

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



DESORDENES DE MIGRACIÓN NEURONAL

Dr. Osvaldo Flores Belkerbach

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Abril 2023

Generalidades



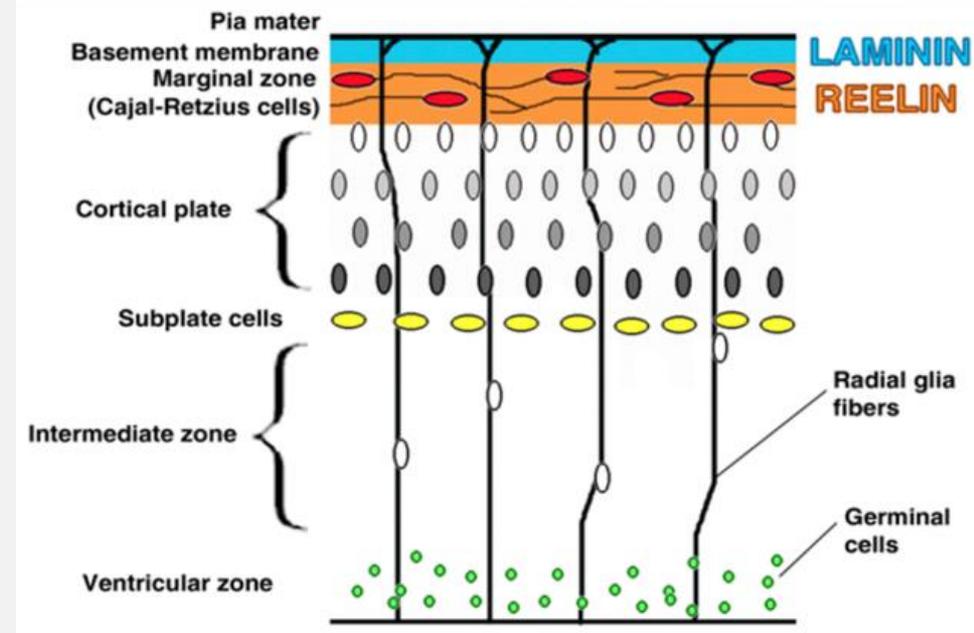
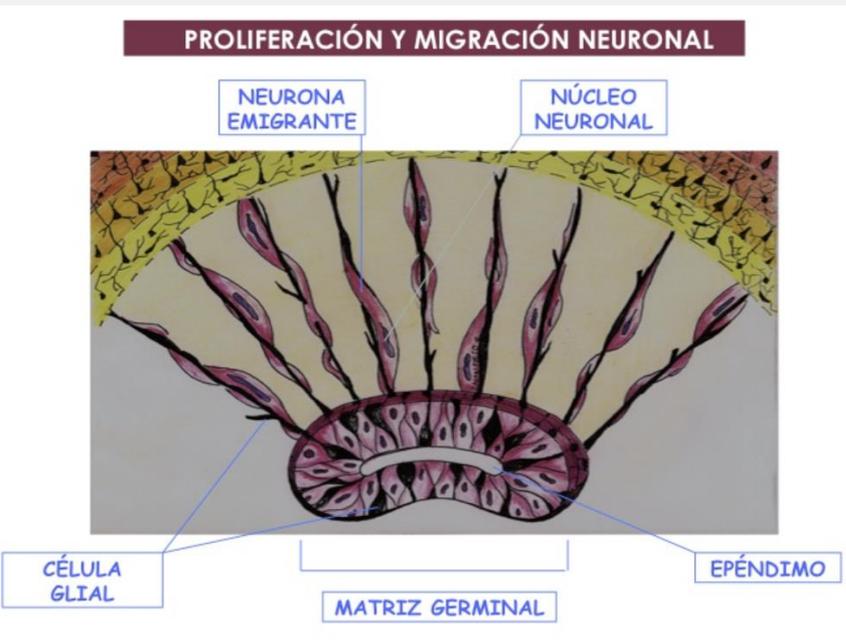
Posterior a los procesos de neurulación primaria y de inducción ventral, continúan 3 fases del desarrollo cortical que se superponen: proliferación, migración y organización que están comandadas por múltiples genes.

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.

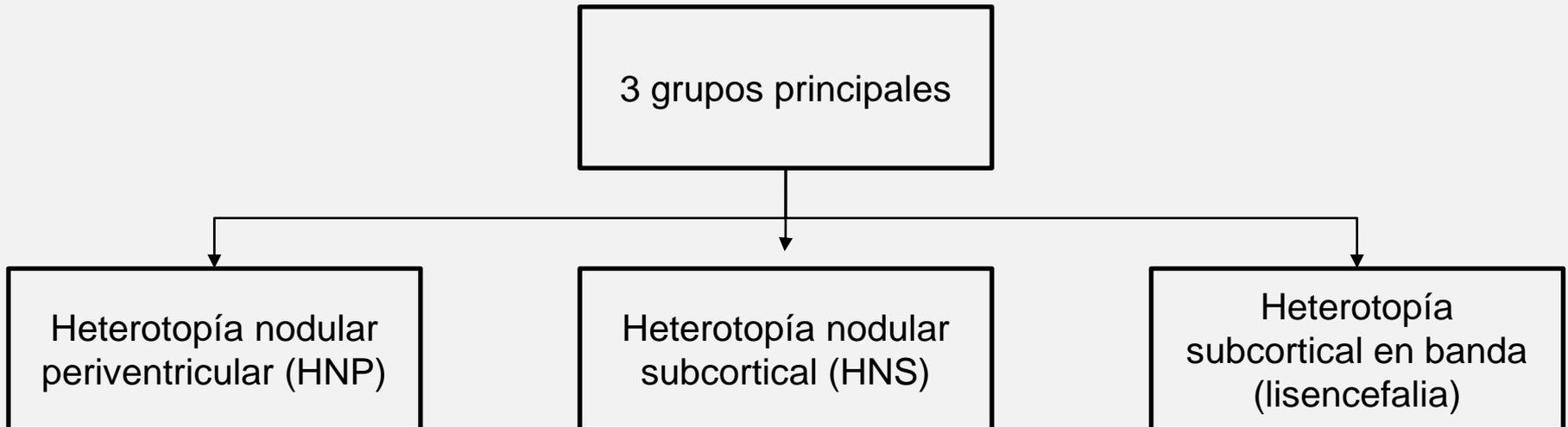
Desarrollo cortical



Heterotopías neuronales



La heterotopía ocurre cuando las neuronas que se originan en la región periventricular no logran migrar, dejando rastros o nódulos de neuronas normales en ubicaciones anormales adyacentes al revestimiento ependimario o en la topografía subcortical. La lesión o denudación del neuroepéndimo es un factor importante en la formación de heterotopía nodular periventricular, más que un defecto de motilidad intrínseco de la célula.



Heterotopías



Incidencia clínicamente significativa extremadamente rara.
Síntomas postnatales: epilepsia, discapacidad intelectual, otras malformaciones en contexto o no de síndromes genéticos.

En varios subtipos de la HNP se encuentran involucrados defectos del gen de la Filamina A (*FLNA*), proteína que participa en la regulación de la estabilidad, protrusión y motilidad celular. También se ha descrito un raro trastorno autosómico recesivo de HNP con microcefalia resultado de mutaciones en *ARFGEF2*.

Existen varios subtipos descritos, siendo la más común la forma bilateral, el cual es un trastorno AD ligado al X. Por lo tanto, su prevalencia es mayor en mujeres con discapacidad intelectual de leve a severa, y en hombres suele ser letal.

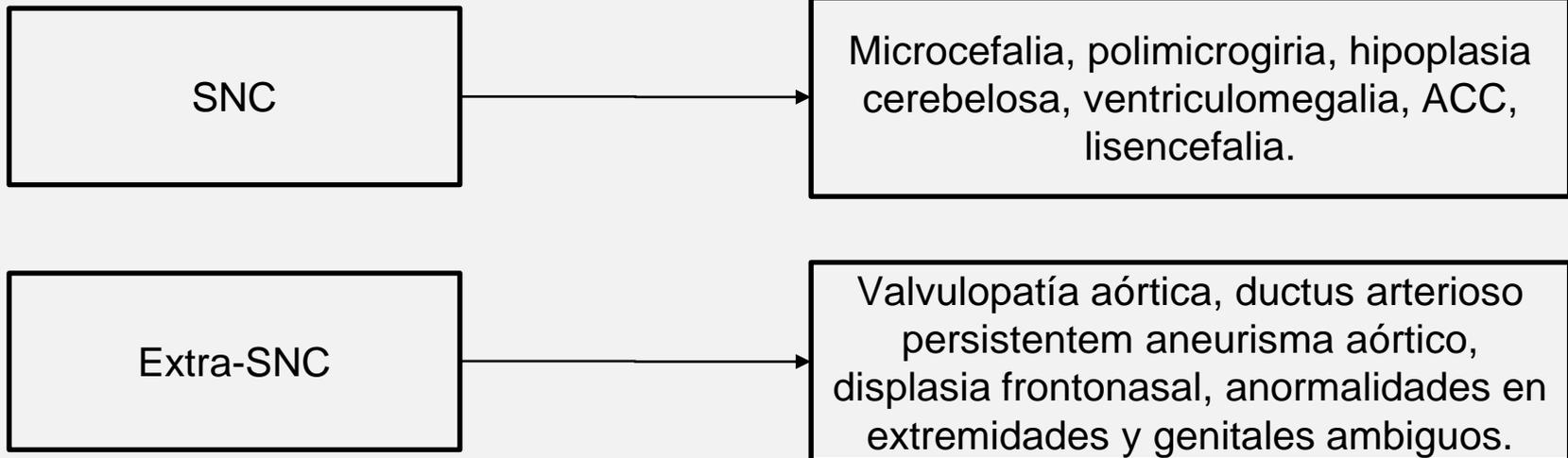
Heterotopías



Las heterotopías subcorticales se localizan dentro de la sustancia blanca subcortical o profunda y siempre se ven contiguas a la corteza suprayacente o al sistema ventricular subyacente. El hemisferio afectado puede disminuir de tamaño como resultado de la disminución del volumen de las neuronas. La corteza suprayacente parece delgada con surcos poco profundos. Los SCH son de forma nodular, curvilínea o mixta.

La forma nodular aparece como nódulos que se extienden desde la superficie ventricular hacia la sustancia blanca sin continuidad con la corteza cerebral. Son de tamaño variable desde lesiones pequeñas de menos de un centímetro hasta lesiones grandes de varios centímetros que pueden ocupar casi 1 hemisferio cerebral. El SCH nodular aparece como una gran masa en un lado del cerebro.

Heterotopías. Anomalías asociadas



Heterotopías. Diagnóstico prenatal



Suele ser difícil diferenciar las alteraciones sutiles por ecografía. Se observa una pared ventricular lateral irregular con hendiduras de tejido periventricular.

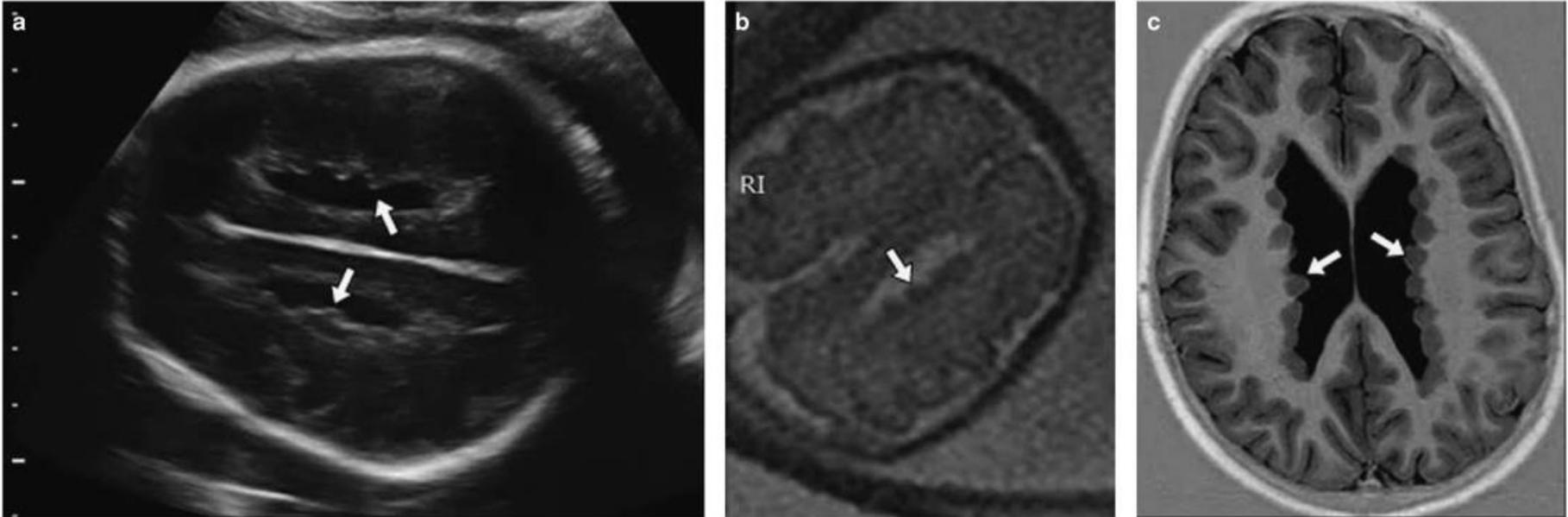
Una megacisterna magna, que se puede ver en mujeres con mutaciones de filamina A, puede ser la anomalía inicial y, en asociación con nódulos periventriculares difusos con aspecto de collar de perlas, puede sugerir el diagnóstico prenatal de mutaciones de FLNA

Heterotopías. Diagnóstico prenatal



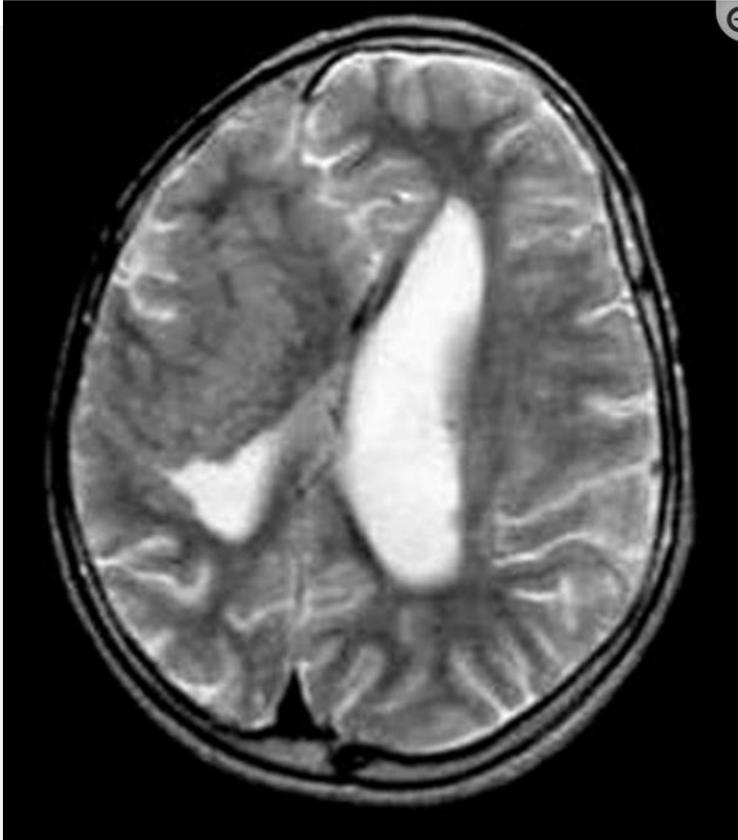
La HNP puede ser unilateral, bilateral, simétrica, asimétrica, anterior, central, posterior, inferior, “collar de perlas”, contigua, multinodular, laminar o “en cinta”. La HNP posterior tiene una incidencia significativamente mayor de anomalías hipocampales, cerebelosas y del tronco encefálico asociadas en comparación con la HNP anterior o difusa. La HPN difusa tiene asociada agenesia del cuerpo calloso y megacisterna magna.

Heterotopías. Diagnóstico prenatal



HNP: imágenes prenatales y posnatales. (A) Imagen axial de US a las 32 semanas. (B) RM del mismo feto a las 33 semanas. (C) RM de adulto (imagen axial) que muestra HNP clásica (flechas) con aspecto de “collar de perlas”.

Heterotopías. Diagnóstico prenatal



HSN. Imagen de RM axial ponderada en T2 que muestra heterotopias curvilíneas en el hemisferio cerebral derecho que se asocian con disminución de tamaño.

Heterotopías. Manejo y pronóstico



Se debe realizar estudio genético escalonado, y especialmente cuando existen malformaciones asociadas.

Se debe complementar el estudio con RNM.

El pronóstico depende de las malformaciones asociadas, el tamaño y extensión de las lesiones, etc. En hombres suele ser letal o grave.

Lisencefalia tipo I



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. La neocorteza de los pacientes lisencefálicos carece de laminación cortical normal y contiene de dos a cuatro capas en lugar de seis.

Agiria completa

Se caracteriza por una superficie lisa de todo el cerebro

Agiria incompleta

Se observa con mayor frecuencia, existe un gradiente de gravedad, ya sea de anterior a posterior o de posterior a anterior, según el defecto genético.

Lisencefalia tipo I



Existe una falla en la migración de las neuronas para alcanzar la superficie cortical, lo que da como resultado una falla total o parcial en la formaciones de las circunvoluciones cerebrales y surcos.

Tiene una prevalencia estimada en 1.17×100000 RNV

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 reelin.

Lisencefalia tipo I



La lisencefalia aislada y el Sd. De Miller-Dieker tienen un locus similar en 17p13.3 (*LIS1*).

La mayoría de las lisencefalías tiene una herencia AD o ligada al X, siendo los genes más frecuentemente afectados *LIS1*, *DCXK*, *ARX* y *RELN*.

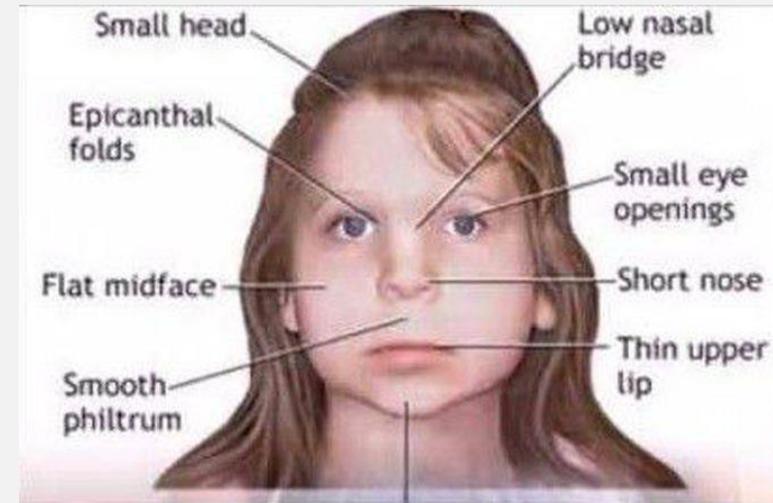
Los niños afectados suelen tener una discapacidad intelectual severa. La lisencefalia aislada usualmente no se acompaña de otras malformaciones.

Lisencefalia tipo I



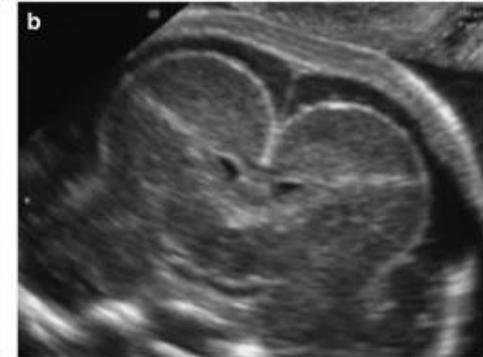
Sd. Miller-Dieker la lisencefalia suele ser siempre severa asociado en ocasiones a disgenesia del CC y cavum del septo pelúcido grande. La microcefalia se desarrolla en el periodo postnatal.

Malformaciones cardiacas (20-25%), anomalías genitales en hombres (70%), malformaciones en dedos (40-45%), RCF y PHA.



Lisencefalia I. Diagnóstico prenatal

El reconocimiento de una adecuada sulcación es fundamental. La ausencia de visualización de las cisuras parietooccipital y silvianas normales desde las 24 semanas, asociada a una ventriculomegalia, debe alertar y buscar dirigidamente los trastornos de la migración neuronal mediante US avanzada.

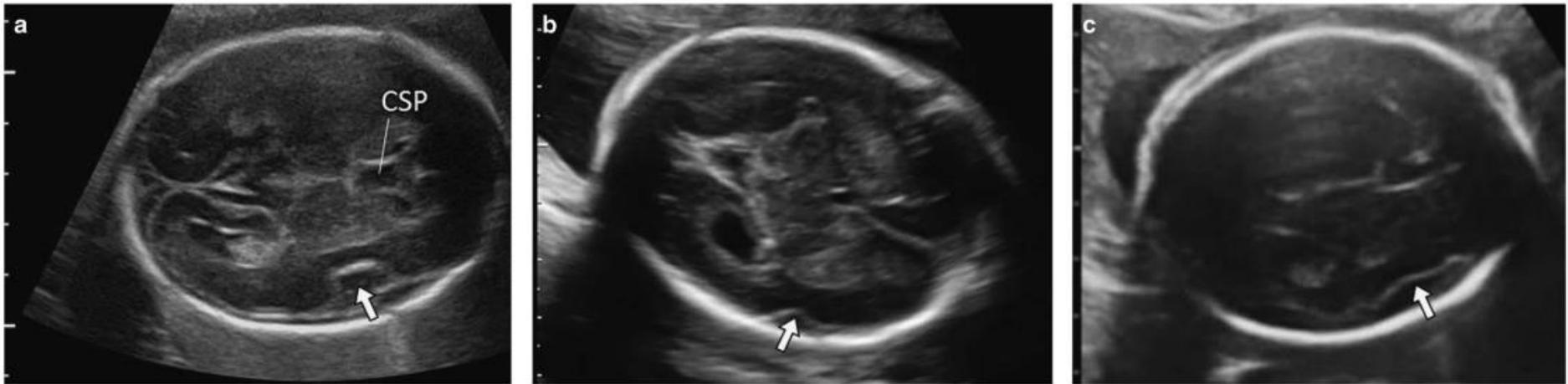


23.5 sem



33 sem

Lisencefalia I. Diagnóstico prenatal



23 sem. Indentación opercular mínima. Polimicrogiria en C

Lisencefalia I. Manejo y pronóstico



Se recomienda visualizar siempre las cisuras parietooccipital y Silviana en el segundo trimestre. Si no se visualizan, debe conducirse a una exploración US avanzada y repetir edades gestacionales más avanzadas.

Si la sospecha diagnóstica persiste, complementar siempre con RNM.

Realizar estudio genético si existe asociación familiar, o malformaciones asociadas.

El pronóstico suele presentar discapacidad intelectual de moderada a severa, alteraciones neuromotoras y convulsiones. Los niños con SMD fallecen en los primeros años de vida.

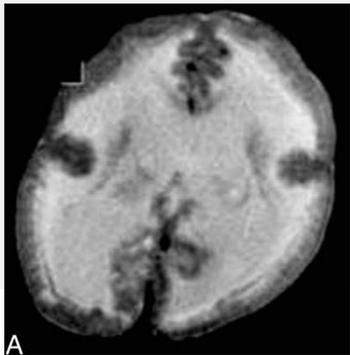
Complejo Cobblestone.

Lisencefalia en guijarros o adoquines o empedrado (ex lisencefalia tipo II)



Se caracteriza por una superficie cerebral nodular, anomalías oculares y trastornos musculares congénitos. La corteza de adoquín resulta de la sobremigración de los neuroblastos y las células gliales más allá de las limitaciones gliales externas hacia el espacio subaracnoideo.

Incluye un espectro de anomalías, siendo el síndrome de Walker-Warburg (SWW) la forma más grave; distrofia muscular congénita de Fukuyama, la forma más leve; y enfermedad músculo-ojo-cerebro, la forma intermedia.



SWW: distroglicanopatía más severa. Múltiples genes asociados, los más frecuentes *POMT1* y *POMT2* (O-manosiltransferasa 1 y 2).
Presentan hipotonía profunda, anomalías oculares graves, macrocefalia progresiva, cefalocele posterior, malformación Dandy-Walker..

Complejo Cobblestone.

Lisencefalia en guijarros o adoquines o empedrado (ex lisencefalia tipo II)



Prevalencia estimada 1.2×100000 RNV.

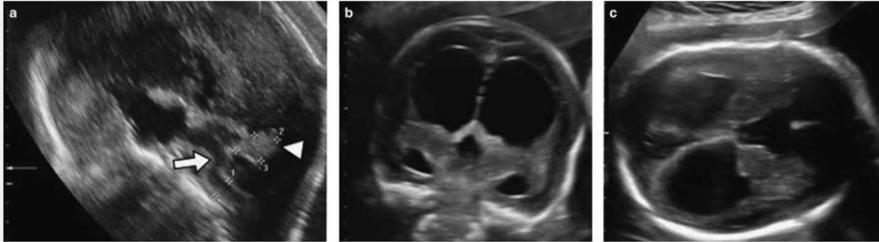
La migración neuronal normal no se detiene en la superficie pial del cerebro y sobremigra e invade el espacio subaracnoideo. Se produce una superficie cerebral predominante lisa con nodularidad muy sutil y el hallazgo característico de vasos que están parcialmente enterrado en la superficie del cerebro.

Anomalías extra-SNC: malformaciones de la cámara anterior del ojo, microftalmia, colobomas oculares, cataratas congénitas, fisura labiopalatina y malformaciones genitales en hombres.

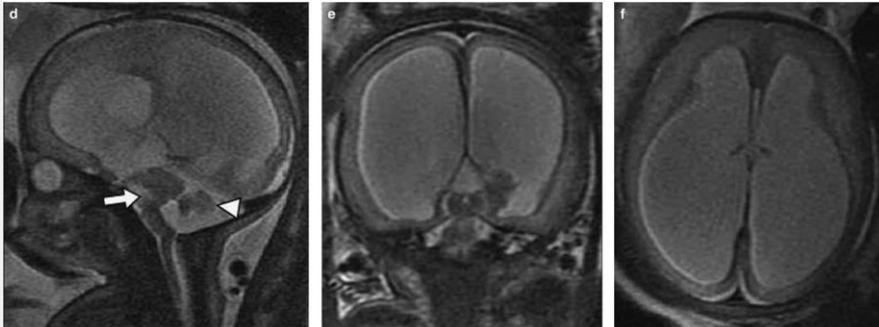
Herencia AR. La mayoría son casos de novo. En el caso de padres afectados, el riesgo de recurrencia es de un 25%

Complejo Cobblestone.

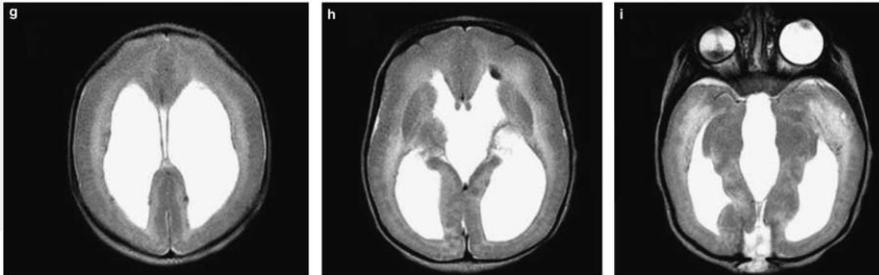
Lisencefalia en guijarros o adoquines o empedrado (ex lisencefalia tipo II)



26 semanas. Se observa ventriculomegalia grave, ausencia de la cisura de Silvio, la falta de sulcación primaria, el tronco del encéfalo en forma de "Z" (retorcido) (flecha) y el vermis hipoplásico



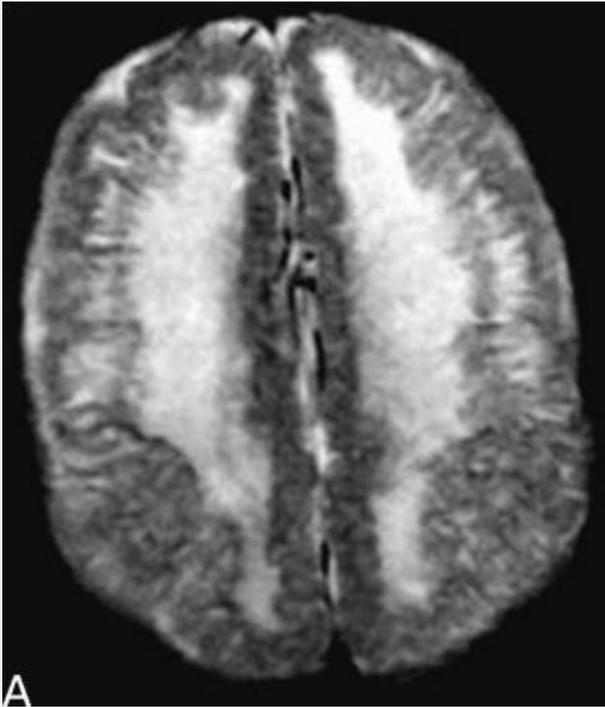
34 semanas. Se observa un tronco encefálico en forma de "Z" (retorcido) (flecha), vermis hipoplásico (punta de flecha), dilatación ventricular severa y sulcación anormal con corteza delgada



RM neonatal. Se observa hidrocefalia triventricular, la corteza irregular gruesa con aspecto de empedrado, el aumento de la señal T2 de la sustancia blanca sin interdigitación, el desprendimiento de retina, la tisis ocular del ojo derecho y el encefalocele posterior.

Complejo Cobblestone.

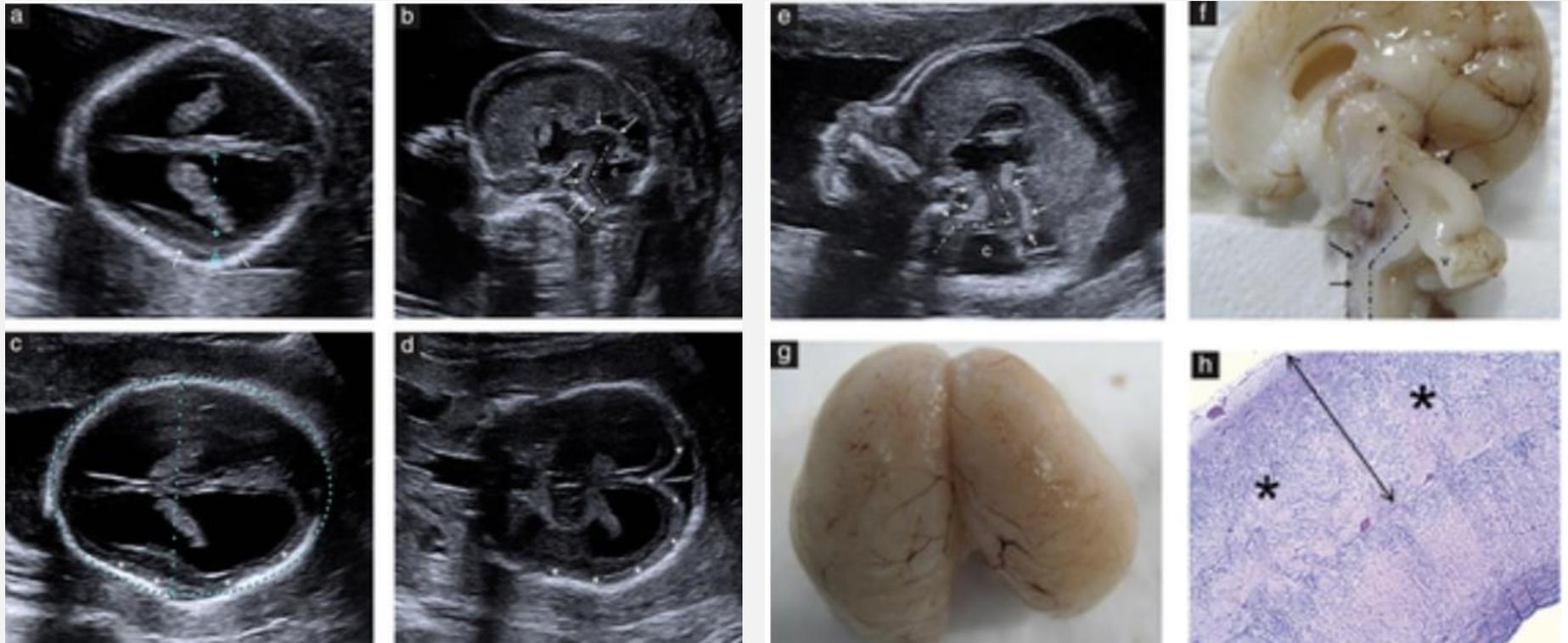
Lisencefalia en guijarros o adoquines o empedrado (ex lisencefalia tipo II)



Imágenes axiales y coronales ponderadas en T2 que muestran una corteza nodular irregular con hipomielinización de la sustancia blanca

Complejo Cobblestone.

Lisencefalia en guijarros o adoquines o empedrado (ex lisencefalia tipo II)



13 y 17 semanas. Falta de sulcación. Banda hiperecogénica extracortical. Malformación quística de fosa posterior y elevación del tentorio. Retorcimiento del tallo cerebral (en Z).

Complejo Cobblestone.

Lisencefalia en guijarros o adoquines o empedrado (ex lisencefalia tipo II)



El diagnóstico prenatal ha sido descrito en contadas ocasiones, salvo cuando existe antecedente familiar en el cual se buscan dirigidamente los signos de enfermedad.

Se sugiere realizar estudio genético escalonado y realización de RNM fetal.

El pronóstico suele ser reservado, en particular en el SWW, donde la mayoría de los niños fallece antes de los 3 años.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



DESORDENES DE MIGRACIÓN NEURONAL

Dr. Osvaldo Flores Belkerbach

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Abril 2023