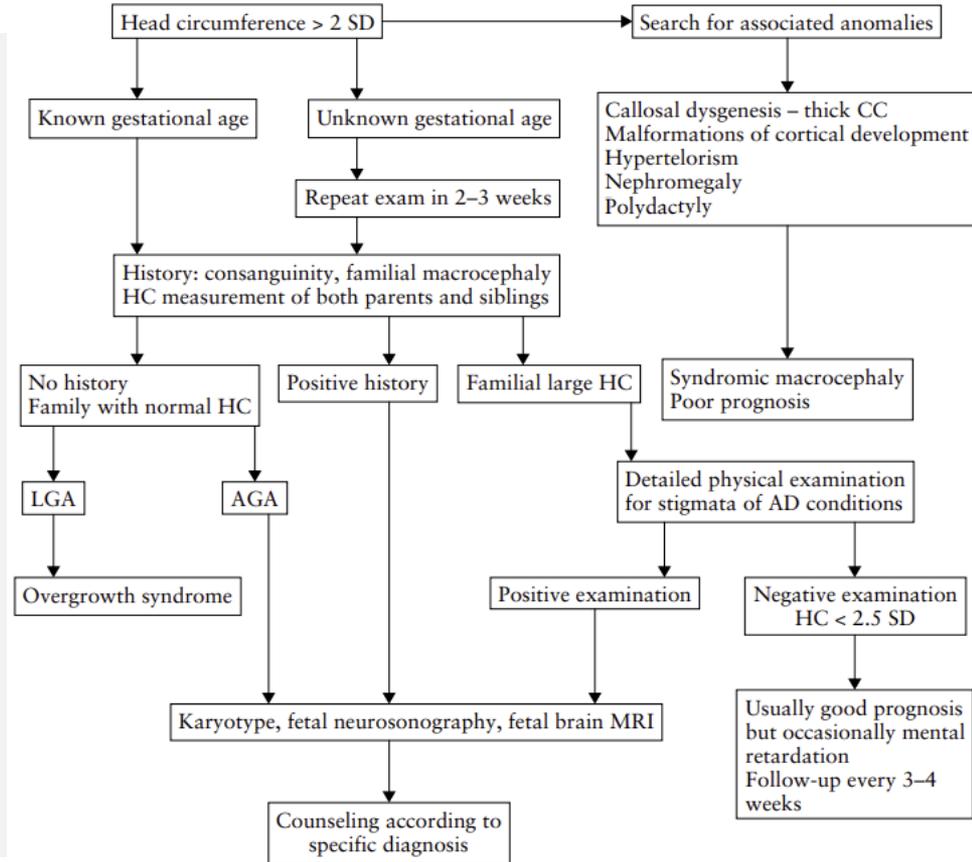
Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 37: 72–81
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.8799

Can syndromic macrocephaly be diagnosed *in utero*?

G. MALINGER^{*†‡}, D. LEV^{*†‡}, L. BEN-SIRA[¶], C. HOFFMANN^{*‡}, M. HERRERA^{‡‡},
F. VIÑALS^{§§}, H. VINKLER^{*†‡}, S. GINATH^{*†‡}, Y. BIRAN-GOL^{*}, D. KIDRON^{††‡}
and T. LERMAN-SAGIE^{*§}

Se debe ofrecer realizar estudio genético escalonado, como se describió en microcefalia.

Cuando la legislación lo permite, en casos sindromático en que el neurodesarrollo se ve fuertemente afectado, se ofrece la interrupción del embarazo.



Hemimegalencefalia



Ensachamiento hamartomatoso anormal de un hemisferio cerebral.

- 3 formas descritas: 1) forma clásica con agrandamiento cerebral asimétrico sin hallazgos secundarios.
2) Forma sindrómica en presencia de otras condiciones (esclerosis tuberosa, neurofibromatosis tipo 1)
3) Forma total que involucra agrandamiento del tallo cerebral y del cerebelo ipsilateral.

Actualmente se han descrito genes afectados de la vía PI3K-AKT3-mTOR, sobre todo cuando se asocia a otras malformaciones como síndromes neurocutáneos.

Se sugiere complementar con RNM para evaluar el grado de desarrollo cortical, estudio genético si lo amerita para una adecuada consejería. El pronóstico es reservado.

Hemimegalencephalia

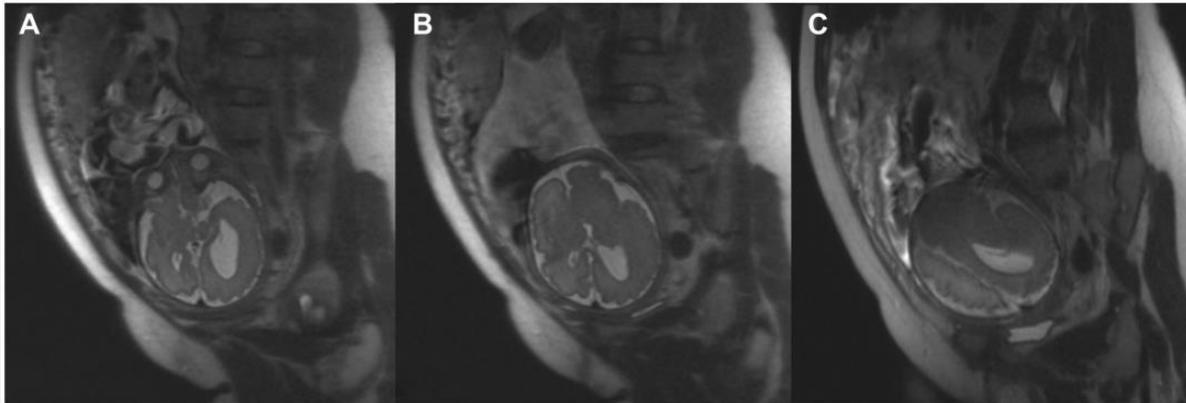


Figure 1. (A–C) Fetal magnetic resonance imaging. Axial single-shot, fast spin echo T2-weighted sequences show a markedly enlarged left cerebral

hemisphere. The left lateral ventricle is dilated, and a thickened cerebral cortex with lissencephaly is seen.

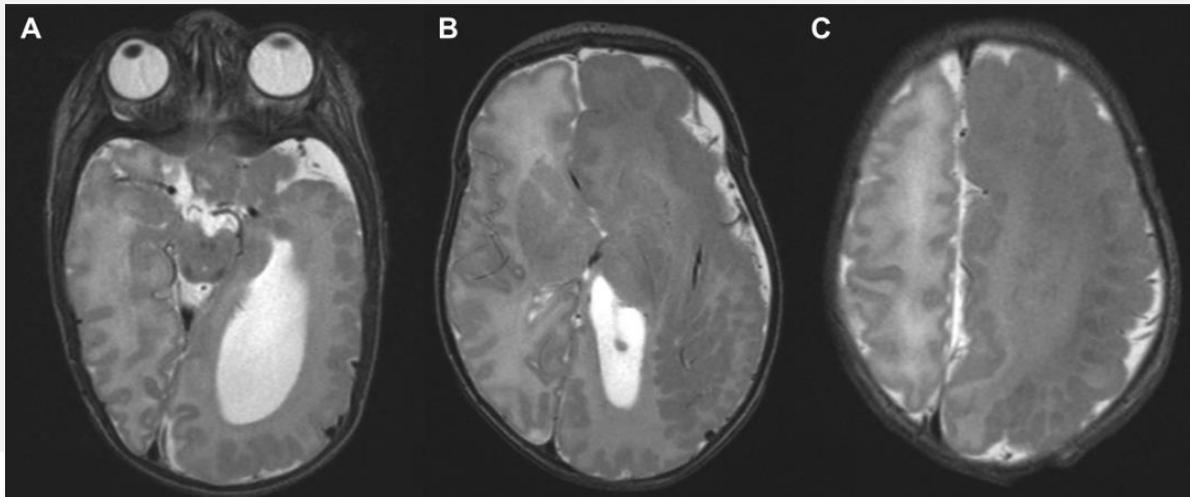


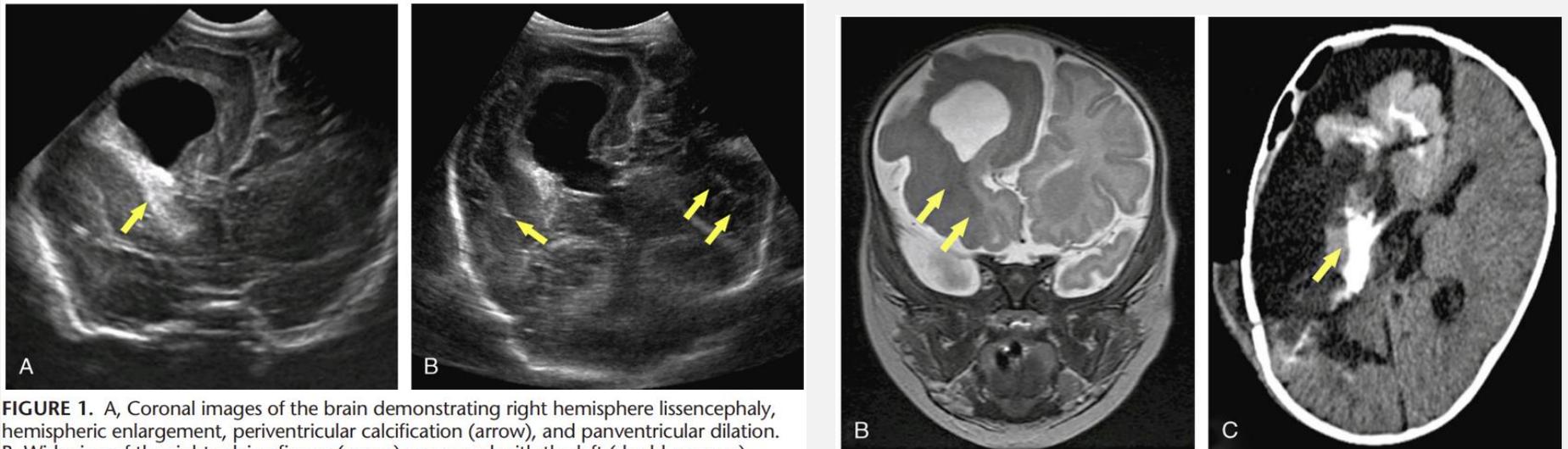
Figure 2. (A–C) Postnatal magnetic resonance imaging. Axial T2-weighted images confirm prenatal findings. The enlargement of the left cerebral hemisphere with abnormal gyration, absence of sulci, and hypointense

signal in the white matter are demonstrated. There is enlargement of the occipital horn and atrium of the left lateral ventricle.

Hemimegalencefalia

Los pacientes presentan epilepsia, RDSM, hemiparesia. Pueden requerir cirugía para control de crisis convulsivas.

Características del US: hemisferio aumentado unilateral, ventriculomegalia, calcificaciones, alteración del parénquima.



Complejo esclerosis tuberosa



Síndrome neurocutáneo caracterizado por proliferación anormal de neuronas y glía en forma de hamartomas o tumores de bajo grado, con anomalías de migración y de diferenciación acompañantes.

Afecta múltiples órganos: piel, riñones, pulmonares, corazón, vasos sanguíneos y huesos.

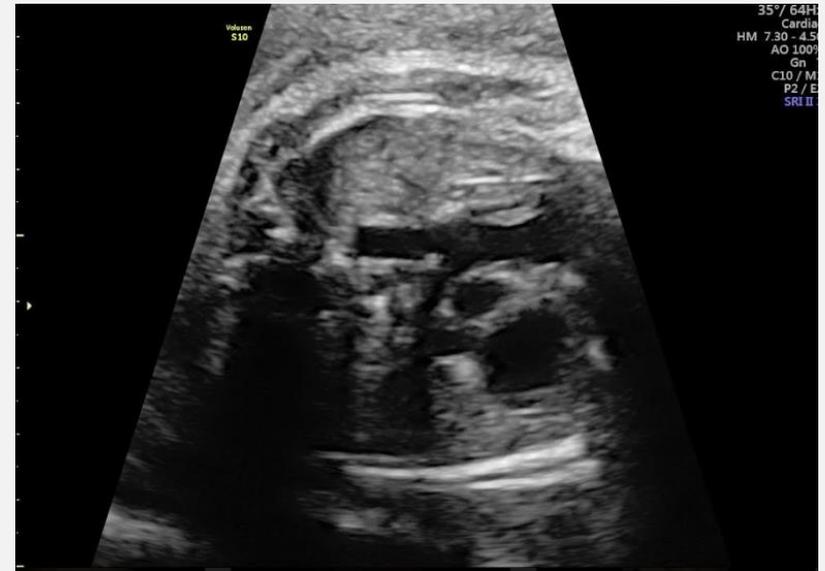
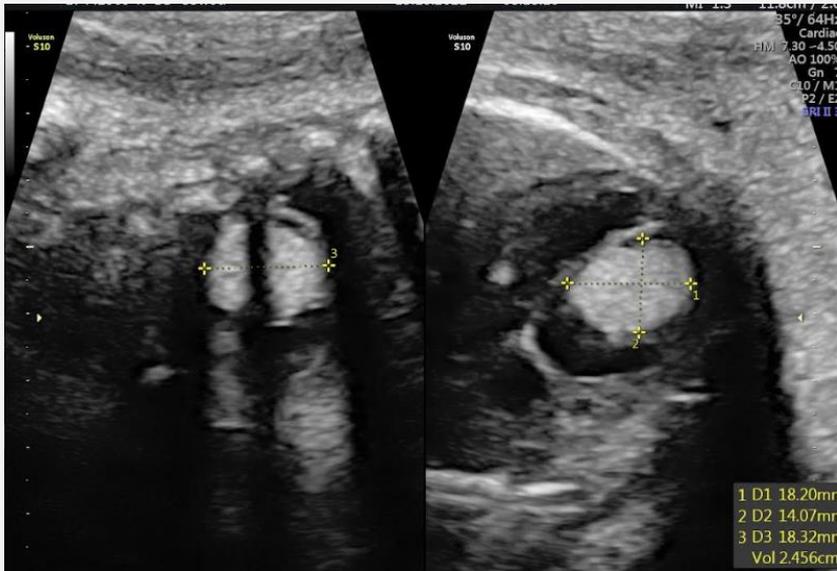
En el feto, la sospecha nace habitualmente por el hallazgo de rabdomiomas cardíacos.

Triada postnatal: discapacidad intelectual, epilepsia y angiofibromas faciales.

Incidencia de 7-12x100000 RNV.

Es causado por variantes en *TSC1* (hamartina) o en *TSC2* (tuberina), proteína supresoras de tumores en la vía mTOR. Herencia autosómica dominante con alta penetrancia, pero con expresión variable.

Complejo esclerosis tuberosa. Dg ecográfico



Rabdomiomas cardiacos: 75% de probabilidad de que el feto padezca esclerosis tuberosa.

Complejo esclerosis tuberosa. Dg ecográfico



Múltiples nódulos ecogénicos: tuberos corticales y nódulos subependimarios, usualmente posterior a las 30 semanas de gestación.

Complejo esclerosis tuberosa. Pronóstico



Cuando existe arritmias e hidrops, ocurre FMIU en el 20% de los casos.

Los rabdomiomas cardiacos suelen regresar en el postnatal, al contrario de las lesiones cerebrales que tienden a crecer en número y tamaño.

El pronóstico depende del número, tamaño y localización de los tumores, dando un amplio espectro en la sintomatología, desde niños asintomáticos hasta RDSM, epilepsia, autismo, falla renal o pulmonar.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



DESORDENES DE PROLIFERACIÓN O APOPTOSIS NEURONAL

Dr. Osvaldo Flores Belkerbach

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Abril 2023