

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°12

Desórdenes de Proliferación o Apoptosis Neuronal

Dra. Paula Zuazagoitia R.
Mayo 2026

Desarrollo cortical

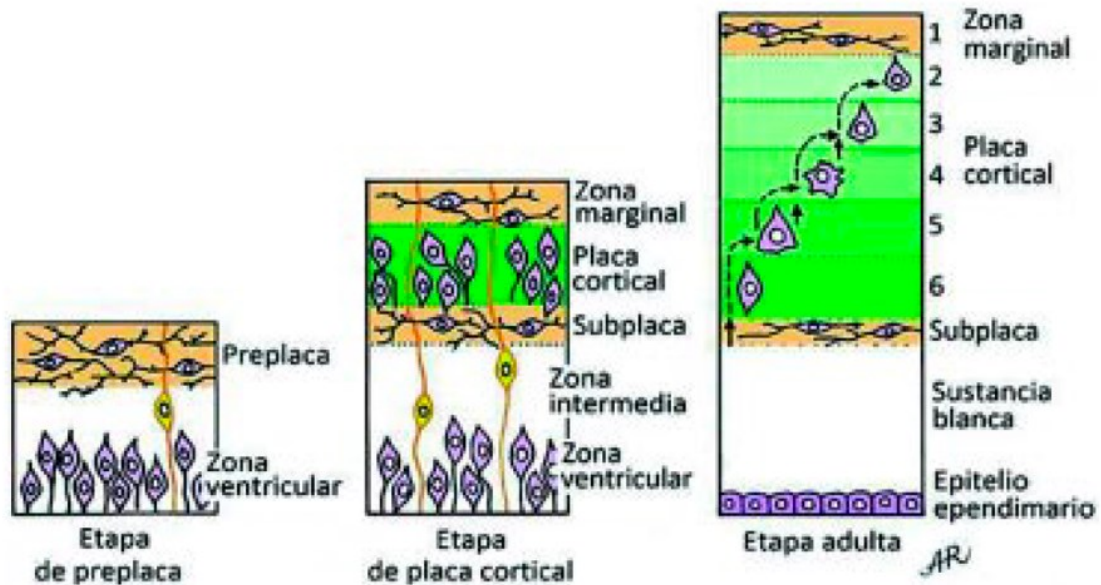


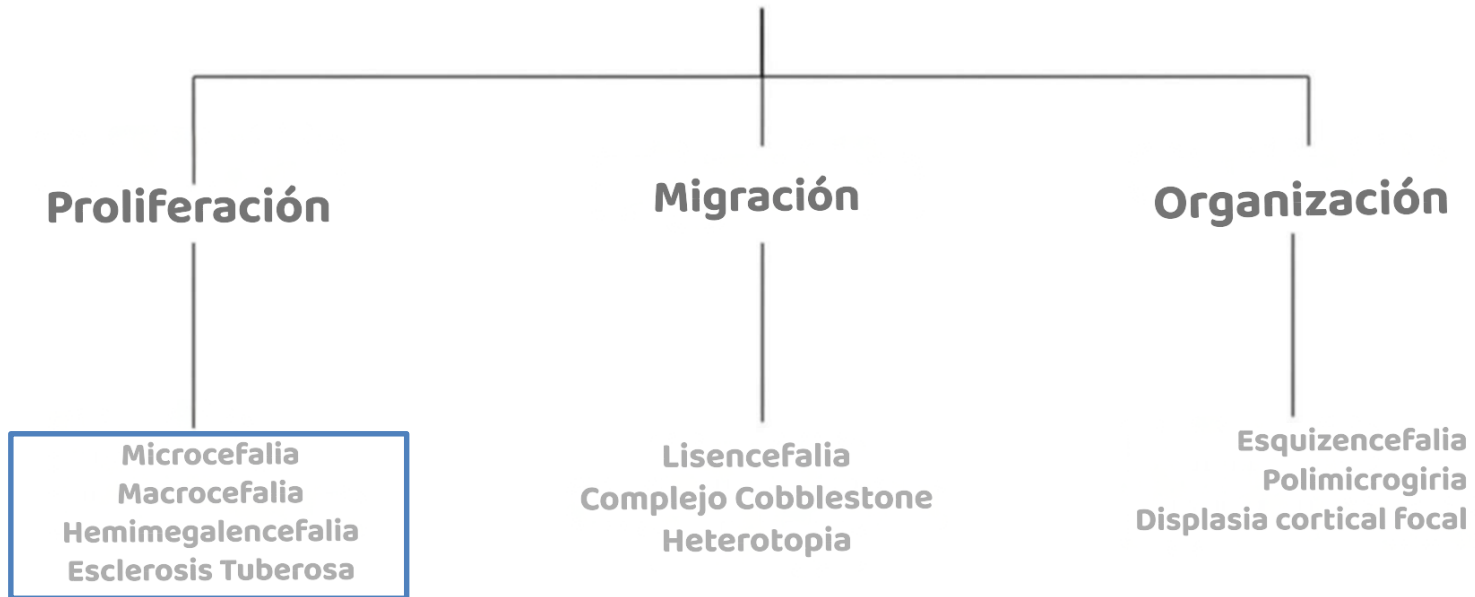
Fig. 10. Etapas en el desarrollo de la neocorteza en mamíferos (Modificado de Gleeson & Walsh, 2000).

Primera mitad del desarrollo fetal

Segunda mitad desarrollo fetal

Clasificación

Malformaciones del Desarrollo Cortical





Microcefalia

Conceptos generales

MICROCEFALIA

Grupo heterogéneo de condiciones en que se encuentra una cabeza pequeña.

Signo, no diagnóstico

MICROENCEFALIA

Cerebro anormalmente pequeño. *Utilizado como sinónimo de microcefalia, ya que una cabeza pequeña no puede contener un cerebro normal.*

Epidemiología

EUROPA

EUROCAT: **1.53 por 10,000 RN** (excluyendo condiciones genéticas)
2.0 por 10,000 RN (incluyendo condiciones genéticas)

PORTUGAL
0.4 por 10,000 RN

REINO UNIDO
4.25 por 10,000 RN

INDIA
(2.3 por 10,000 RN)

EEUU
(6 por 10,000 RN)

Variación en definición, rangos de referencia, método diagnóstico y consanguinidad.

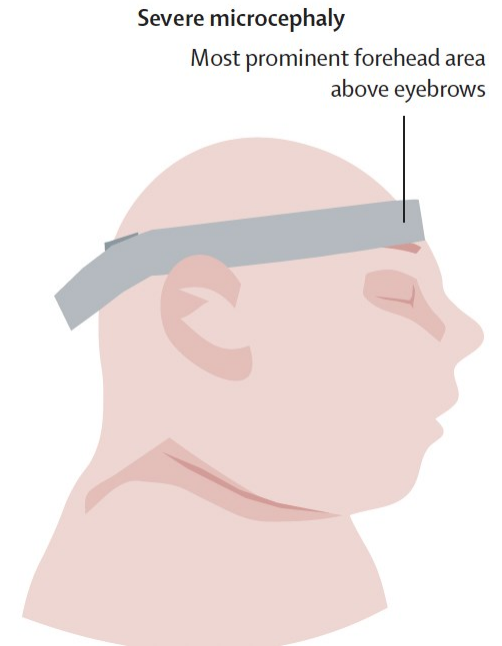
Diagnóstico

DEFINICIÓN POSTNATAL

Circunferencia craneana (occipito frontal) < -2 DS con respecto a la media (

Severa: < -3 DS

Se relaciona con **discapacidad intelectual y anomalías neurológicas**. Sin embargo, el diagnóstico no necesariamente implica un desarrollo cerebral anormal, ya que hay niños sanos con microcefalia.

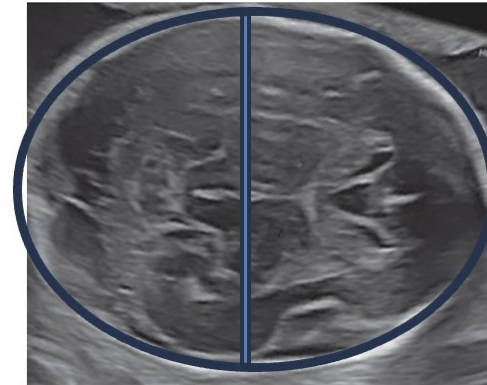


Diagnóstico

DEFINICIÓN FETAL

Poco consenso.
Circunferencia craneana < -3 DS
en base a fórmula con DBP y DFO

Chervenak 1984



VPP 46-50% con FP 0-15%

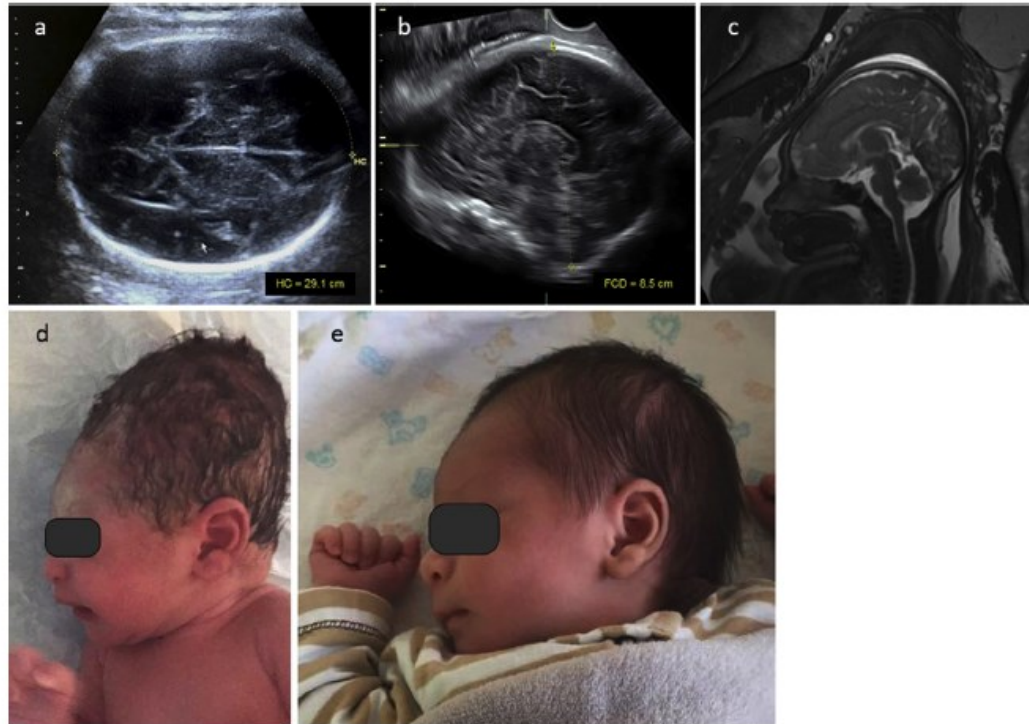
Problemas en el diagnóstico fetal

- 1- **Ausencia de estudios diseñados** para optimizar las estrategias predictivas y el diagnóstico prenatal de microcefalia
- 2- La **sobreestimación constante de la desviación estándar (z-score)**.
- 3- La diferencia **metodológica entre las medidas intrauterinas y postnatales**: cuero cabelludo, pelo, modelado, edema, etc.
- 4- La **metodología inconsistente** en la medición de la circunferencia craneana fetal.

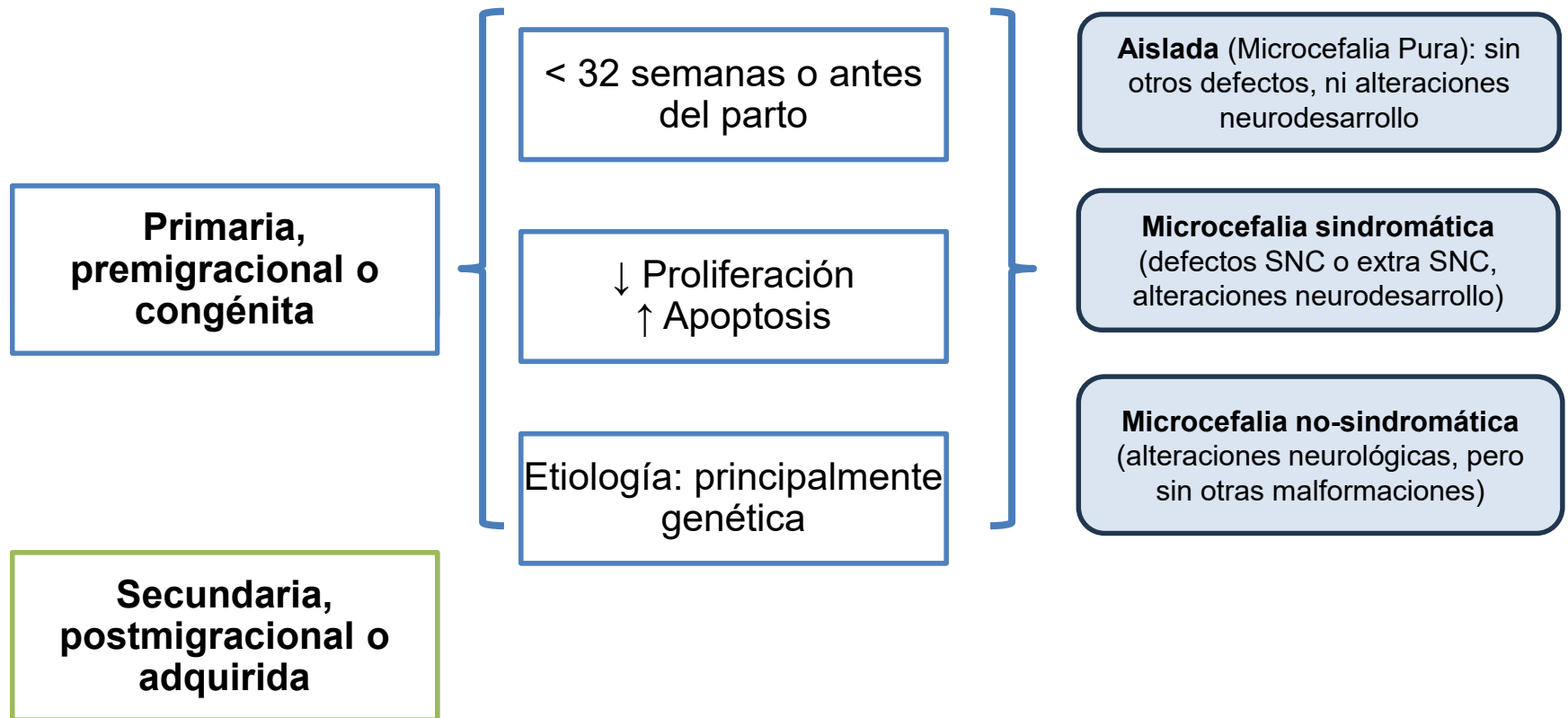
Diagnóstico

DEFINICIÓN FETAL

CC < -3 DS prenatal
(deformación vertical)



Clasificación



Clasificación

**Primaria,
premigraional o
congénita**

**Secundaria,
postmigraional o
adquirida**

Durante los primeros 2 años de vida. Diagnóstico prenatal se podría hacer si **desaceleración** en crecimiento de cabeza fetal en 3T.

Alteración en el desarrollo y maduración neuronal (procesos dendríticos y conexiones sinápticas)

Etiología: infecciones, traumas, errores congénitos del metabolismo, teratógenos, genética.

Patogenia

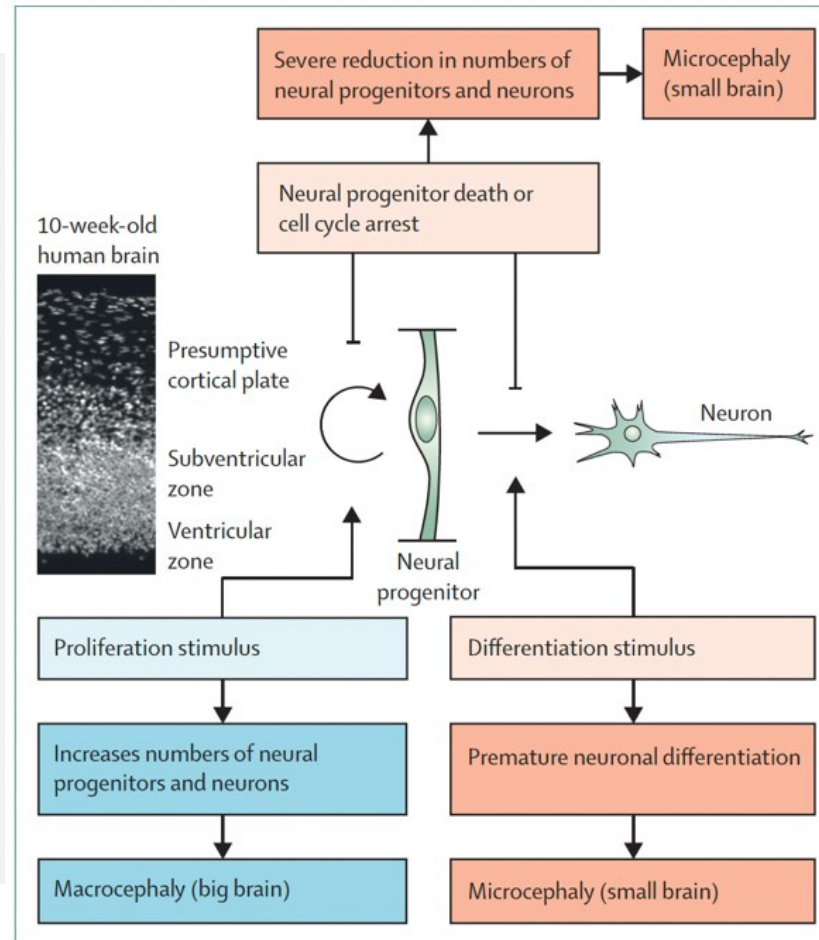


Figure 2: Factors that might affect neuronal and neural progenitor populations and lead to microcephaly or macrocephaly

Etiología

GENÉTICAS

“SNP (Smith-Lemli-Opitz), CNV (Miller-Dieker), Trisomías (13, 18, 21), Errores innatos del metabolismo”

MALFORMACIONES CEREBRALES

*Holoprosencefalia, anencefalia, encefalocele, agenesia de cuerpo calloso, **otras malformaciones del desarrollo cortical***

INFECCIONES

TÓXICOS O TERATÓGENOS

Alcohol, drogas ilícitas, pesticidas (organofosforados, DDT), metales pesados (plomo, mercurio), radiación.

INSUFICIENCIA PLACENTARIA

No identificadas: 41%

Etiología: Genética

Responsable del 29%

	Methods of Diagnosis	Associated Anomalies
Chromosomal disorders		
Trisomy 21 ³¹	US, karyotype	Increased NT, CHD
Trisomy 13 ⁵	US, karyotype	CNS, facial, CHD
Trisomy 18 ⁵	US, karyotype	CNS, facial, CHD, skeletal
5p deletion (cri du chat) ³⁴	US, karyotype	IUGR, facial
Mosaic variegated mutation syndrome (AR) ¹⁷⁴	US, karyotype	IUGR, ACC, CH, DWM, facial
Nijmegen breakage syndrome (AR) ¹⁷⁵	DNA analysis	
Triploidy ¹⁷⁶	Karyotype, US	
Wolf-Hirschhorn syndrome (S) ³³	FISH, US, MRI	IUGR, PVPC, facial, CHD, MR

Syndromes		
Cerebrooculofacioskeletal syndrome (AR) ¹⁵⁵	US, DNA repair analysis	Microphthalmia, CNS, skeletal
Cockayne syndrome (AR) ¹⁵⁶	DNA analysis	IUGR, brain calcifications, cataracts, skeletal
Cornelia de Lange syndrome (AD, S) ¹⁵⁷	US, mutation analysis	IUGR, GUT, CHD, facial, skeletal
Meckel-Gruber syndrome (AR) ¹⁵⁸	US	Encephalocele, polycystic kidneys, polydactyly
Mowat-Wilson syndrome (AD) ¹⁵⁹	US, MRI	ACC, CHD, facial, megacolon, hypospadias,
Neu-Laxova syndrome (AR) ¹⁶⁰	US	IUGR, CNS, skeletal, facial
Warburg micro syndrome (AR) ¹⁶¹	Clinical presentation	ACC, microphthalmia, cataracts
Migration disorders with associated microcephaly		
Galloway-Mowat syndrome (AR) ¹⁶²	US, MRI	IUGR, facial, MCD
Miller-Dieker lissencephaly syndrome (AD) ^{163,164}	FISH, US, MRI	Lissencephaly, ventriculomegaly, MR
Norman-Roberts syndrome (AR) ¹⁶⁵	US, MRI	IUGR, facial, lissencephaly
Metabolic diseases		
3-hydroxyisobutyric aciduria (AR) ¹⁶⁶	3-OHB elevated in AF US, MRI	MCD, brain CA, facial
Maternal phenylketonuria embryopathy ¹⁶⁷	US	IUGR, CHD, MR
Recessive hereditary methemoglobinemia type II (AR) ¹⁶⁸	Clinical presentation, low cytb5r activity	IUGR
Smith-Lemli-Opitz syndrome (AR) ¹⁶⁹	Low E3, elevated 7-dehydrocholesterol, mutation analysis, US	IUGR, CNS, facial, CHD, renal, micropenis, polydactyly
Skeletal dysplasias		
Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism Type I (AR) ^{170,171}	US	IUGR, CNS, skeletal, CHD, facial, micropenis
Juberg-Hayward syndrome (AR) ¹⁷²	US	IUGR, CNS, facial, skeletal
Seckel syndrome (AR) ¹⁷³	US, MRI	IUGR, skeletal, facial

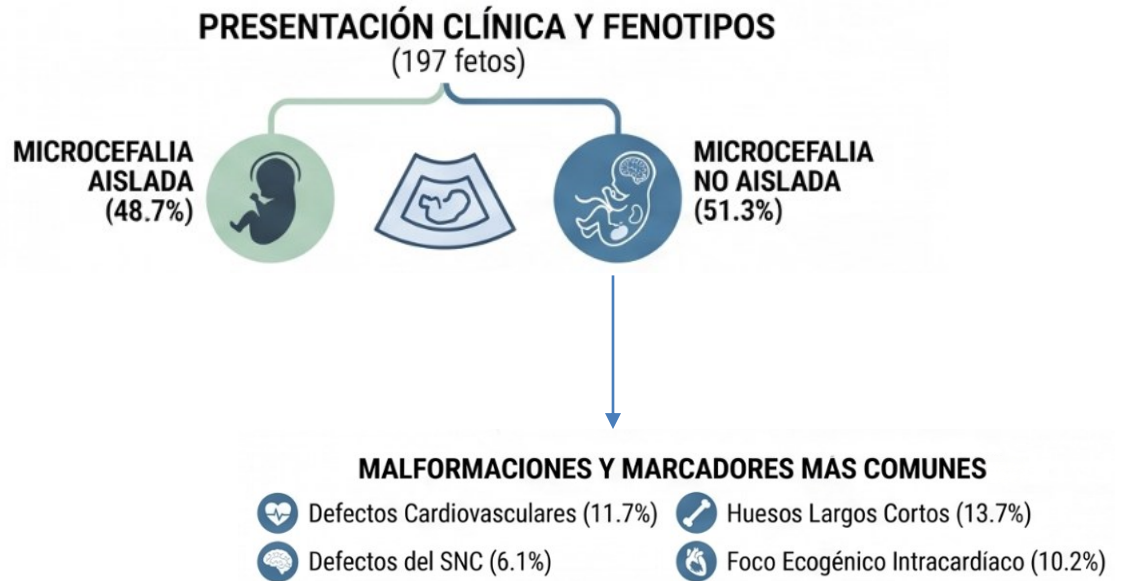
Etiología: Genética

Genetic and clinical features of microcephaly in a prenatal cohort

Estudio retrospectivo.

Incluyeron HC < -2 DS y la clasificaron:

- Limítrofe: -2 a -3 DS (154 casos, 78%)
- Moderada: -3 a -5 DS (37 casos, 19%)
- Severa: \leq -5 DS (6 casos, 3%)



Etiología: Genética

Genetic and clinical features of microcephaly in a prenatal cohort

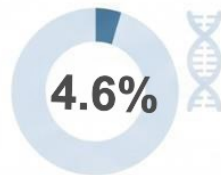
INCIDENCIA GLOBAL DE ANOMALIAS GENÉTICAS

CARIOTIPO (n=114)

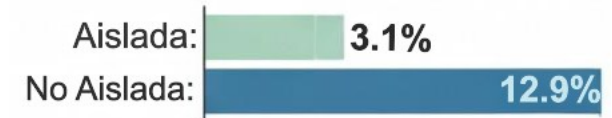


Trisomías 18, 21, 13,
síndrome 47,XXY,
monosomía X mosaico,
translocaciones,
deleciones etc.

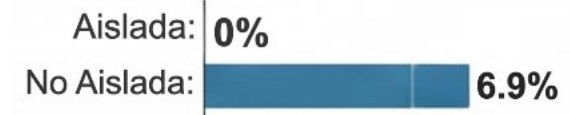
CMA /CNVseq P/LP (n=125 /28)



CARIOTIPO



CNVs PATOGENICAS



Etiología: Genética

Genetic and clinical features of microcephaly in a prenatal cohort

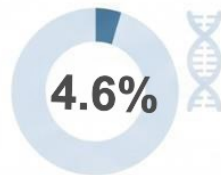
INCIDENCIA GLOBAL DE ANOMALIAS GENETICAS

CARIOTIPO (n=114)

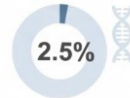


Trisomías 18, 21, 13,
síndrome 47,XXY,
monosomía X mosaico,
translocaciones,
deleciones etc.

CMA /CNVseq P/LP (n=125 /28)

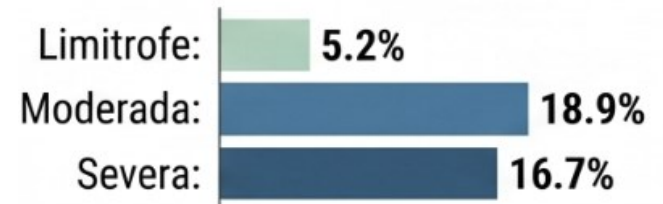


WES Trio (n=24)



Genes identificados:
POGZ, NOTCH2, PAX2,
MYH9

CORRELACIÓN ENTRE SEVERIDAD Y GENETICA



Etiología: Genética

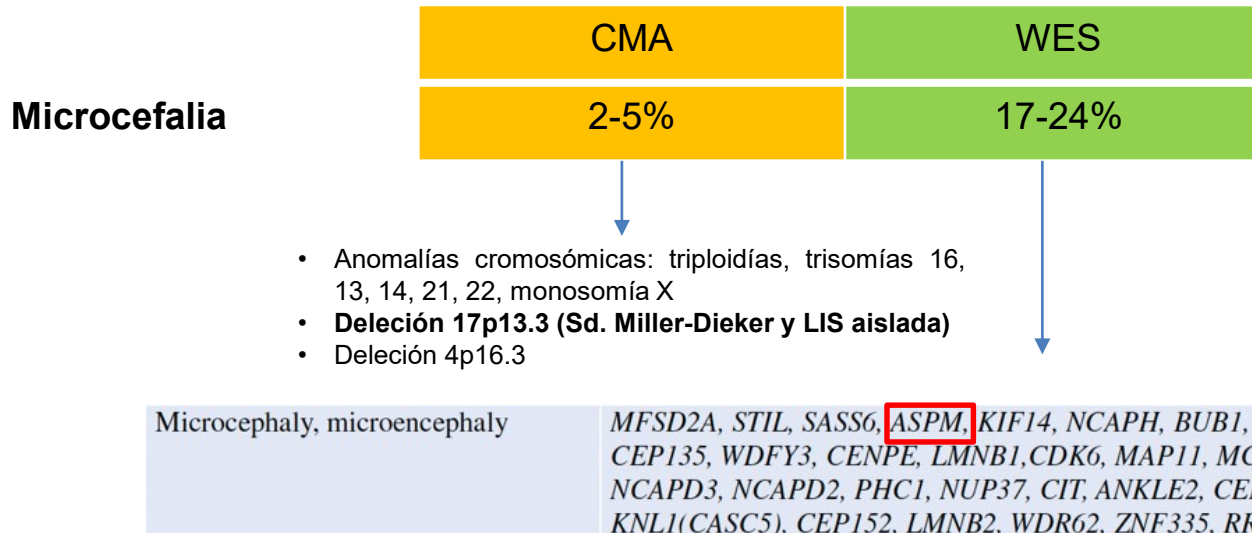
Review

Prenatal Diagnosis of Malformations of Cortical Development: A Review of Genetic and Imaging Advances

RS con 58 estudios 2017-2025 con MDC de diagnóstico prenatal (237 casos)

Table 1. Distribution of phenotypes in fetal malformations of cortical development.

Classification	Phenotype	Number	Total
Type I 62,9%	Microcephaly	45,1%	107
	Macrocephaly		39
	Megalencephaly		2
	Hemimegalencephaly		1
Type II	Pachygyria-lissencephaly		22
	Abnormal gyration/sulcation		26
	Polymicrogyria		7
	Heterotopia		3
	Others		3
Type III	Focal cortical dysplasia		3
Type I + II	Microcephaly + Abnormal gyration		9
	Macrocephaly + Abnormal gyration		8
	Megalencephaly + Abnormal gyration		2
	Micro-lissencephaly		5



Etiología: Infecciones

GENERALIDADES

Responsables del 6-16% de las microcefalias.

Según el momento de daño:

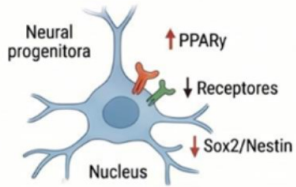
- Primer trimestre → primaria: afectación de progenitores neuronales en VZ Y SVZ.
- Cercano al parto: daño neuronal, pero con CC normal

Etiología: Infecciones



Citomegalovirus (CMV)

Activación de PPAR γ



La infección aumenta el receptor PPAR γ , lo que deteriora la diferenciación neuronal normal.

Altera la diferenciación neuronal

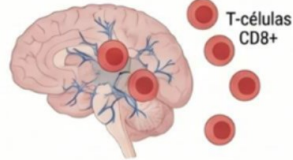


Puede provocar diferenciación temprana o retraso, reduciendo la masa cerebral total



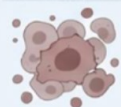
Herpes Simple (VHS-1 y VHS-2)

Infiltración de Células T CD8 / Interferon γ



Estimula el interferón γ , limitando la proliferación de células madre neurales.

Necrosis Tisular

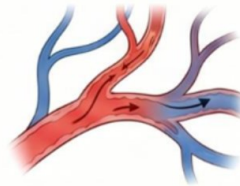


Los cerebros infectados muestran muerte del tejido, destruyendo estructuras ya formadas.



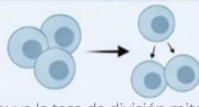
Rubéola

Degeneración Vascular



Compromete el suministro de nutrientes y oxígeno al cerebro en desarrollo.

Ralentización de la División Celular



Disminuye la tasa de división mitótica en células embrionarias, limitando el número total de neuronas. Riesgo máximo en primeras 20 semanas.



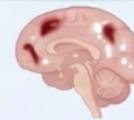
Toxoplasma gondii

Invasión por Taquizoitos



Invasen y multiplican en el cerebro, causando lesiones intracraneales graves y calcificaciones.

Destrucción Tisular y Calcificaciones

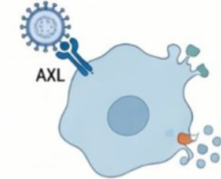


Lesiones ocurren en el 40% de casos si la infección es antes de las 5 semanas.



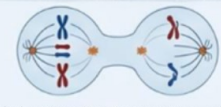
Zika

Disminución de proliferación neuronal e inducción de apoptosis



Infección en primer trimestre: riesgo de microcefalia de 95 por 10.000.

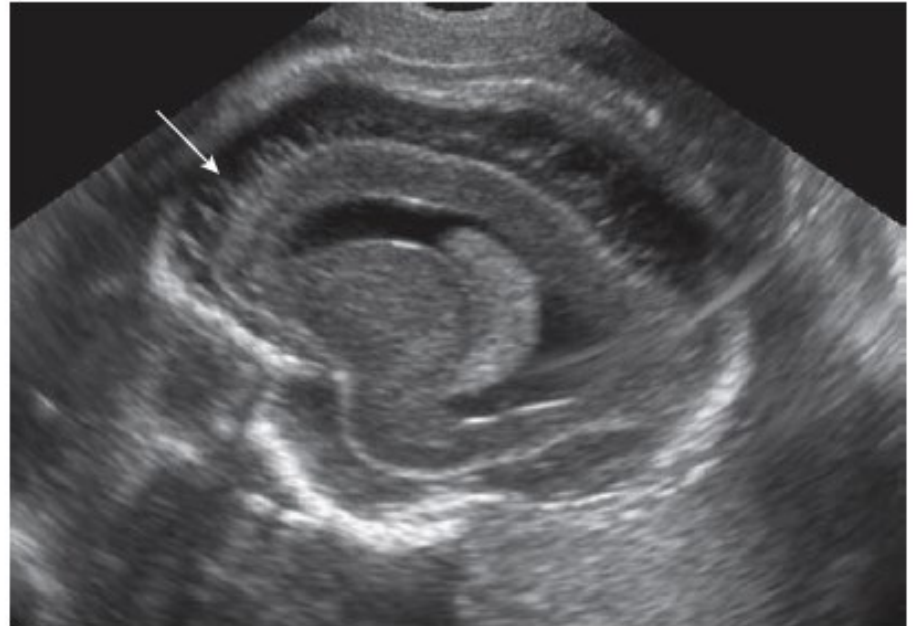
Defectos en el Centrosoma



Altera la localización de proteínas mitóticas, produciendo errores en la división celular y defectos en el centrosoma.

Hallazgos ecográficos

- Se detecta en el tercer trimestre tardío (mayoría postnatal).
- Estructuras intracraneales difíciles de ver por suturas muy estrechas.
- Aumento de LCR rodeando el cerebro.
- Aplanamiento frontal en corte sagital por falta de desarrollo de lóbulos frontales.
- Doppler ACM más débil en comparación con arterias cerebrales posteriores.
- Patrón cortical anormal: **microlisencefalia**, **heterotopia periventricular**, etc.
- Si infecciones: calcificaciones intracraneales u otros hallazgos.
- Otras malformaciones asociadas SNC (cerebelo, CC, holoprosencefalia) y extra SNC.



Hallazgos ecográficos

Anomalías asociadas

Sistema afectado	Porcentaje
Cardiovasculares	22,8%
Sistema nervioso central	11,9%
Faciocervicales	7,9%
Genitourinarias	5,9%
Esqueléticas / extremidades	5,0%
Gastrointestinales	5,0%
Hidrops fetal	3,0%
Pulmón / tórax	2,0%

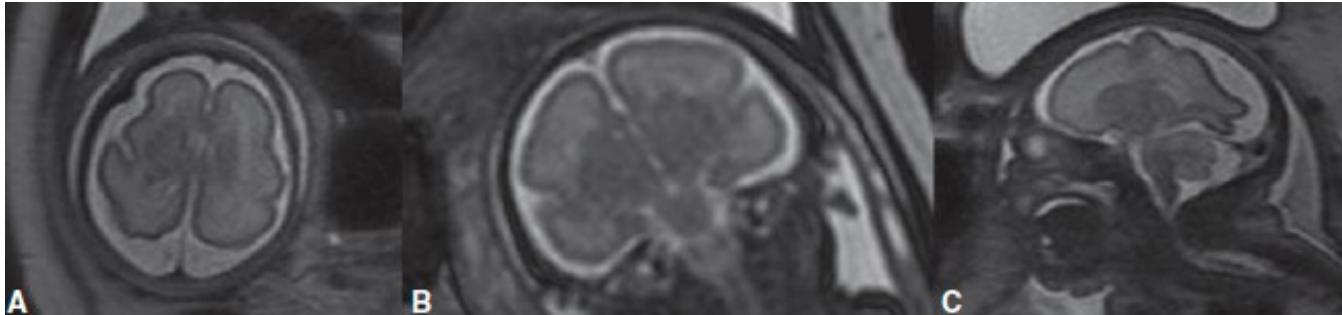
n = 101 fetos con
microcefalia no aislada

Resonancia Fetal

Muy útil. Puede identificar anomalías asociadas y alteraciones sutiles en el patrón cortical.

Hallazgos de microcefalia:

- Frente inclinada
- Aumento de líquido extra-axial
- Puede haber un patrón cortical simplificado



31 semanas

Resonancia Fetal

In Utero MR Imaging for Fetuses with Small Head Sizes without Intracranial Abnormalities Detected on Ultrasonography

Paul D. Griffiths, Deborah Jarvis, Michael J. Campbell, Hatem A. Mousa, Sophie Earle, Christoph Lees, Thomas Everett and on behalf of the Fetal Small Head Size Collaborative Group

Estudio prospectivo y multicéntrico

200 fetos con “cabeza pequeña” según criterio clínico, sin otras anomalías ecográficas (evaluación de screening).

Objetivo: rendimiento de la RM fetal para detectar anomalías intracraneales adicionales.

Detección de anomalías intracraneales: 10,5%



Anomalías del Desarrollo (13 casos)

- Holoprosencefalia lobar
- Hipoplasia pontocerebelosa
 - Lisencefalia
- Agenesia del cuerpo calloso
- Quiste de la bolsa de Blake
 - Polimicrogiria
 - Paquigiria
- Hipoplasia vermiana



Anomalías Adquiridas (8 casos)

- Infartos multifocales
- Encefalomalacia con polimicrogiria reparativa
- Encefalomalacia quística/hemorrágica

Enfrentamiento

A todos los pacientes con microcefalia
($< -3DS$, $< -2 DS$ considerar)

1. **Historia Familiar:** Evaluar consanguinidad, historia de microcefalia con y sin déficit intelectual
2. **Neurosonografía:** realizar por operador experto
3. **Evaluación anatómica completa**
4. **Ecocardiografía**
5. **Serologías TORCH – Zika**
6. **Amniocentesis para cariotipo, CMA, WES**
7. **RM fetal**

Pronóstico y seguimiento según resultados



Macrocefalia

Conceptos



MACROCEFALIA / MACROCRÁNEO

Postnatal: **CC \geq +2DS sobre la media** o p98.

- Descartar hidrocefalia, hematoma subdural y tumores.

Prenatal: no hay consenso, pero se tiende a usar misma definición postnatal.

- Por lo general no se diagnostica en la gestación, o se manifiesta en el tercer trimestre.

MEGALENCEFALIA

Volumen de parénquima cerebral aumentado.

- Confirmación definitiva sólo se puede hacer post natal o en autopsia (peso cerebral \geq +2 z score).
- Se asocia a macrocefalia cuando es global.

Se tienden a utilizar como sinónimos si se ha excluido la ventriculomegalia o los espacios subaracnoideos aumentados.

Generalidades

Epidemiología

0,2-2% en RN y niños:

- Predominio en sexo masculino: 65-79%.
- Típicamente los fetos masculinos tienen HC 0,3-0,5 DS más que femeninos (necesidad de curvas customizadas por sexo).

Problemas de aprendizaje

Alteración DPM

Patogenia



Proliferación



Apoptosis

Existe un aumento del número de neuronas, morfológicamente normales

Clasificación

Macrocefalia primaria o aislada

Macrocefalia familiar benigna

- 50% de macrocefalias.
- Herencia principalmente AD, hay historia familiar.
- Predominio en hombres.
- Se corresponde con un aumento del espacio subaracnoideo.
- Moderada, típicamente z score < 2,5 DS
- Tiende a tener buen pronóstico neurológico

Macrocefalia sindrómica o sintomática

- Consecuencia de anomalías genéticas o estructurales.
- Mayor riesgo de alteración del neurodesarrollo.
- Causas más frecuentes: VMG severa, **megalencefalia (niños)**.
- Puede manifestarse o no en vida prenatal (Sd X frágil).



Síndromes	Sobrecrecimiento	Esqueléticas	Neurocardiofaciocutaneo
Neurofibromatosis Tipo1	Sotos	Acondroplasia	Costello
Hemimegalencefalia	Simpson-Golabi-Behemel	Displasia Tanatofórica	Metabólicos
Macrocefalia frontal – Polimicrogiria	Perlman	Displasia campomélica	Aciduria Glutárica
	Megalencefalia, polimicrogiria, hidrocefalia	Cefalosindactilia Creig	

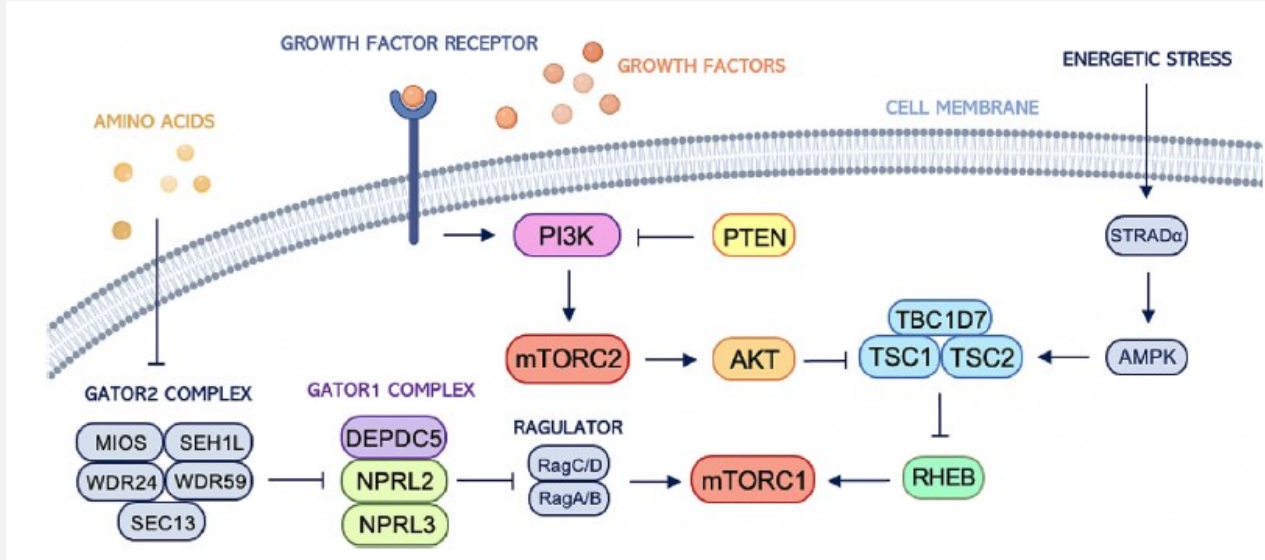
Genética



- Anomalías cromosómicas:
 - T21, T18, T13
 - Microdeleciones (22q11, 16p11.2)
- OMIM: más de 300 genes asociados
- Rendimiento cariotipo y CMA bajo (CMA 0,12-1,9%).
- Mayoría de alteraciones son **monogénicas**.

Genética

Principal vía alterada: mTOR → 71%



La macrocefalia ocurre principalmente por alteraciones monogénicas que afectan la vía de **PI3K-AKT-MTOR** la cual regula el crecimiento celular, síntesis de proteínas y autofagia.

Componentes de esta vía altamente expresado en células de la glía radial externa (células madre predominantes en la corteza en desarrollo).

Otras: RAS/MAPK.

- Su activación afecta la proliferación y desarrollo de las células del sistema nervioso.
- Ej: síndrome de Costello, Noonan.

Genética

Exoma

Prenatal Exome Sequencing for Fetal Macrocephaly: A Large Prospective Observational Cohort Study

87 fetos con macrocefalia y CMA (-)

39,1%
WES trío
P/LP

TABLE 2 | Diagnostic yields by prenatal exome sequencing in macrocephalic fetuses with or without structural abnormalities.

Characteristics	Number	P/LP (%)
Isolated macrocephaly	47	8 (17.0)
Non-isolated macrocephaly	40	26 (65.0)
Macrocephaly with non-isolated CNS abnormalities	1	1 (100.0)
Ventriculomegaly and micromelia	1	1 (100.0)
Macrocephaly with CNS abnormalities	16	9 (56.3)
Ventriculomegaly	10	6 (60.0)
Enlarged cisterna magna	4	1 (25.0)
Megalencephaly	2	2 (100.0)
Macrocephaly with extra-CNS abnormalities	23	16 (69.6)
Micromelia	14	14 (100.0)
Ectopic kidney	1	1 (100.0)
Ascites	1	1 (100.0)
Ventricular septal defect	1	0 (0.0)
Bilateral renal pelvis	1	0 (0.0)
Hepatomegaly	1	0 (0.0)
Pleural effusion	1	0 (0.0)
Cleft lip and palate	1	0 (0.0)
Diaphragmatic hernia	1	0 (0.0)
Polycystic renal dysplasia	1	0 (0.0)
Total	87	34 (39.1)

Abbreviations: CNS, central nervous system; P/LP, pathogenic or likely pathogenic variants.

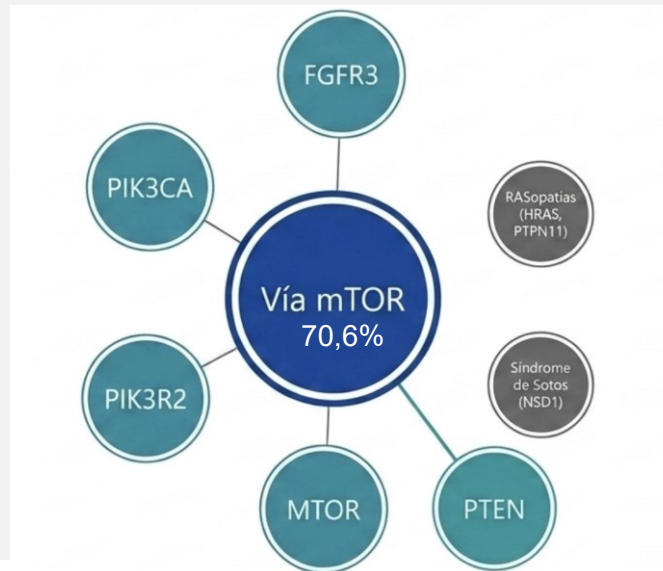
Genética

Exoma

Prenatal Exome Sequencing for Fetal Macrocephaly: A Large Prospective Observational Cohort Study

87 fetos con macrocefalia y CMA (-)

39,1%
WES trío
P/LP



Mayor riesgo de variante P/LP en WES:

- Diagnóstico <32 semanas
- Z score $\geq +3$ DS
- Micromelia
- Ausencia de feto GEG

Macrocephaly and brain overgrowth

CHD8, EXT2, HERC1, MITF, NFIB, PAK1, PTEN, RIN2, RNF135, SPOP, TBC1D7, TRIO, ZBTB7A, AKT1, GCDH, GFAP, HEXB, NDUFS4, PIK3CA, Other genes in PI3K/AKT/mTOR pathway

Genética



Exoma

Prenatal Exome Sequencing for Fetal Macrocephaly: A Large Prospective Observational Cohort Study

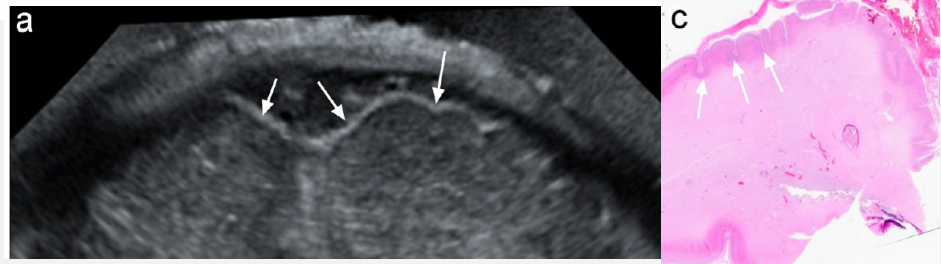
El estudio genético por en LA o sangre tiene limitaciones debido al posible **mosaicismo somático**. El uso de WES en casos negativos de CMA, tiene un alto rendimiento diagnóstico. Sin embargo, debe considerarse la proporción relativamente alta de pacientes con **mutaciones postcigóticas** que no están presentes en los amniocitos, como se demostró en uno de los casos, en quien solo el 8 % de su ADN presentaba variantes, pero el 20 % del ADN cerebral estaba afectado.

Anomalías asociadas

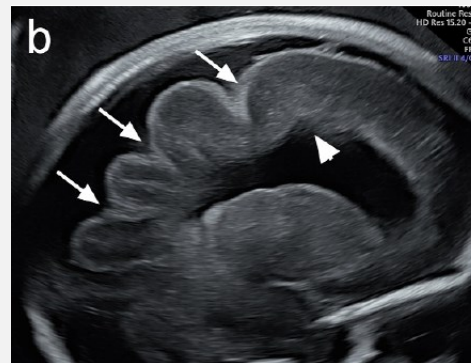
89%



Imaging finding	Number
Abnormal sulcation (PMG)	13 (68,4%)
Frontal bossing	11 (57,9%)
Elongated corpus callosum	11 (57,9%)
Thick corpus callosum	4 (21,1%)
Other facial dysmorphism	4 (21,1%)
Polyhydramnios	4 (21,1%)
Ventriculomegaly	3 (15,8%)
Abnormal cerebellum	3 (15,8%)
Digit malformations	3 (15,8%)
Large CSP	2 (10,5%)
Increased EAS	1 (5,3%)
Short femur length	1 (5,3%)
Abnormal shape of LV	1 (5,3%)
Asymmetric ventricles	1 (5,3%)
Ocular anomalies	1 (5,3%)
PVPC	1 (5,3%)
Calcifications	1 (5,3%)



Polimicrogiria



MDC



37mm

23 s
CC grande
Frontal bossing

Abbreviations: CSP, cavum septum pellucidum; EAS, extra-axial space; LV, lateral ventricles; PMG, polymicrogyria; PVPC, periventricular pseudocyst.

Anomalías asociadas

89%



Imaging finding	Number
Abnormal sulcation (PMG)	13 (68,4%)
Frontal bossing	11 (57,9%)
Elongated corpus callosum	11 (57,9%)
Thick corpus callosum	4 (21,1%)
Other facial dysmorphism	4 (21,1%)
Polyhydramnios	4 (21,1%)
Ventriculomegaly	3 (15,8%)
Abnormal cerebellum	3 (15,8%)
Digit malformations	3 (15,8%)
Large CSP	2 (10,5%)
Increased EAS	1 (5,3%)
Short femur length	1 (5,3%)
Abnormal shape of LV	1 (5,3%)
Asymmetric ventricles	1 (5,3%)
Ocular anomalies	1 (5,3%)
PVPC	1 (5,3%)
Calcifications	1 (5,3%)



Abbreviations: CSP, cavum septum pellucidum; EAS, extra-axial space; LV, lateral ventricles; PMG, polymicrogyria; PVPC, periventricular pseudocyst.

Pronóstico

- Z score 2-2,5 aislada: desarrollo normal.
- Z score ≥ 2 + anomalías estructurales o $\geq 2,5$: se asocia a retrasos del neurodesarrollo.
- Algunos autores han descrito que $HC > 2DS$ se asocia con nivel de menor de inteligencia.
- Síndrónica: epilepsia, TEA, dificultades en el aprendizaje, déficit atencional, retrasos en el lenguaje.
- Patrón de crecimiento acelerado es factor de riesgo para macrocefalia síndrónica.



Hemimegalencefalia

Generalidades

Definición: sobrecrecimiento hamartomoso anormal de un hemisferio cerebral.

- Completo.
- Parcial o focal (hemomegalencefalia lobar o displasia cuadrántica): diagnóstico difícil prenatal.

Puede cursar con macrocefalia.

Secundario a un problema en la proliferación y migración neuronal con una alteración de los genes organizadores *derecha-izquierda*.

La mayoría de los casos son **esporádicos**.



Aislada*



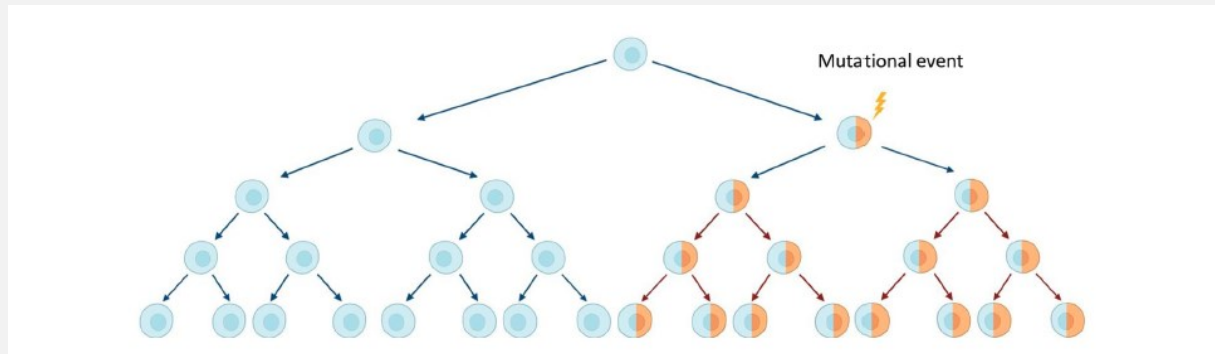
Sindromática (síndromes neurocutáneos, NF tipo 1, complejo esclerosis tuberosa, etc.)

Etiología



Asociada a mTORopatías: **mosaicismos por mutaciones somáticas post cigóticas** precoces.

Displasia cortical focal y hemimegalencefalia serían un continuo.



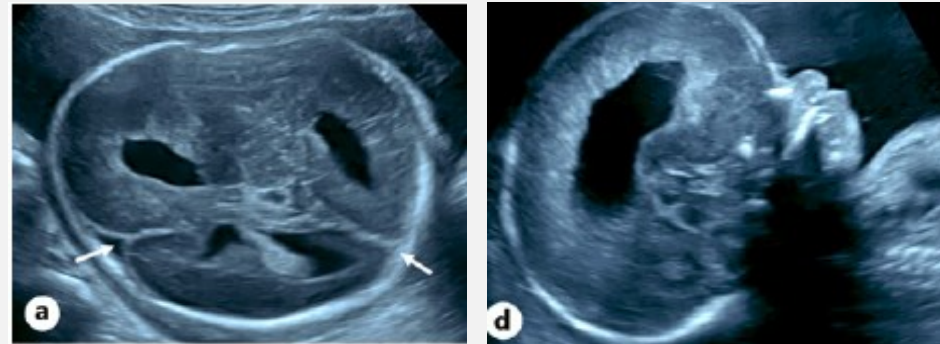
Características imagenológicas



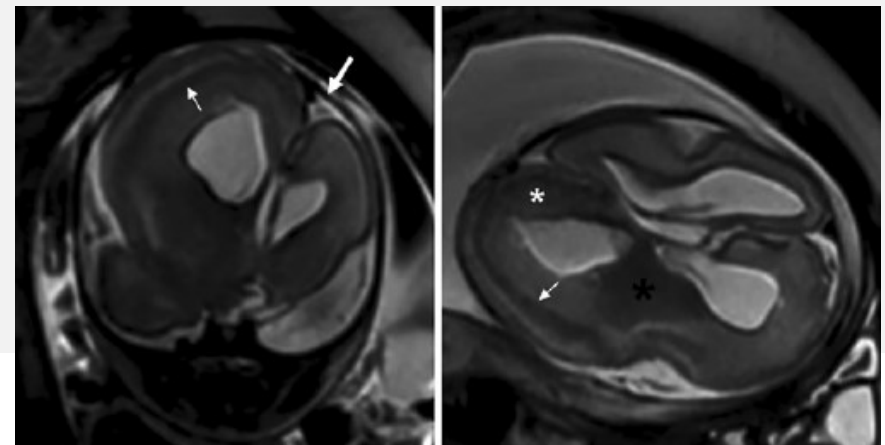
Casos descritos desde las 16 semanas

- Macrocefalia
- Aumento de volumen de un hemisferio asociado a **VMG ipsilateral**
- Desplazamiento de línea media
- Septum pellucidum engrosado o desviado
- Córtex normal o anómalo
- Compromiso de fosa posterior (sobrecrecimiento cerebelar)
- Calcificaciones
- Hemisferio pequeño con hallazgos anormales
- Agenesia CC
- Quiste interhemisférico
- Anomalías extra SNC

Resonancia permite confirmar diagnóstico y detectar anomalías adicionales.



23 s



24 s

Clínica y pronóstico

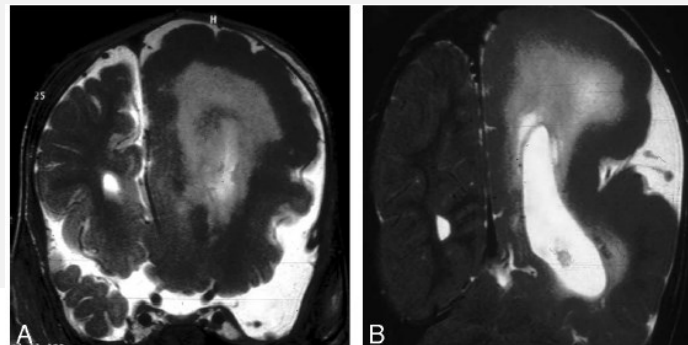


Mal pronóstico.

Epilepsia
refractaria a
tratamiento médico
(hemisferectomía)

RDSM

Hemiparesia
contralateral





Complejo Esclerosis Tuberosa

Generalidades



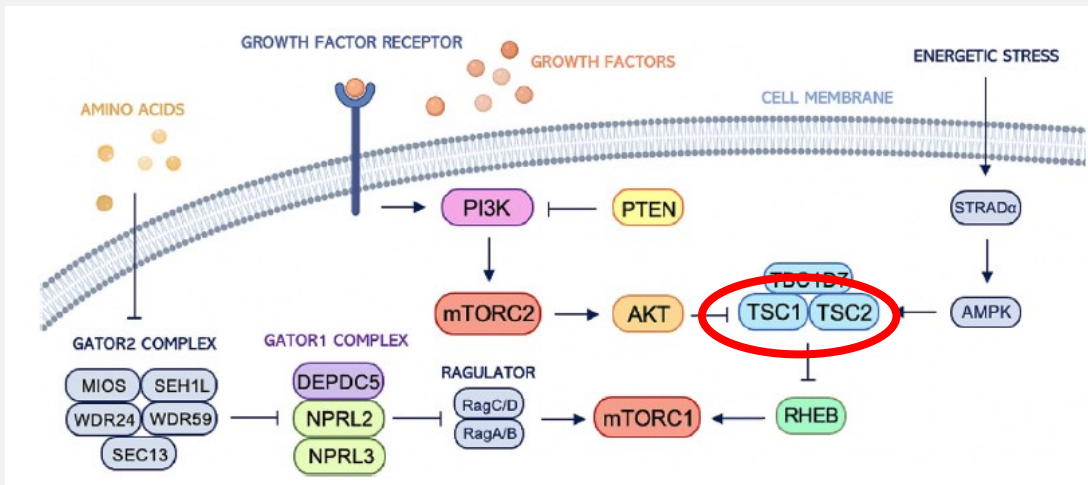
Síndrome neurocutáneo caracterizado por proliferación anormal de neuronas y glía en forma de hamartomas o tumores de bajo grado, con anomalías de migración y de diferenciación acompañantes.

Compromete diversos órganos: **corazón**, **cerebro**, pulmones, riñones, piel, ojos, huesos.

1-6.000 – 10.000 RNV:

- Más de la mitad de los casos no se diagnostica en vida prenatal.

Genética



Vía mTOR

Autosómico dominante, alta penetrancia, expresividad variable.

1/3 heredado, 2/3 de novo.

Mutaciones en genes:

- TSC1 - 9q34 (hamartina): 10-30%.
- **TSC2 - 16p13.3 (tuberina): más frecuente.**

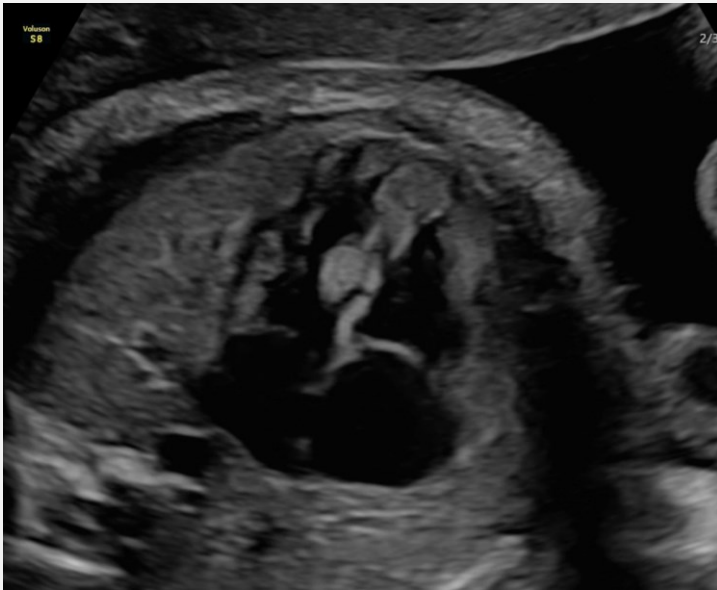
En el 15% no se identifica la mutación: mosaico.

Teoría del doble hit (pérdida de heterocigosidad por mutación somática): da origen a los hamartomas característicos.

Detección con NSG.

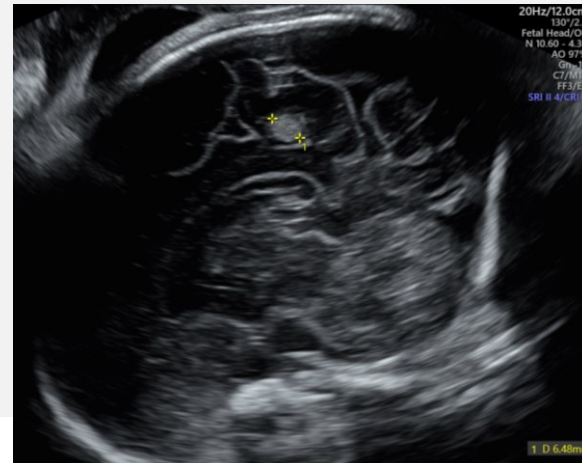
Hallazgos ecográficos

Aparecen desde las 27-30 semanas



Rabdomiomas: mayor
detección prenatal (> 50%)

Múltiples 66%, único 33%

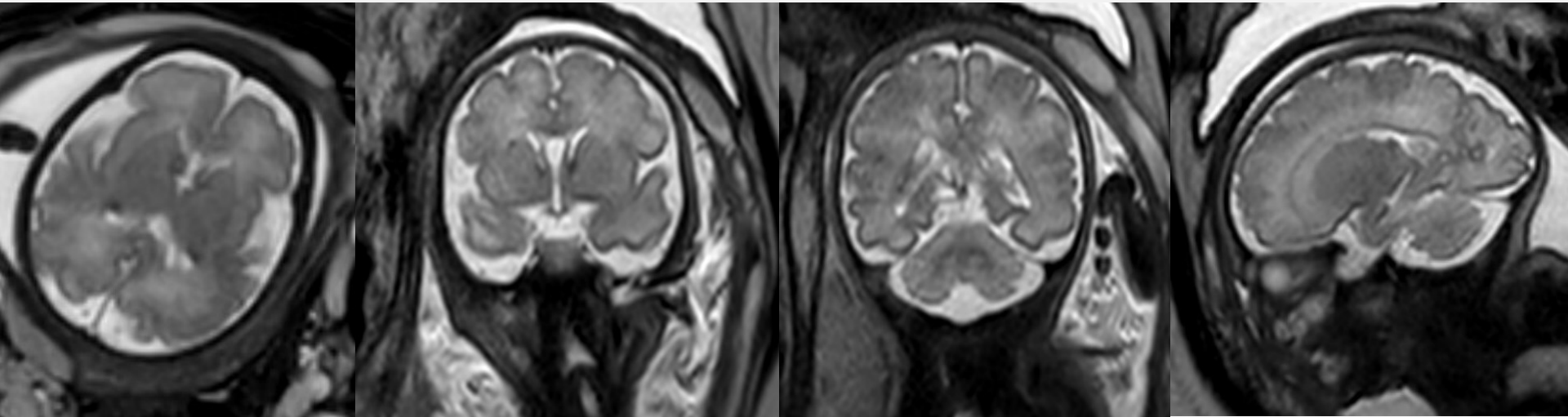


Túberes

Resonancia Fetal



Tendría mejor capacidad para detectar lesiones cerebrales.



Clínica y Pronóstico



- Clínica muy variable.
- Neurológico hasta en 85%: convulsiones resistentes a fármacos, alteración del neurodesarrollo, TEA, trastornos de conducta.
 - Número de túberes ¿no se asocia al pronóstico?
 - RM normal prenatal o postnatal no descarta complicaciones posteriores
- Triada postnatal hasta en el 30%: angiofibroma facial, retraso mental y convulsiones.
- Tratamientos en estudio.

Clínica y Pronóstico

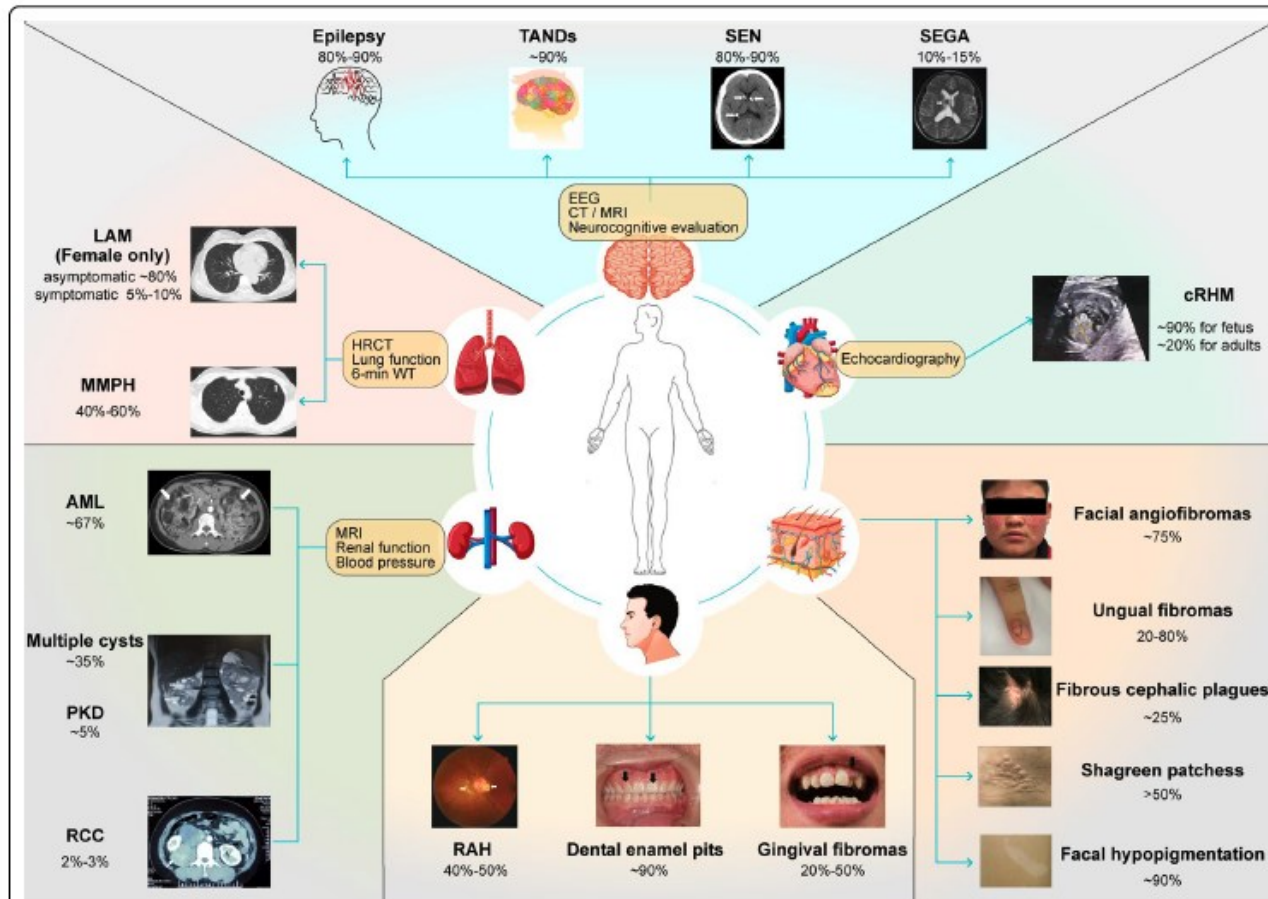


Fig. 1 Clinical features of TSC are diverse and involve multiple systems. The most frequently affected systems, their associated lesions, and examination methods are shown. Percentages represent the approximate incidence in patients with tuberous sclerosis complex (TSC). *AML* angiomyolipomas; *cRHM* cardiac rhabdomyoma; *LAM* lymphangioleiomyomatosis; *MMPH* multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia; *PKD* polycystic kidney disease; *RAH* retinal astrocytic hamartoma; *RCC* renal cell carcinoma; *SEGA* subependymal giant cell astrocytoma; *SEN* subependymal nodule; *TAND* tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorder

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°12

Desórdenes de Proliferación o Apoptosis Neuronal

Dra. Paula Zuazagoitia R.
Mayo 2026