



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

AREA DE SALUD HUMANA

NIVEL DE POSGRADO

POSTGRADO DE RADIOLOGIA

**PERIODO 2003 – 2005**

“CORRELACION CLINICA CON IMAGEN POR IRM Y TAC DE TRASTORNOS CEREBRALES DE LA DIVERTICULACION, SEGMENTACION, SULCACIÓN Y MIGRACION CELULAR EN NIÑOS DE 0 A 5 AÑOS DE EDAD QUE ACUDEN AL SERVICIO DE RADIOLOGIA DE LA CLINICA PICHINCHA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2005 A OCTUBRE DEL 2008”

*Tesis previa a la obtención del Título de  
Especialista en Radiología e Imágenes*

**AUTORA:**

**DRA. CATHERINE SOTOMAYOR REYES**

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Fabián Lozano

**Quito – Ecuador**

**2009**

## CERTIFICACION

Dr.

Fabián Lozano

**DIRECTOR DE TESIS**

Ciudad.-

### **CERTIFICA:**

Que, la doctora **CATHERINE SOTOMAYOR REYES**, ha cumplido las disposiciones reglamentarias referentes a la denuncia, desarrollo y levantamiento del texto de la tesis de grado ***“Correlación clínica con imagen por IRM y TAC de trastornos cerebrales de la diverticulación, segmentación, sulcación y migración celular en niños de 0 a 5 años de edad que acuden al servicio de radiología de la Clínica Pichincha en el periodo comprendido entre Enero del 2005 a Octubre del 2008”***.

Por lo cual autorizo para que se proceda al trámite respectivo para la defensa y publicación de la tesis de acuerdo a las disposiciones reglamentarias.

Loja, febrero de 2010

Dr. Fabián Lozano  
**DIRECTOR DE TESIS.**

## **AUTORÍA**

Todas las ideas, afirmaciones, documentación y proyecciones que constan en el siguiente trabajo de acción, mismo que ha sido puesto en ejecución, son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Loja, Febrero del 2010

---

Dra. Catherine Sotomayor  
Cédula No. 110347417-5

## AGRADECIMIENTO

Dejo constancia de mi gratitud al Postgrado del Área de la Salud Humana de la Universidad Nacional de Loja, a la clínica Pichincha, que fue el centro en donde se desarrollaron la mayor parte de las actividades del presente trabajo, así como a la Fundación Casa de Fe, cuyos niños permitieron la ejecución de esta investigación.

A Dios Todopoderoso por haberme dado la vida, a mis padres, hermanos y más familiares por ayudarme a cada momento de mi vida dándome el valor suficiente para terminar mi especialidad y continuar forjándome como tal en la vida .

A mis maestros los cuales con sus enseñanzas estuvieron prestos a ayudarme en los tres años de especialidad.

A mis amigos que me prestaron ayuda de una u otra manera y llegar a feliz término en la presente investigación.

Dra. Catherine Sotomayor

## DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado primero a Dios todo poderoso que sin su infinita misericordia no fuera posible mi existencia y las metas alcanzadas.

El fruto de mi inspiración que me ha dado fuerzas y sentido a mi vida, mi querida hija Emily.

A mis padres y hermanos quienes me impulsaron a luchar por mis ideales.

*Catherine Sotomayor*

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| PORTADA.....  | I         |
| CERTIFICACION.....  | II        |
| AUTORÍA.....  | III       |
| AGRADECIMIENTO .....  | IV        |
| DEDICATORIA .....   | V         |
| ÍNDICE.....   | VI        |
| <br>  |           |
| RESUMEN .....   | 1         |
| ABSTRACT .....  | 4         |
| INTRODUCCIÓN.....   | 7         |
| REVISIÓN DE LITERATURA.....   | 11        |
| <br>  |           |
| <b>CAPITULO I.....</b>  | <b>12</b> |
| 1. MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL .....                                  | 13        |
| 1.1.  PROLIFERACIÓN Y MIGRACIÓN CELULARES (UN MES<br>HASTA EL PERIODO POSNATAL) ..... | 15        |
| <br>  |           |
| <b>CAPITULO II.....</b>   | <b>22</b> |
| 2.1.  HOLOPROSENCEFALIA .....   | 23        |
| 2.1.1.  HOLOPROSENCEFALIA ALOBULAR.....   | 23        |
| 2.1.2.  HOLOPROSENCEFALIA SEMILOBULAR.....  | 24        |
| 2.1.3.  HOLOPROSENCEFALIA LOBULAR. ....   | 25        |

|                 |  |           |
|-----------------|--|-----------|
| <b>2.2.</b>     | <b>HOLOPROSENCEFALIA EN IMAGEN .....</b>             | <b>26</b> |
| <b>2.3.</b>     | <b>TRASTORNOS DE LA PROLIFERACIÓN NEURONAL .....</b> | <b>27</b> |
| <b>2.3.1.</b>   | <b>MEGALOENCEFALIA. ....</b>                         | <b>28</b> |
| <b>2.3.1.1.</b> | <b>HEMIMEGALOENCEFALIA EN IMAGEN..</b>               | <b>28</b> |
| <b>2.4.</b>     | <b>TRASTORNOS DE LA MIGRACIÓN NEURONAL.....</b>      | <b>30</b> |
| <b>2.4.1.</b>   | <b>ESQUIZOENCEFALIA. ....</b>                        | <b>30</b> |
| <b>2.4.1.1.</b> | <b>ESQUIZOENCEFALIA EN IMAGEN ...</b>                | <b>31</b> |
| <b>2.4.2.</b>   | <b>PORENCEFÁLIA.....</b>                             | <b>32</b> |
| <b>2.4.3.</b>   | <b>LISENCEFALIA.....</b>                             | <b>35</b> |
| <b>2.4.3.1.</b> | <b>LISENCEFALIA EN IMAGEN.....</b>                   | <b>39</b> |
| <b>2.4.4.</b>   | <b>HETEROTÓPIAS NEURONALES.....</b>                  | <b>42</b> |
| <b>2.4.4.1.</b> | <b>HETEROTOPIAS EN IMAGEN .....</b>                  | <b>44</b> |
|                 | <b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>                     | <b>46</b> |
|                 | <b>RESULTADOS.....</b>                               | <b>51</b> |
|                 | <b>DISCUSIÓN .....</b>                               | <b>61</b> |
|                 | <b>CONCLUSIONES .....</b>                            | <b>67</b> |
|                 | <b>RECOMENDACIONES.....</b>                          | <b>69</b> |
|                 | <b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>                             | <b>71</b> |
|                 | <b>ANEXOS</b>  |           |



# **RESUMEN**



El presente estudio se trata de la correlación clínica de los trastornos cerebrales de la diverticulación, segmentación, sulcación y migración celular con imagen por IRM y TC en niños de 0 a 5 años de edad que acudieron al servicio de radiología de la clínica Pichincha en el periodo comprendido entre Enero del 2005 hasta Octubre del 2008, cuyo universo estuvo constituido por 2760 niños, de los cuales 168 niños presentaron malformaciones cerebrales, diagnosticadas con TC e IRM, en quienes al investigar los antecedentes patológicos personales permitió identificar los principales factores de riesgo siendo el contacto con fertilizantes (derivados del petróleo) el antecedente más importante. La esquizoencefalia asociada a displasia o agenesia del Septum pellucidum que ocupa el primer lugar en éste estudio tiene un porcentaje total de 55.3% seguido de la holoprosencefalia asociada a displasia o agenesia del cuerpo calloso con un porcentaje de 23.7%. La displasia cortical, heterotopias y la hemimegalencefalia denotan porcentajes de 23%, 10.6% 1.6% respectivamente.

Por otro lado los trastornos de la sulcación como la lisencefalia que es consecuencia de una migración neuronal anómala entre los 10 a 14 semanas de gestación, con una superficie cerebral lisa y un manto cortical engrosado, está relacionada directamente con afectaciones de 6 genes y en el 40% estaría en relación con factores ambientales: como es en mi estudio la exposición a fumigantes y al oleoducto petrolero.

En cuanto al cuadro clínico de los pacientes estudiados, la hemiparesia ocupa el primer lugar con un porcentaje 33.24%, seguido de mirada conjugada con un 18.42 % y convulsiones con 19.6% por lo que el presente estudio plantea la necesidad de mejorar hasta donde sea posible las condiciones de vida de la madre en todas las etapas prenatales.



**ABSTRACT**

The present study is the clinical correlation of the cerebral dysfunctions of the diverticulación, segmentation, sulcación and cellular migration with image for IRM and TC in children of 0 to 5 years of age that went to the service of radiology of the clinical Pichincha in the period understood among January of the 2005 until October of the 2008 whose universe was constituted by 2760 children, of which 168 children presented cerebral malformations, diagnosed with TC and IRM in who it allowed to identify the main factors of risk being the contact with fertilizers when investigating the antecedents pathological personnels (derived of the petroleum) the most important antecedent. The esquizoencefalia associated to displasia or impotence of the Septum pellucidum that it occupies the first place in this study have a total percentage of 55.3% followed by the holoprosencefalia associated to displasia or impotence of the callous body with a percentage of 23.7%. The cortical displasia, heterotòpias and the hemimegalencefalia denote percentages of 23%, 10.6% 1.6% respectively.

On the other hand the dysfunctions of the sulcación like the lisencefalia that it is consequence of a migration anomalous neuronal among the 10 to 14 weeks of gestation, with a flat cerebral surface and an augmented cortical mantel, it is related directly with affectations of 6 genes and in 40% it would be in connection with environmental factors: as it is in my study the exhibition to fumigantes and the oil pipeline.

As for the clinical square of the studied patients, the hemiparesia occupies the first place with a percentage 33.24%, followed by look conjugated with 18.42% and convulse with 19.6% for what the present study outlines the necessity to improve up to where it is possible the conditions of the mother's life in all the prenatal stages.

# **INTRODUCCIÓN**

Una de las principales causas de discapacidades de los niños son la holoprosencefalia , esquizoencefalia , displasia cortical y hemimegalencefalia , patologías que pueden ser prevenibles en la mayoría de los casos , tomando en cuenta la causa que lo provoca y esto lo podemos demostrar en el presente trabajo de investigación, en el que profundizamos cada una de las alteraciones que afectan con más frecuencia al desarrollo del cerebro en formación tomando en cuenta, el desarrollo desde las primeras semanas de gestación hasta la vida postnatal en donde se concluyen algunas actividades neuronales como es la mielinización.

En la población de 0 a 5 años de edad que acudieron al departamento de imagen de la clínica Pichincha se encontraron patologías tales como : la lisencefalia, esquizoencefalia, microgiria, holoprosencefalia , displasia del septum pellucidum y del cuerpo calloso , lo cual me motivó a profundizar información sobre las secuelas y pronóstico de las mismas , no solo por el hecho informativo si no para mejorar las condiciones de vida del paciente y trabajar en lo que más sea posible para disminuir las causas que los provocan ,de igual forma es importante tener en cuenta que el diagnóstico precoz mejorará los estilos de vida de los pacientes mediante la intervención multidisciplinaria, entre el Pediatra, el radiólogo y el fisiatra, siendo de vital importancia el diagnóstico precoz mediante la imagenología con IRM y TC

multicorte , convirtiéndose en nuestro medio como los métodos diagnósticos de máxima sensibilidad.

Los trastornos de la diverticulación conducen a la holoprosencefalia por disfunción del mesodermo rostral y cuya etiología es muy variada como son los factores ambientales, genéticos y vasculares .

Los trastornos de la sulcación como la lisencefalia es consecuencia de una migración neuronal anómala entre los 10 a 14 semanas de gestación que da como consecuencia una superficie cerebral lisa y un manto cortical engrosado y etiológicamente está relacionada con afectación de 6 genes , principalmente con el síndrome de Miller Dieker , y en un 40% el factor ambiental.

La esquizoencefalia es un trastorno de la migración neuronal de etiología rara que se relaciona con alteración del gen EMX2 y con infección por citomegalovirus, señalando al factor ambiental como causa no específica.

Conforme se fue desarrollando cada etapa de la presente investigación se obtuvieron datos de las principales causas, identificando al contacto de la madre con fertilizantes, con productos químicos, órganos fosforados y derivados del petróleo como causas frecuentes de presentación de éstas



patologías; siendo la hemiparesia , convulsiones y mirada conjugada el cuadro clínico característico.

En el estudio por RM se utilizaron las secuencias T1, T2, DP inversión recuperación y FLAIR; siendo suficiente el T1 y T2 para los casos de holoprosencefalia, esquizoencefalia y lisencefalia y la Inversión Recuperación, DP y T2 invertido en el caso de las heterotopías.

En un inicio se realizaron 78 tomografías con un tomógrafo de un corte y se culminó con 44 tomografías con un equipo de 16 detectores, éste último nos permitió observar con reconstrucciones 3 D, que nos permiten a parte de estudiar el volumen, visualizar imágenes en 3 planos.

Y finalmente se efectuaron 72 resonancias cerebrales en el equipo de un tesla sin la utilización de medio de contraste.

De la presente investigación podemos concluir que la IRM nos brinda un mejor diagnóstico, no invasivo, con un detalle anatómico exacto que permite al profesional un correcto desenvolvimiento en el momento de confirmar un cuadro clínico de estas malformaciones cerebrales.



## **REVISIÓN DE LITERATURA**

# **CAPITULO I**

# **1. MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

La creación embriológica del cerebro y de la médula espinal a partir de un prosaico fragmento de tejido (la placa medular axial) es un evento portentoso.

A este respecto la ontogenia neural es crítica, dado que el 75% de las muertes fetales y el 40 % de las muertes que se producen dentro del primer año de vida son secundarias a malformaciones del SNC. Las malformaciones del SNC comprenden un tercio de todas las malformaciones congénitas identificadas en el periodo perinatal. El 90 % son defectos del cierre del tubo neural e incluyen anencefalia, espina bífida quística e hidrocefalia. Teniendo en cuenta que el proceso del nacimiento humano carece de importancia para el desarrollo del sistema ectodermo. No obstante, una vez que la placa neural y su canal están formados, continuara su desarrollo y el subsiguiente cierre independientemente de fuerzas externas o de otras capas germinales, y únicamente en armonía con su enigmática sinfonía propia.

Durante la cuarta semana, el canal neural se hace más profundo, sus pliegues se desarrollan en sentido lateral y entonces sufren una fusión

dorsal media para formar el tubo neural que se inicia en la región cervical primordial y avanza en los sentidos caudal y cefálico. Al final de la cuarta semana, los extremos anterior y posterior del canal central (neuroporos) se cierran. El cilindro hueco, cerrado en sus dos extremos, se dilata en sentido rostral y sufre una diverticulación en tres vesículas: anclajes para los futuros cerebro y diencéfalo, mesencéfalo y tallo encefálico. Simultáneamente, grupos de células a lo largo de las márgenes dorsales laterales del tubo neural forman crestas neurales hermanadas. Hay células de las que nacen los ganglios de las raíces dorsales de los nervios raquídeos, los ganglios de los nervios craneales V, VII, VIII, IX y X, el sistema nervioso simpático y las células de Schwann. También durante la cuarta semana, el mesodermo se convierte en primordios vasculares y en somitas, hasta un total de 40. Estas últimas se subdividen en tres primordios: miotoma (músculo), dermatoma (tejido sub-cutáneo) y esclerotoma (vertebras y cráneo). Este proceso es dependiente de la inducción que ejerce el tubo neural sobre el mesodermo adyacente y representa el tercer proceso inductivo crono-específico; en esta ocasión el ectodermo activa al mesodermo.

El fracaso en el proceso inductivo facial prosencefálico conduce a tres procesos inductivos. Esto indica que existe una interdependencia de las capas germinales que requiere la inducción mutua en, al menos,

cuatro fases cronoespecíficas

Estos procesos inductivos se desarrollan en conjunción con la transferencia de sustancias entre células de distintas capas germinales, y presumiblemente como resultado de dicha transferencia, del cual constituye un fenómeno único del tejido embrionario. La interferencia con el crecimiento en este período da lugar a una serie de fracasos inductivos, ya sean dorsales (disráficos), ya anteriores (faciotelencefálicos).

### **1.1. Proliferación y migración celulares (un mes hasta el periodo posnatal)**

A los 30 días de la gestación humana, los procesos inductivos mayores se han completado y se inicia la diferenciación celular. Las células germinales indiferenciadas del tubo neural, incluyendo el epitelio medular, comienzan a proliferar en su *locus* de origen, la zona de la matriz endimaria, formando los límites del sistema ventricular embrionario. Estas células germinales incluyen meduloblastos, precursores de neuronas y oligodendroglia; esponglioblastos, precursores de astrocitos y epéndimo, y precursores celulares de tejido coroidal y pineal. Están en diversas fases de mitosis activa. Su

dinámica puede ser estudiada mediante colquicina, que frena la mitosis, y mediante timidina radiactiva que marca el DNA. Al cesar la mitosis, las células ya no son marcadas y comienzan su migración apartándose de la zona matriz para formar la zona manto circundante (materia gris). Inmediatamente, las células de la zona manto desarrollan prolongaciones que se extienden en sentido lateral para formar la zona marginal (material blanca).

A las 7 semanas, se produce una segunda migración de células posmitóticas del epitelio medular a través de las zonas manto y marginal para formar el córtex cerebral (materia gris). Esta secuencia de dentro - afuera de la migración celular afecta tanto las zonas de materia blanca y gris como la formación de las laminaciones corticales, donde las células más tempranas forman las capas más profundas y las llegadas más tardías atraviesan las capas profundas para formar las regiones superficiales.

La migración celular está controlada metabólicamente y parece ser un proceso auto organizado, guiado por características de membrana de la misma célula. Se produce una auto orientación celular de forma y sustancia, en la cual las poblaciones de células homogéneas se alinean paralelamente en orientación apical basal, formando las laminaciones en cascada de la corteza cerebral. A las 12 semanas, el

córtex cerebral es altamente celular. Aspectos únicos de esta celularidad son:

- 1) La polarización de las neuronas para permitir una conectividad uniforme por la vía de los axones y de las dendritas.
- 2) El hecho de que las neuronas se originan con anterioridad a las células gliales, y las grandes neuronas piramidales antes de las pequeñas células granulares o del tipo I de Golgi.

La misma secuencia de acontecimientos tiene lugar en el cerebelo, pero se inicia algo más tarde. Una zona de células germinales en el techo del IV ventrículo surge el día 32 y se agranda por proliferación celular. Entre los 60 y los 80 días se inicia una migración celular hacia fuera, formando inicialmente la placa cerebelosa, seguida de olas sucesivas de migración responsables de los núcleos del techo (materia gris), las prolongaciones celulares externas (materia blanca), y finalmente el cortex circundante compuesto de células granulares y de Purkinje (materia gris).

Los neuroblastos medidos mediante análisis DNA parecen proliferar principalmente entre las 10 y 18 semanas, y se alcanza el número adulto de neuronas en el prosencéfalo a la mitad de la gestación (20 a 25 semanas), cuando probablemente cesa su proliferación en el



córtex cerebral del ser humano. Sin embargo, los experimentos llevados a cabo en animales modelo sugieren que puede haber producción posnatal de neuronas en los núcleos del hipocampo y del tallo encefálico. La producción de neuronas (células granulares y de Purkinje) empieza mas tarde en el córtex cerebeloso del hombre y del animal que en el cerebro y continua hasta el un décimo mes de vida posnatal. Generalmente, el crecimiento cerebeloso empieza mas tarde y termina antes que el del resto del cerebro, lo que explica la intensa vulnerabilidad de este órgano a diversas lesiones perinatales. Generaciones sucesivas de células migratorias continúan apareciendo en la zona cortical hasta el sexto mes posnatal en el cerebro, y se prolonga el fenómeno hasta el segundo año posnatal en el cerebelo. Queda claro así que la morfogénesis abarca patrones ordenados y reproducibles de eventos espaciales y temporales, en los que el cerebro filogenéticamente más viejo tiene una ontogénesis más temprana. O, dicho con mayor elegancia, la ontogenia recapitula su filogenia. El cosmos aristotélico (patrones dentro de patrones) halla su expresión final en el cosmos privado del hombre: su cabeza.

Durante esta fase se despliega el rápido crecimiento cerebral. A los 30 días de gestación, la escisión bilateral en el abolsamiento telencefálico del prosencéfalo anuncia los hemisferios cerebrales futuros. Se elabora la circulación cerebral y el desarrollo ocular avanza

con la formación de cuencas ópticas y la invaginación de ectodermo que será el futuro cristalino. A los 32 días, el primordio de la placa cerebelosa evoluciona y de los 33 a los 35 días, el cerebro está definido por 5 vesículas cerebrales, que corresponden a las subdivisiones mayores del sistema nervioso central. Las estructuras faciales y ópticas progresan y aparecen los plexos coroideos. A los 40 días, el periodo embrionario finaliza. A los 50 días, los hemisferios cerebrales, los ganglios basales, el tálamo, los nervios simpáticos y parasimpáticos, los ojos y los vasos sanguíneos cerebrales están bien diferenciados. Entre los 2 y los 4 meses, el córtex cerebral tiene una superficie externa lisa y encierra un gran sistema ventricular. En esta época el músculo deviene funcional. El cuerpo calloso se evidencia a los tres meses y se convierte en el haz fibroso de mayor tamaño y más importante que conecta los dos hemisferios cerebrales. Esta vía fibrosa, incluyendo una porción sustancial de la zona marginal, es crítico para guiar las olas sucesivas de neuronas y las células gliales migrantes hasta su último punto de destino cortical. A los 5 meses, fisuras primarias deslindan las áreas sensoriales y motoras corticales mayores, y el desarrollo primario de las circunvoluciones presagia la elaboración lobular o regional de los hemisferios cerebrales. Muchas circunvoluciones están bien definidas a las 28 semanas con un avance significativo de crecimiento que ocurre entre las semanas 26 y 28, y que se refleja en el peso del cerebro. La medula espinal termina al nivel

del III segmento lumbar. Entre los 7 y los 9 meses aparecen surcos secundarios y la materia gris cortical desarrolla sus características laminares. La complejidad de las circunvoluciones se desarrolla antes en el hemisferio cerebral derecho, lo cual permite inferencias respecto al desarrollo cognitivo que se manifiesta por la comunicación del lenguaje. Justamente antes de nacer, surgen surcos terciarios, la laminación esta casi completada y la migración neuronal y la producción de células gliales continua en el córtex cerebral hasta el sexto mes posnatal.

Los insultos a la morfogénesis después del primer mes de gestación dan lugar a trastornos de la proliferación y la migración celular. Los trastornos proliferativos están a menudo genéticamente determinados, con una transmisión dominante autosómica que afecta múltiples órganos corporales. Estos trastornos proliferativos pueden afectar uno o varios tipos de células del sistema nervioso central o periférico. Ejemplos de proliferación celular anormal que se traduce en la formación de tumores benignos son la esclerosis tuberosa, el síndrome de Sturger-Weber, y la enfermedad de Von Ghausen. Los trastornos de la migración tienen lugar cuando las células no logran alcanzar su destino predeterminado lo cual da por resultado anomalías de la estructura laminar cortical, heterotopias de materia gris e hipoplasia cerebral. Estos últimos trastornos son una respuesta celular patológica

a una amplia gama de insultos tóxicos y no representan entidades patológicas específicas. Las infecciones, la irradiación y los fármacos constituyen un sustancial porcentaje de estos insultos. Por ejemplo, el crecimiento rápido proliferativo de neuroblastos está muy correlacionado con la alta incidencia de retraso mental y microcefalia en niños expuestos cuando fetos a la radiación de la bomba atómica antes de las 18 semanas de gestación.

# **CAPITULO II**

## 2.1. HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia es consecuencia de un fallo en la separación del prosencéfalo embrionario en dos hemisferios cerebrales simétricos. El defecto se produce antes del día 23 de la gestación. Solo se observa un único lóbulo (holosfera). “No existe una separación sagital diferenciada del encéfalo por una incisura interhemisférica a nivel del primordio del telencéfalo o del diencéfalo”<sup>1</sup>. El ventrículo prosencefalico queda sin dividir y persiste como un único ventrículo.

Los defectos de la segmentación pueden ser de una intensidad variable. Las manifestaciones van desde un cambio mínimo, como un único incisivo central o un coloboma por fisura de la coroides, hasta la prosencefalia, una aberración estructural devastadora. Las deformidades de la holoprosencefalia pueden clasificarse en tres categorías fundamentales; alobular, semilobular y lobular [DeMyer, 1971], en orden de mayor a menor gravedad. El fallo de la división prosencefalica y de la posterior formación de dos hemisferios determinara la magnitud y la clasificación de la anomalía,

***Características clínicas.*** “La mayoría de los pacientes con holoprosencefalia sufre un grave retraso en su desarrollo, cuadriplejia

---

<sup>1</sup> Leech y Shuman, 1986; Peach, 1965

espástica, crecimiento inadecuado y convulsiones. También pueden presentar disfunciones neuroendocrinas por defectos en ambos lóbulos hipofisarios y por hipoplasia secundaria de los órganos diana endocrinos”<sup>2</sup> [Romshe y Sotos, 1973]. La malformación se confirma mediante la ecografía craneal y la TC. El EEG está suprimido a nivel de la región afectada por la holoprosencefalia.

La holoprosencefalia es más frecuente en hijos de mujeres diabéticas. En algunos pacientes holoprosencefálicos se pueden detectar algunas anomalías cromosómicas, como trisomías 13 y 18, deleciones 18p- y 13q-, anillos 18, y triploidias. Puede producirse una herencia autosómica dominante y recesiva, pero la mayoría de los casos son esporádicos [Cohen, 1982a, 1982b]. Recientemente se han publicado casos de holoprosencefalia asociada al «síndrome de pseudotrisomía 13» [Cohen y Gorlin, 1991], La holoprosencefalia puede ser también secundaria a una infección intrauterina de toxoplasmosis o sífilis, y a la exposición al alcohol [Freide, 1989; Ronen y Andrews, 1991],

### **2.1.1. Holoprosencefalia alobular.**

La holoprosencefalia alobular es consecuencia de un desarrollo rudimentario del prosencéfalo, con ausencia de formación de una fisura interhemisférica. El telencéfalo no dividido se mantiene como un lóbulo

---

<sup>2</sup> Romshe y Sotos, 1973

solitario sin bulbos ni vías olfatorias [DeMyer, 1975].

La holoprosencefalia cerebral se asocia a diferentes combinaciones de defectos del tercio medio facial. El mesodermo precordial constituye el primordio de los huesos faciales medios. La holoprosencefalia se acompaña de anomalías faciales por una alteración en el proceso de inducción que en última instancia modela el ectodermo neural y el mesodermo precordial. Cuando el mesodermo precordial es defectuoso, pueden deformarse los huesos de la línea media. La división del prosencéfalo puede interrumpirse en diferentes puntos durante el proceso de formación. Algunos trastornos incluidos dentro de la holoprosencefalia alobular, como la ciclopia, la etmocefalia, la cebocefalia y la agenesia premaxilar, se asocian a anomalías faciales identificables: de el axioma de “la cara predice el cerebro”<sup>3</sup>.

### **2.1.2. Holoprosencefalia semilobular**

En la holoprosencefalia semilobular se puede distinguir una división prosencefálica, generalmente a nivel posterior, con un segmento intermaxilar hipoplásico. Sin embargo, los lóbulos cerebrales separados están poco desarrollados. El neocortex cerebral no está dividido y se continúa de un lado al otro; los bulbos y las vías olfatorias están poco desarrollados.

---

<sup>3</sup> [DeMyer, 1975].



Entre las anomalías faciales destacan una nariz achatada, hendiduras labiales y palatinas bilaterales, protrusión en la línea media (los restos del blastema premaxilar) e hipotelorismo orbitario. Se han identificado casos con trigonocefalia y microcefalia. Es frecuente un retraso intelectual profundo. En ocasiones, los pacientes superan el periodo de la lactancia.



**Foto No 1** holoprosencefalia semilobar con labio leporino y paladar hendido.

### 2.1.3. **Holoprosencefalia lobular.**

En la holoprosencefalia lobular se observan unos lóbulos frontales bien desarrollados y de peso normal. Se produce una división normal, con la formación de una fisura inter hemisférica normal; sin embargo, cuando el neocortex frontal se prolonga a través de la línea media, la fisura interhemisferica se escorba anteriormente. A veces están presentes los bulbos y vías olfatorias. Puede producirse una agenesia total o parcial del cuerpo calloso. La distorsión facial es nula o mínima. Se han observado casos con trigonocefalia y labio leporino, y es corriente el retraso mental

grave. El diagnóstico se confirma mediante técnicas de neurodiagnóstico por imagen.

## **2.2. HOLOPROSENCEFALIA EN IMAGEN**

“En la holoprosencefalia alobar la forma más severa son muy evidentes tanto por tomografía como por IRM en donde se evidencia fusión de los tálamos lo cual resulta de la ausencia del tercer ventrículo , sin identificarse la cisura interhemisférica ,la hoz del cerebro y el cuerpo calloso.. Un holovertebrículo en forma semilunar se sucede luego de un gran quiste dorsal que ocupa la mayor parte del cerebro. Las arterias cerebrales anteriores son casi siempre impares y presentan un solo tronco arterial que abastece a las ramificaciones de los territorios de las arterias cerebrales anteriores en ambos hemisferios cerebrales”

En la forma semilobar los estudios en imagen revelan que la cisura interhemisférica y la hoz del cerebro se encuentran parcialmente formadas en las porciones posteriores del cerebro no obstante las regiones anteriores (frontales) del cerebro permanecen fusionadas y no desarrolladas por completo. Hay formación primitiva de los cuernos temporales, aunque el hipocampo está compuesto de manera incompleta. Ausencia del Septum Pellucidum y el cuerpo calloso está parcialmente presente.

En la forma lobar la cisura interhemisférica y la hoz del cerebro se extienden dentro del área frontal del encéfalo aunque la hoz anterior puede ser hipoplásica. El Septum pellucidum está ausente así como los lóbulos frontales hipoplásicos. Los cuernos temporales y tercer ventrículos están mejor definidos que en la forma antes descrita. Algunos autores lo encuadran a esta forma como una displasia septo óptico síndrome de Morsier donde existe hipoplasia de los nervios ópticos e hipoplasia o ausencia de Septum pellucidum.

## **2.3. Trastornos de la Proliferación Neuronal**

### **2.3.1. MEGALOENCEFALIA.**

La megalencefalia es un trastorno de la proliferación neuronal en el que el encéfalo alcanza un peso y un tamaño más de dos desviaciones estándar por encima de la media. Esta proliferación celular y volumétrica se acompaña de heterotopías neuronales y otras las anomalías de la migración neuronal. La megalencefalia aparece en muy diversos trastornos y síndromes clínicos, puede ser unilateral o bilateral, y produce un enorme espectro de síntomas cognitivos y motores.

Los pacientes afectados presentan macrocefalia en el momento del nacimiento y en la primera infancia atraviesan con un cuadro convulsivo intratable que comienza a muy temprana edad (antes del primer año),

hemiplejía y severo retraso del desarrollo. Existe un alto índice de hemimegalocéfalia en pacientes con síndrome del nevo epidérmico. Otros síndromes se relacionan como el síndrome de Proteo, hipomelanosis unilateral de Ito, neurofibromatosis tipo I y esclerosis tuberosa.

Desde el punto de vista histopatológico se resume que en este trastorno existe una disminución importante de neuronas con excesiva cantidad de células gliales junto con anomalías de la proliferación y diferenciación de neuronas.

### **2.3.1.1. Hemimegalocéfalia en Imagen**

En la TC e IRM se muestra una dilatación moderada a pronunciada del hemisferio comprometido. La corteza es displásica con circunvoluciones amplias, surcos poco profundos y engrosamiento cortical, sin embargo el patrón de las circunvoluciones puede presentarse entre normal a francamente agríco. No existe una adecuada relación gris blanca, esto es más notoria en la IRM siendo muy esencial para la valoración de las heterotopías que los acompañan (Fig. 1). El ventrículo lateral afectado es agrandado, el cuerno frontal anormalmente recto con dirección superior y anterior. En estudios radiológicos de seguimiento se pudo determinar que en ciertos pacientes debido al estado epiléptico tiende a atrofiarse el hemisferio afectado más o menos al año de vida ya que el tejido cerebral se encuentra

reemplazado por tejido gliótico.

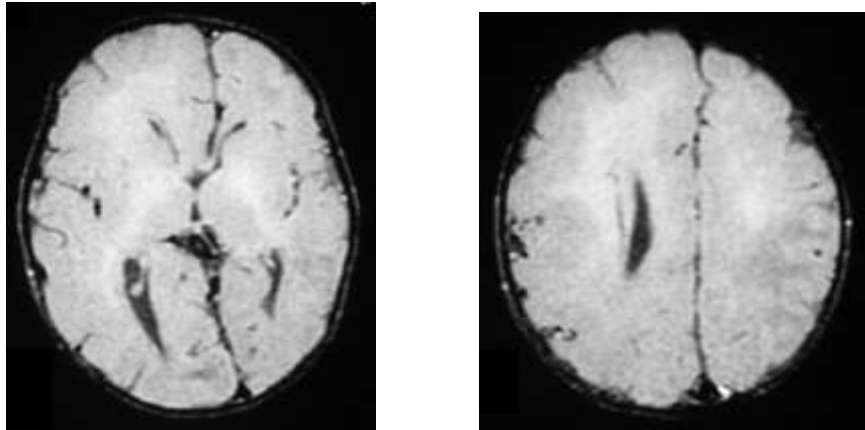


FIGURA No 1 Paciente de 3 años de edad con convulsiones intratables.

La indicación es la hemisferectomía si el lado contralateral no presenta defectos corticales e incluso utilizando la embolización arterial.

## 2.4. TRASTORNOS DE LA MIGRACIÓN NEURONAL

### 2.4.1. ESQUIZOENCEFALIA.

El termino **esquizoencefalia** se aplica a la existencia de hendiduras en los hemisferios cerebrales como consecuencia de un desarrollo defectuoso del manto cortical durante la migración neuronal del primer trimestre de la gestación.”<sup>4</sup> .

---

<sup>4</sup> [Yakovlev y Wadsworth, 1946].

Las hendiduras se localizan casi invariablemente en la zona de la cisura de Silvio. La cavidad encefálica está llena de líquido y cubierta por una duramadre normal o por una fina membrana de piamadre-aracnoides. Las circunvoluciones vecinas siguen un patrón anormal.

**Características Clínicas.** “La esquizoencefalia produce un profundo retraso intelectual, epilepsia y espasticidad generalizada. Los hallazgos clínicos suelen correlacionarse con el tamaño de la lesión”<sup>5</sup> “y aunque es típicamente esporádica se ha descrito una forma familiar”. Mediante las técnicas de neurodiagnóstico por imagen se pueden observar defectos simétricos o unilaterales en las regiones de Silvio (fig.3).

#### **2.4.1.1. Esquizoencefalia en Imagen**

En imagen por IRM o TC se observan hendiduras en el hemisferio afectado con una sustancia gris de superficie irregular. Cuando es bilateral en un 80% son simétricas, de ubicación fronto parietal. La sustancia gris que recubre a la hendidura puede extenderse dentro del ventrículo bajo la forma de heterotopias subependimaria. Es necesario realizar estudios en los tres planos del espacio en los casos de hendiduras de labio cerrado ya que el corte puede ser paralelo a la misma e imposible de ser visto.

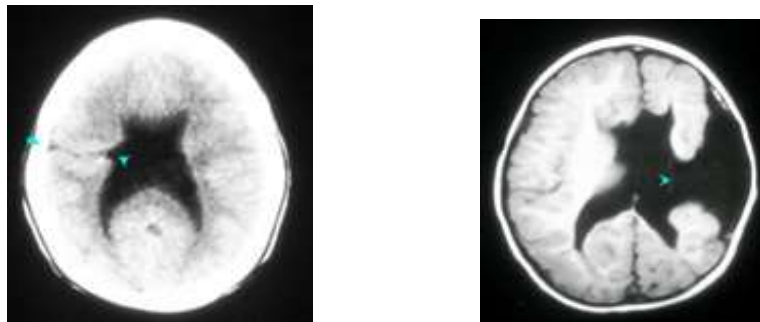
---

<sup>5</sup> Aniskiewicz y cols., 1990],

El Septum pellucidum se muestra ausente en un 70 % de los casos y casi el 100% cuando las hendiduras son bilaterales.

El cráneo se expande sobre el orificio de la esquizoencefalia con labios abiertos esto se da por permanentes pulsaciones de LCR que emanan de los ventrículos laterales y se propagan a través de las hendiduras. Cuando la plagiocefalia (asimetría craneal o cabeza oblicua ) es severa se realiza una derivación ventrículo peritoneal para amortiguar las pulsaciones y revertir parcialmente la asimetría craneal.

Uno de los diagnósticos diferenciales radiológicos de la esquizoencefalia es la porencefalia.



*Figura No. 2 A la izquierda esquizoencefalia de labio cerrado y a la derecha de labio abierto.*

### **2.4.2. PORENCEFALIA.**

La porencefalia es un trastorno que a veces se confunde con la esquizoencefalia. Puede deberse a uno de los siguientes procesos

anormales: en uno se produce una alteración del tejido encefálico normal, y en el otro se observa un fallo en el proceso de inducción y una migración neuronal aberrante. Los términos *porencefalia encéfalocística* y *seudoporencefalia* hacen referencia a defectos circunscritos de la cubierta encefálica que raras veces se comunican con los ventrículos y que se deben a una destrucción del tejido cerebral. “La porencefalia puede ser secundaria a una hemorragia intracerebral periventricular con posterior encéfalomalacia en lactantes prematuros”<sup>6</sup> .

“Los quistes porencefálicos pueden acompañarse de un encefalocele, alopecia y otros defectos craneales superpuestos”<sup>7</sup>. “También puede acompañarse de nevos sebáceos lineales y de un fallo en el desarrollo de los senos venosos cerebrales”<sup>8</sup>. La disfunción motora puede ir desde una, monoparésia espástica a una hemiplejía. Las lesiones bilaterales producen parálisis bulbar supranuclear. La afectación de los ganglios basales puede dar lugar a hipotonía durante el periodo neonatal; durante el primer año de vida pueden producirse movimientos involuntarios anormales, habitualmente de tipo atetósico es decir movimientos lentos ondulatorios y de la cara y extremidades. “También son frecuentes una demora o detención del crecimiento y el desarrollo, epilepsia e hidrocefalia”<sup>9</sup> .” Si el quiste se dilata, el aumento consiguiente de la presión intracraneal provocara un deterioro

---

<sup>6</sup> [Pasternak y cols., 1980].

<sup>7</sup> Yokota y Matsukado, 1979].

<sup>8</sup> [Chalhub y cols., 1975].

<sup>9</sup> [Nixon y cols., 1974].



neurrológico progresivo e hidrocefalia”<sup>10</sup>. Se puede revelar la presencia del quiste o los quistes mediante técnicas de neurodiagnóstico por imagen, como la TC y la ecografía. En algunos pacientes es necesario instilar un medio de contraste durante la TC para determinar si el quiste se comunica con el sistema ventricular. En caso de aumento progresivo del tamaño del quiste porencefálico está indicada la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. “Por otra parte, un déficit neurológico progresivo puede ser una indicación para la resección quirúrgica o la derivación.

En estos casos hay que proceder a una valoración neurorradiológica especial para determinar las relaciones entre el quiste y el sistema ventricular”<sup>11</sup>.

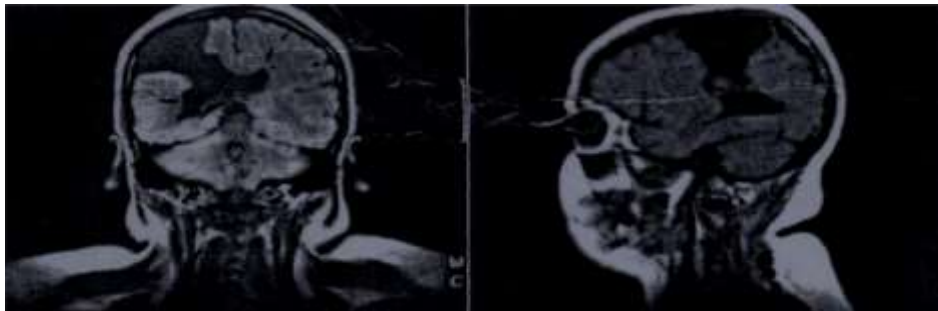


Figura 3 Esquizoencefalia unilateral en una chica de 17 años. A, Defecto esquizoencefálico hendido abierto frontoparietal unilateral sin hidrocefalia. RM coronal ponderada en T, en la que se aprecia tejido de serial cortical (*pliegos*) recubriendo la hendidura hasta la superficie ependimaria. B, RM ponderada en T, en el plano parasagital a través del defecto quístico. (Cortesía de Joseph R. Thompson, Department of Radiation Sciences, Loma Linda University School of Medicine, Loma Linda, California.)

---

<sup>10</sup> [Tardieu y cols., 1981]

<sup>11</sup> Kolawole y cols., 1987].

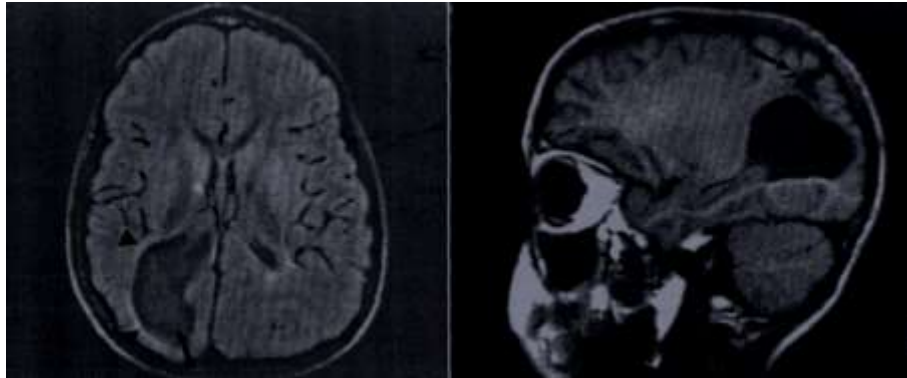


Figura 4 Porencefalia en una niña de 9 años. A, En esta RM axial de espín-densidad el asta occipital dilatada (*flecha*) esta rodeada por tejido con senales brillantes (*puntas de flechas*). B, Además de la senal brillante en el asta quística occipital que aparece en A, en esta imagen de RM parasagital ponderada en T, se aprecia otro signo de agresión parenquimatosa: un surco dilatado focalmente (*flecha*). (Cortesía de Joseph R. Thompson, Department of Radiation Sciences, Loma Linda University School of Medicine, Loma Linda, California.)

### 2.4.3. **LISENCEFALIA.**

“La lisencefalia es una malformación encefálica que se caracteriza por la existencia de una superficie cerebral lisa, un manto cortical engrosado, e indicios microscópicos de migración neuronal incompleta”<sup>12</sup>. Comprende el espectro de malformaciones de la agiria, paquigiria, lo que permite descartar la polimicrogiria y otras displasias corticales. –“La lisencefalia clásica o de tipo I es consecuencia de una migración neuronal anómala entre las 10 y las 14 semanas de gestación”<sup>13</sup>. El encéfalo suele ser de pequeño tamaño, y los ventrículos están dilatados posteriormente. El cuerpo calloso puede ser pequeño o estar ausente. Los hemisferios y los ventrículos cerebrales presentan un patrón claramente inmaduro, que recuerda al del encéfalo fetal. La capa celular superficial recuerda a una corteza inmadura, con alguna

<sup>12</sup> [Earth, 1987; Dobyns y cols., 1992]

<sup>13</sup> [Dobyns, 1987].

separación en zonas similar a las capas III, V y VI de la corteza normal, aunque la población normal esta menguada. Las neuronas heterotópicas están separadas de la capa superficial por una zona a celular, aunque esta tiene un espesor variable y puede faltar. Pueden aparecer heterotopias de sustancia gris en la sustancia blanca, que es mucho más delgada que lo normal. Existen también formas atípicas de lisencefalia con agiria, paquigiria y otros cambios como polimicrogiria, porencefalia y calcificaciones intracerebrales. Otras variantes poco frecuentes son la lisencefalia con microencefalia extrema (perímetro encefálico al nacer, 24-28 cm; peso encefálico inferior a 100 g), y la lisencefalia con hipoplasia cerebelosa.

“La lisencefalia de tipo I puede aparecer en varios síndromes. El síndrome de Miller-Dieker consiste en lisencefalia grave de tipo I, aspecto facial anormal, y a veces otros defectos congénitos. Los cambios faciales consisten en prominencia frontal, hundimiento bitemporal, nariz corta con orificios hacia arriba, labio superior protuberante, borde bermellón (rojo vivo) fino del labio superior, y mandíbula pequeña. Algunos pacientes presentan una extraña calcificación en la línea media, en la región del tabique. Se pueden observar deleciones (anomalía estructural cromosómica con pérdida del ADN cromosomal) visibles de la banda cromosómica 17p13.3 en la mitad de los pacientes, mientras que el resto presenta deleciones

submicroscópicas de la misma región.”<sup>14</sup> La secuencia de lisencefalia aislada consiste en lisencefalia de tipo I o atípica y cambios faciales menores, como mandíbula pequeña y hundimiento bitemporal. “Entre las causas no genéticas destacan las infecciones intrauterinas (como el citomegaliovirus) y los trastornos de la perfusión intrauterina. Un 15-20% de los pacientes con lisencefalia tienen deleciones submicroscópicas de la banda 17p13.3 las cuales suelen ser más pequeñas que las observadas en el síndrome de Miller-Dieker.”<sup>15</sup>

“Se ha observado una herencia autosómica recesiva en algunas familias con lisencefalia aislada «pura», en la lisencefalia aislada con muerte neonatal por insuficiencia respiratoria y al menos en una familia con síndrome de Norman-Roberts, consistente en lisencefalia, microcefalia congénita grave y puente nasal ancho.”<sup>16</sup>. “En una familia se ha observado lisencefalia ligada al cromosoma X recesiva con micropene.”<sup>17</sup>

“La lisencefalia de tipo II es una malformación más compleja consistente en agiria, paquigiria o incluso polimicrogiria, una corteza engrosada y de superficie similar a un empedrado, sustancia blanca edematosa o quística y a menudo, hidrocefalia. La corteza está muy desorganizada, sin capas reconocibles y con una alteración generalizada por la presencia de

---

<sup>14</sup> Dobyms y cols., 1991].

<sup>15</sup> [Ledbetter y cols., 1992].

<sup>16</sup> [Norman y cols., 1976].

<sup>17</sup> [Berry-Kravis e Israel, 1992].

conductos vasculares anómalos y bandas fibrogliales. Estas últimas suelen llegar hasta el espacio subaracnoideo, que puede estar parcialmente obstruido. La sustancia blanca esta poco mielinizada y tiene un gran número de neuronas heterotópicas. Se puede acompañar de malformaciones como ausencia de membrana pellúcida y de cuerpo caloso, hipoplasia del vermis cerebeloso, malformación de Dandy- Walker (Ensanchamiento quístico del cuarto ventrículo que interfiere en el flujo del LCR que determina hidrocefalia con desarrollo incompleto del vérmis y hemisferios cerebelosos) e hipoplasia del tronco encefálico. Estos cambios son el resultado de un proceso prolongado que comienza hacia las 6 semanas y continúa hasta las 24 semanas <sup>18</sup>. Se ha podido observar lisencefalia de tipo II en dos síndromes, los cuales producen distrofia muscular congénita. La distrofia muscular congénita de Fukuyama es el menos grave, aunque todos los pacientes sufren un retraso grave. Las malformaciones oculares y cerebelosas son mínimas o nulas. El síndrome de Walker-Warburg (hidrocefalia, agiria, displasia retinial y encefalocele) incluye importantes malformaciones oculares e hipoplasia vermiana o malformación de Dandy-Walker. Las oculares pueden consistir en micro oftalmía, cataratas, anomalía de Peter, glaucoma congénito y malformaciones retinianas, aunque las ultimas malformaciones son las más constantes.

“También puede guardar relación con este trastorno otro síndrome raro: la

---

<sup>18</sup> [Evrard y cols., 1989a; Dobyys y cols., 1989].

vasculopatía proliferativa con hidranencefalia-hidrocefalia”.<sup>19</sup>

**Características clínicas.** La gestación suele tener una duración normal, aunque muchos lactantes con lisencefalia son pequeños para su edad gestacional y presentan muchos problemas de crecimiento. A menudo produce polihidramnios, pero es una manifestación inespecífica. El aspecto puede ser normal o anómalo, dependiendo del síndrome lisencefálico en particular. En todos los síndromes son habituales el hundimiento bitemporal y la mandíbula pequeña. Solo un pequeño porcentaje de los niños presentan microcefalia al nacer, aunque prácticamente todos la desarrollan durante el primer año de vida. Muchos niños con síndrome de Walker-Warburg tienen hidrocefalia congénita, y suelen tener una cabeza de mayor tamaño. Es frecuente observar en los neonatos hipotonía, problemas para alimentarse, y algunos tienen apnea. Durante los primeros días de vida pueden sufrir convulsiones, de tipo mioclónico, tónico y tónico clónico. Otras manifestaciones neurológicas son: retraso mental grave o profundo, hipotonía que progresa a cuadriplejía espástica, y opistótonos.

#### **2.4.3.1. LISENCEFALIA EN IMAGEN**

“Las imágenes de TC y especialmente de RM permiten visualizar la superficie lisa, el engrosamiento cortical, el adelgazamiento de la sustancia

---

<sup>19</sup> [Norman y McGillivray, 1988].

blanca, la ausencia de interdigitaciones normales entre la corteza y la sustancia blanca, y la dilatación de la parte posterior de los ventrículos laterales, Algunos pacientes presentan además agenesia o adelgazamiento del cuerpo calloso.” (fig. 6).<sup>20</sup>En el síndrome de Walker-Warburg se observan malformaciones cerebelosas, especialmente hipoplasia vermiana o malformación de Dandy-Walker.

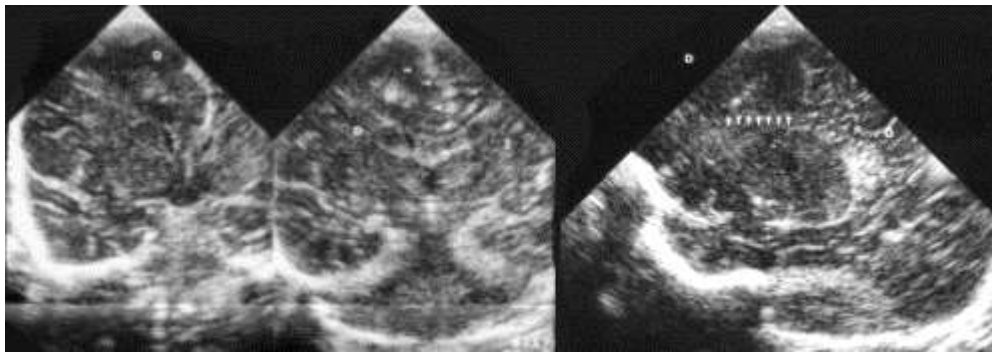


Figura No 5 ecografía transfontanelar en coronal y sagital que muestra áreas de corteza displásica.

“Los diferentes subtipos clínicos tienen diferentes riesgos de recidiva en hermanos. La lisencefalia aislada tiene una etiología heterogénea. El riesgo empírico de recidiva es del 5-7%.”<sup>21</sup>. El riesgo de recidiva del síndrome de Miller-Dieker depende de los resultados de los análisis cromosómicos y del ADN; no se hereda como un rasgo autosómico recesivo. El riesgo de recidiva es del 25% para la lisencefalia aislada con muerte neonatal, el síndrome de Norman-Roberts, la distrofia muscular congénita de Fukuyama y el síndrome de Walker-Warburg. El riesgo de recidiva para los tipos raros

<sup>20</sup> ) [Byrd y cols., 1988].

<sup>21</sup> Dobyys y cols., 1992].

de lisencefalia, como la lisencefalia con microencefalia extrema y la lisencefalia con hipoplasia cerebelosa, puede llegar al 25%. El riesgo de recidiva es del 50% para los hermanos de niños varones con lisencefalia y micropene ligados al cromosoma X. Siempre hay que proceder al estudio y el consejo genético de las familias de niños con lisencefalia.

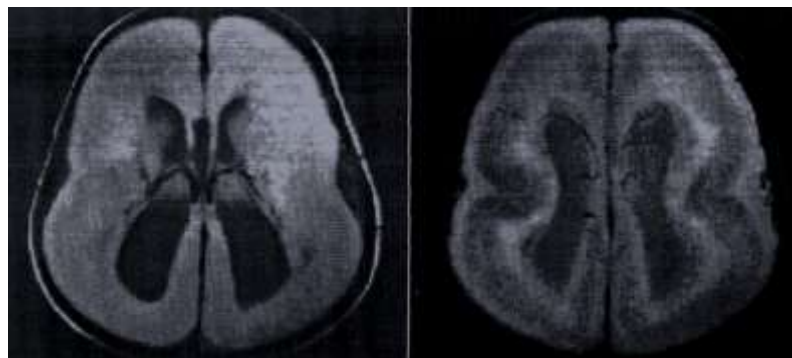


Figura 6 Lisencefalia en una niña de 3 meses. A, En esta RM axial de espín-densidad se observan una superficie encefálica lisa y unos ventriculos dilatados como consecuencia de una detención prematura de la migración neuronal. B, Observese el aspecto trilaminar de la corteza primitiva a nivel periférico, la matriz mas oscura en el centro, y las neuronas sin emigrar que han proliferado en la región periventricular en una imagen mas ponderada en T<sub>2</sub> correspondiente a un nivel mas alto. (Cortesía de Joseph R. Thompson, Department of Radiation Sciences, Loma Linda University School of Medicine, Loma Linda, California.)

Macrogyria (paquigiria).” La macrogyria consiste en una simplificación del patrón de circunvoluciones con ensanchamiento de las mismas y reducción del número de surcos; puede verse afectado solo un hemisferio. Este trastorno se debe a una migración neuronal deficiente durante el cuarto mes de gestación; los niños con este trastorno presentan muchos de los mismos síntomas clínicos de los niños con lisencefalia. Las zonas corticales anormales sufren una gliosis densa y contienen neuronas grandes y



anomalías. Clínicamente produce espasticidad y debilidad. En algunos pacientes la macrogiria silviana y rolandica central se asocia a epilepsia, parálisis pseudobulbar y retraso mental .”<sup>22</sup>.

#### **2.4.4. HETEROTÓPIAS NEURONALES.**

“Actualmente, las heterotopías neuronales representan una forma habitualmente reconocida de trastorno de la migración neuronal. Debido a la detención de la migración a lo largo de los elementos gliales radiales antes del quinto mes de gestación, se puede demostrar la existencia de grupos de neuronas subcorticales mediante estudios histológicos y más recientemente mediante la RM. Pueden observarse heterotopías neuronales en la distrofia miotónica (debilidad con disminución de tamaño de los músculos , con rigidez de los mismos que tardan en relajarse).”<sup>23</sup>, “la neurofibromatosis (forma de facomatosis) y la distrofia muscular de Duchenne (enfermedad hereditaria recesiva con atrofia muscular de comienzo proximal , pérdida de reflejos con aspecto hipertrófico de la musculatura) “<sup>24</sup> y se cree que son la causa del deterioro intelectual que se observa en dichos trastornos. “Recientemente se ha postulado que la epilepsia compleja parcial y otras formas de epilepsia focal”<sup>25</sup> y “la dislexia del desarrollo “<sup>26</sup> de algunos

---

<sup>22</sup> Kuzniecky y cols., 1989].

<sup>23</sup> Garcia-Alix y cols., 1991],

<sup>24</sup> “[Vol-pe, 1987],

<sup>25</sup> Kuzniecky y cols., 1991]

pacientes se podrían deber a alteraciones sutiles en la migración neuronal y la organización pos migratoria (micro disgenesia neuronal)”.

“Se han llegado a identificar razonablemente bien dos formas de este trastorno de la migración: heterotopias laminares y heterotopias nodulares”<sup>27</sup>. “Las heterotopias laminares suelen ser difusas y simétricas y están separadas de la corteza de aspecto normal por una gruesa capa de sustancia blanca”<sup>28</sup>. Estas heterotopias forman franjas simétricas de sustancia gris en el centro semioval. Los pacientes con este trastorno presentan una sintomatología muy variada, desde leves trastornos cognitivos y del comportamiento hasta retraso mental grave y convulsiones incontroladas. Las heterotopias nodulares son más frecuentes; consisten en masas de sustancia gris imbuidas en la sustancia blanca subcortical periventricular. Al examen microscópico se observan formaciones desorganizadas de células neuronales y gliales. Estas heterotopias pueden acompañarse de otras malformaciones como microcefalia, agenesia del cuerpo calloso, displasia septo óptica y malformaciones cromosómicas. “En estos pacientes los síntomas neurológicos pueden ir de un deterioro leve a una afectación más grave, y con frecuencia se acompañan de epilepsia. Estudios recientes sugieren que los pacientes con heterotopias nodulares u

---

<sup>26</sup> [Humphreys y cols., 1990]

<sup>27</sup> Friede, 1989].

<sup>28</sup> [Barkovich y cols., 1989; Palmmini y cols., 1991a]

otros defectos focales de la migración neuronal y convulsiones incontroladas se pueden beneficiar de la cirugía anti epiléptica”.<sup>29</sup>

#### **2.4.4.1. HETEROTOPIAS EN IMAGEN**

En estudios por imagen principalmente mediante IRM que es de elección en estos casos, las heterotopías subependimarias son masas ovoideas lisas isointensas con la sustancia gris en todas las secuencias de pulso.

Las heterotopías subcorticales se muestran como masas parcialmente heterogéneas que son isointensas con la sustancia gris cortical en todas las secuencias de pulso. La porción del hemisferio afectada por las heterotopías es casi siempre pequeño y la corteza que recubre a las heterotopías es delgada con surcos poco profundos. Estas heterotopías pueden provocar cierto efecto de masa en el ventrículo adyacente o en la cisura interhemisférica.

En las heterotopías en banda se manifiestan como banda de sustancia gris ubicadas entre los ventrículos laterales y la corteza cerebral separadas por una capa de sustancia blanca de aspecto normal.

---

<sup>29</sup> Palmieri y cols., 1991b].

Se pueden ver focos de prolongación de T2 en la sustancia blanca cerebral, la presencia de estos focos es indicativo de pronóstico motor desfavorable. Las bandas de heterotopias debido a estudios se determinaron que emanan descargas eléctricas de donde se dice ser el centro de la actividad convulsiva.

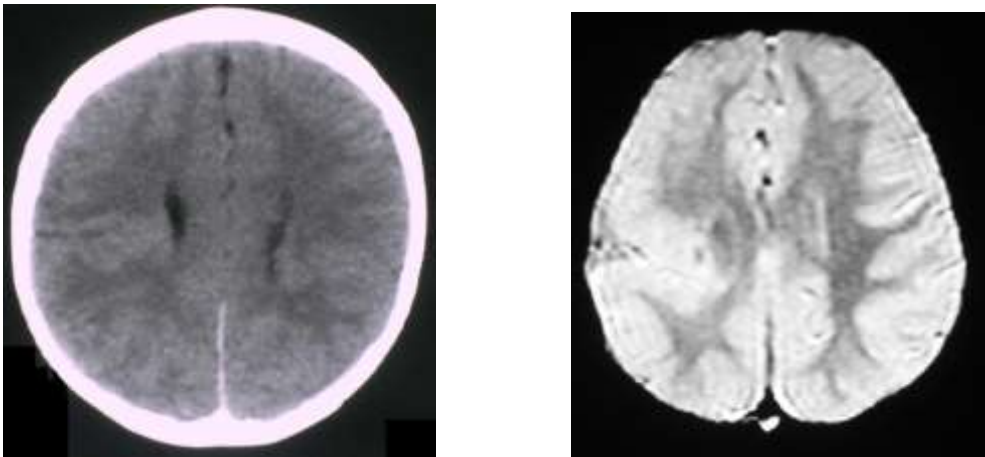


Figura No 7 Niño de 4 años de edad con convulsiones y retraso psicomotriz. Tomografía y resonancia en secuencia densidad protónica en donde se observa claramente las áreas de heterotopias gris blanca. Imagen por TC a la izquierda y a la derecha imagen por IRM.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

## TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo investigativo fue un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal prospectivo.

**UNIVERSO:** El universo estuvo conformado por todos los 2760 niños de 0 a 5 años de edad, que acudieron a la consulta de Radiología e Imagenología en la Clínica Pichincha de la ciudad de Quito , que cumplieron con los criterios de inclusión previstos, desde enero del 2005 a octubre del 2008 .

**MUESTRA:** La muestra estuvo constituida por 168 niños que presentaron alteraciones del SNC evidenciada por clínica e imagen.

## MÉTODOS

- **Método descriptivo:** Este método se basó en la observación actual de hechos, fenómenos y casos, se sitúa en el presente, pero no se limita a la simple recolección y tabulación de datos, sino que se hace la interpretación y análisis proporcional de los mismos con una finalidad preestablecida, que sirvió para llegar a un registro minucioso del proceso de investigación.

**CRITERIOS DE INCLUSION** Se incluyeron en el estudio:

- Niños con parésia braquiocrural de diferentes grados de presentación.
- Niños con retraso psicomotriz
- Niños con Convulsiones
- Niños con malformaciones cráneo faciales y que disponían de TC o IRM.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Se excluyeron en el estudio:

- Niños con problemas de STORCH
- Niños con Lesión hipóxico isquémica perinatal y post natal.
- Niños con patologías neoplasicas.
- Problemas de Hidrocefalia por causas diferentes al presente estudio.

## **TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO**

### **HISTORIA CLÍNICA**

Se seleccionó a los pacientes niños de 0 a 5 años previa realización de la

historia clínica para verificar que se cumplan con los criterios de inclusión dentro de los casos a tratar.

- **Historia clínica pediátrica**: Antecedentes patológicos personales: prenatal, natal y posnatal y antecedentes patológicos familiares de los niños:
- **Examen físico neurológico pediátrico**: Se realizó un examen físico minucioso en donde constan desde los datos generales en lo que se refiere al peso y la talla posteriormente se examinó los diferentes órganos y sistemas para finalmente entrar en el examen físico neurológico que se lo realizó en base a la edad del paciente y que estás detalladas en páginas posteriores .
- Se realizó un **seguimiento de la evolución del paciente** con la ayuda de las fichas de los neurólogos pediatras.

## TÉCNICAS DE IMAGEN

En el departamento e Imagenología cuando ingresaron los niños con estas patologías una vez realizada la Historia Clínica en la cual constaron los antecedentes prenatales, natales, y postnatales así como los antecedentes familiares de padre y madre, haciendo una investigación detallada con el fin de encontrar la posible causa para su presentación.



En la evaluación de cada paciente se sometió a los padres a una encuesta en donde se clasificaron por clínica sospechosa a los niños.

Una vez que se obtuvo un cuadro clínico se procedió a la realización del estudio por imagen de tal manera que se corroboró o se descartó dicha sospecha.

- **Tomografía axial computarizada:** El trabajo se realizó inicialmente en un equipo Somatom Siemens ARC , 110 – 120 Kv ,  $\frac{3}{4}$  mas y los últimos estudios se realizaron en un tomógrafo Phillips Brilliance 16 P, 120 kv , 400 mas/sílice.
- **Resonancia Magnética Simple:** El resonador General Electric GE. SIGN CONTOUR de 0.5 teslas, el cual determinó las secuencias T1 , T2, DP inversión recuperación y Flair; siendo la más importante las secuencias dependientes de T2 como Inversión Recuperación, DP, flair y T2 invertido.



## **RESULTADOS**

# RESULTADOS

TABLA No 1

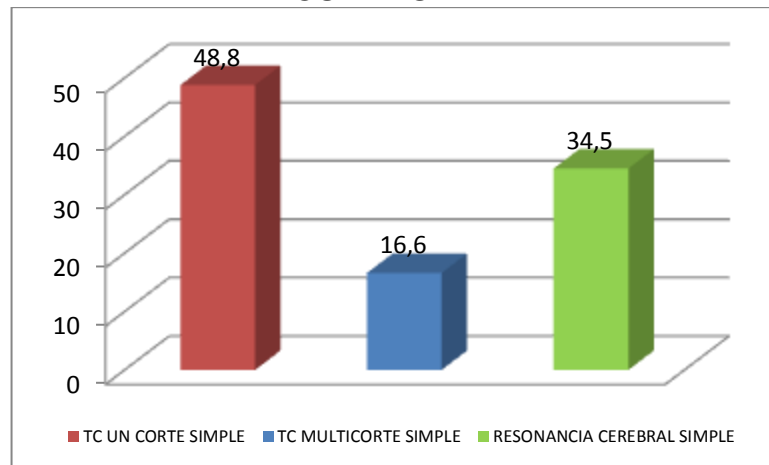
ESTUDIOS REALIZADOS POR TOMOGRAFÍAS Y RESONANCIA EN NIÑOS CON ALTERACIÓN EN LA EMBRIOGENESIS CEREBRAL

| DESCRIPCIÓN                | # DE NIÑOS | %      |
|----------------------------|------------|--------|
| TC UN CORTE SIMPLE         | 82         | 48.8 % |
| TC MULTICORTE SIMPLE       | 28         | 16.6 % |
| RESONANCIA CEREBRAL SIMPLE | 58         | 34.5 % |
| TOTAL                      | 168        | 100%   |

*Autor: Dra. Catherine Sotomayor*

*Fuente: Placas de Tomografía y Resonancia*

CUADRO Nº 1



## ANÁLISIS:

Todos los estudios se realizaron en forma simple, siendo las tomografías cerebrales ejecutadas en mayor cantidad con un porcentaje total de 65% adjuntando las de un corte con las del multicorte. La resonancia magnética se presenta con el 34%.

**TABLA Nº 2**

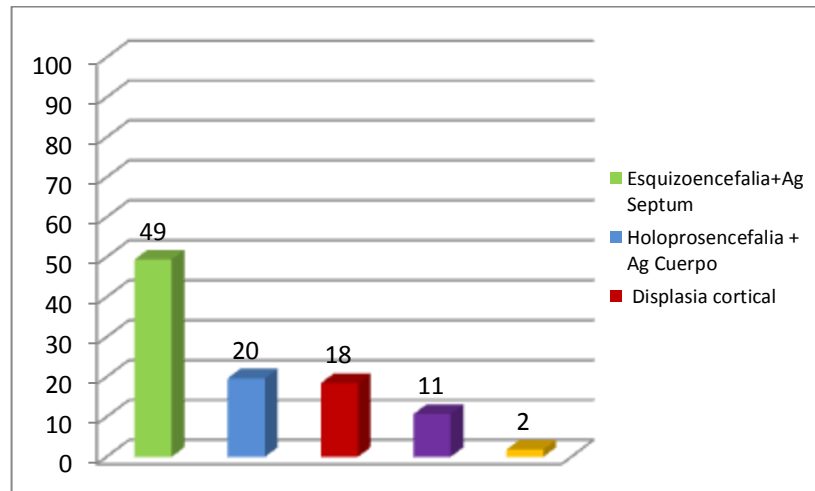
**DIAGNÓSTICOS POR IMAGEN IRM Y TC DE LAS MALFORMACIONES CEREBRALES EN LOS NIÑOS/AS DE 0 A 5 AÑOS QUE ACUDIERON A LA CLÍNICA “PICHINCHA”.**

| PATOLOGIAS                    | TAC        |             | IRM       |              | TOTAL      |            |
|-------------------------------|------------|-------------|-----------|--------------|------------|------------|
|                               | F          | %           | F         | %            | F          | %          |
| Esquizoencefalia+Ag Septum    | 55         | 32,7        | 28        | 16,6         | 83         | 49,40      |
| Holoprosencefalia + Ag Cuerpo | 22         | 13          | 11        | 5,9          | 33         | 19,64      |
| Displasia cortical            | 19         | 11,3        | 12        | 7,7          | 31         | 18,45      |
| Heterotopias                  | 12         | 7,1         | 6         | 3,5          | 18         | 10,71      |
| Hemimegaloencefalia           | 2          | 1,1         | 1         | 0,59         | 3          | 1,79       |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>110</b> | <b>65,2</b> | <b>58</b> | <b>34,29</b> | <b>168</b> | <b>100</b> |

**Autor:** Catherine Sotomayor

**Fuente:** Informes radiológicos y placas

**CUADRO Nº 2**



**ANÁLISIS:**

De los 168 pacientes 83 fueron esquizoencefalia + agenesia del Septum pellucidum, y 33 fueron holoprosencefalías. En situación intermedia están la displasia cortical y heterotopías con 11% y 7%. En el último listado está la hemimegaloencefalia con el 1%.

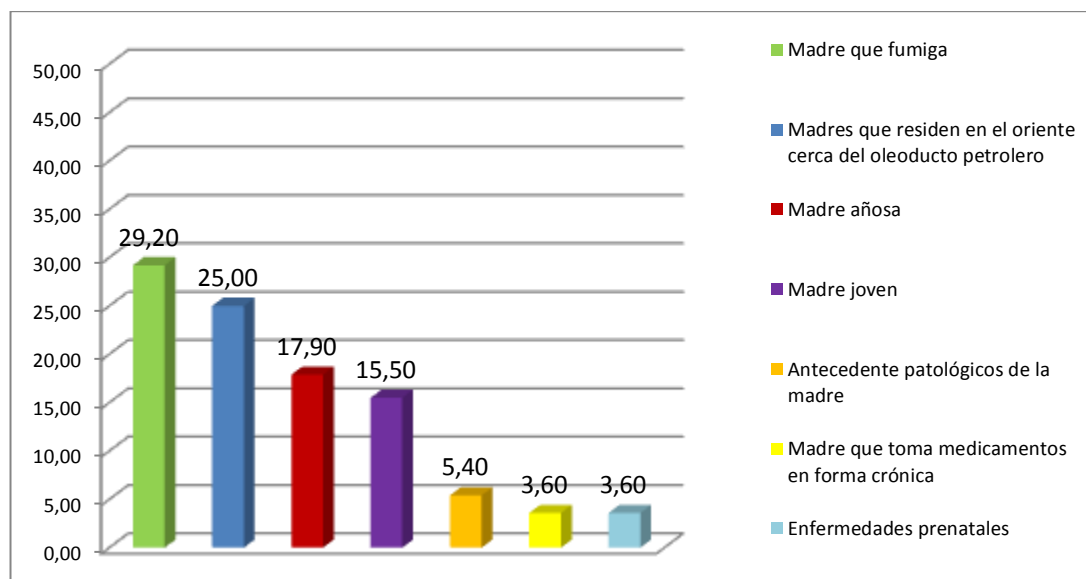
**TABLA N° 3**  
**CAUSAS PREDISPONENTES.**

| DESCRIPCIÓN  | FREC.      | PORC         |
|--|------------|--------------|
| Madre que fumiga   | 49         | 29,2 %       |
| Madres que residen en el oriente cerca del oleoducto petrolero | 42         | 25,0 %       |
| Madre añosa  | 30         | 17,9%        |
| Madre joven  | 26         | 15,5 %       |
| Antecedente patológicos de la madre                            | 9          | 5,4 %        |
| Madre que toma medicamentos en forma crónica                   | 6          | 3,6 %        |
| Enfermedades prenatales  | 6          | 3,6 %        |
| <b>TOTAL:</b>  | <b>168</b> | <b>100,0</b> |

**Autor:** Dra. Catherine Sotomayor

**Fuente:** Historias Clínicas, Encuestas

**CUADRO N° 3**



### ANÁLISIS

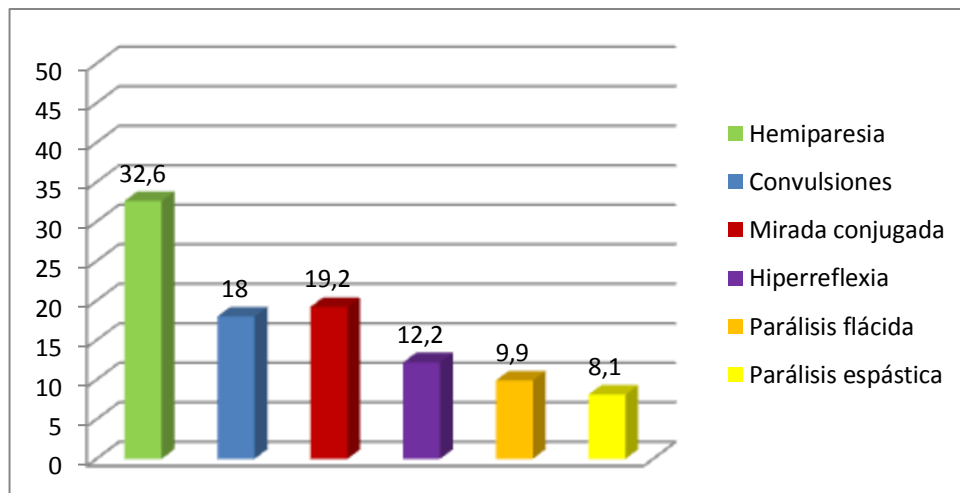
Predomina en las causas el riesgo ocupacional de fumigar seguido de las madres que están en contacto o cerca del oleoducto petrolero con un porcentaje del 29,2% y 25,0% respectivamente. El tercer lugar lo ocupa con un 17,9% las madres añosas.

**TABLA N° 4**  
**SIGNOS Y SÍNTOMAS EN NIÑOS/AS CON MALFORMACIONES**  
**CEREBRALES**

| DESCRIPCIÓN         | FREC.      | PORC         |
|---------------------|------------|--------------|
| Hemiparesia         | 56         | 32,6%        |
| Convulsiones        | 31         | 18,0%        |
| Mirada conjugada    | 33         | 19,2%        |
| Hiperreflexia       | 21         | 12,2%        |
| Parálisis flácida   | 17         | 9,9%         |
| Parálisis espástica | 14         | 8,1%         |
| <b>TOTAL</b>        | <b>172</b> | <b>100 %</b> |

*Autor: Dra. Catherine Sotomayor*  
*Fuente: Historias Clínicas*

**CUADRO N° 4**



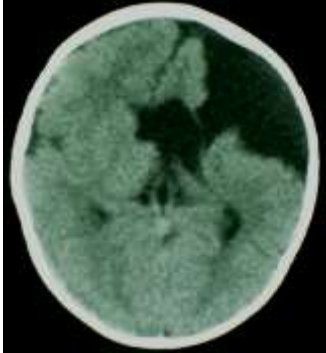
**ANÁLISIS:**

En el presente cuadro la hemiparesia ocupa el primer lugar con un 32.6%, la mirada conjugada con un 19.2% y las convulsiones con un 18%.

## CORRELACIÓN CLÍNICA CON LA IMAGEN DE LAS ALTERACIONES DIVERTICULARES, SEGMENTACIÓN, SULCACIÓN Y MIGRACIÓN CELULAR.

### CUADRO Nº 5

#### ESQUIZOENCEFALIA + AUSENCIA DEL SEPTUM PELLUCIDUM

| SIGNOS Y SÍNTOMAS   | HALLAZGOS EN TAC E IRM   | IMAGEN   |
|---|--|--|
| <b>Hemiparesia en diferentes grados, retraso psicomotriz, espasticidad.</b> | Comunicación entre el epéndimo y espacio subaracnoideo con displasia cortical y agenesia o disgenesia del septum pellucidum. Son de labio abierto y cerrado. |  |

**Autor:** Catherine Sotomayor

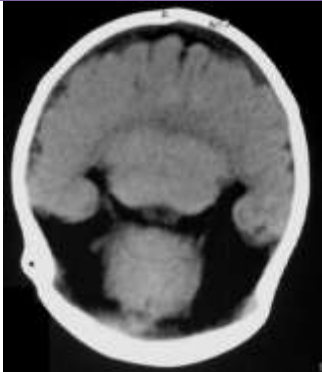
**Fuente:** Informes radiológicos y placas

### ANÁLISIS:

En la malformación cerebral mas frecuentemente encontrada como la esquizoencefalia asociada con ausencia del septum pellucidum es típica su presentación con hemiparesia y espasticidad

## CUADRO N° 6

### Holoprosencefalia + Ausencia o displasia de cuerpo calloso

| SIGNOS Y SINTOMAS   | HALLAZGOS EN TAC E IRM  | IMAGEN  |
|---|---|---|
| <p>Deterioro psicomotriz,<br/>parálisis flácida o<br/>espástica, mirada<br/>conjugada.<br/>Malformaciones faciales.</p> | <p>Ausencia de elementos de la línea<br/>media con formación de monoventrículo<br/>. Puede ser: Alobar, Semilobar y Lobar .<br/>Ausencia del Cuerpo Calloso.<br/>Elementos de la fosa posterior<br/>completos</p> |  <p>The image is an axial CT scan of the brain. It shows a single large ventricle (monoventricle) in the center, which is a characteristic finding in holoprosencephaly. The corpus callosum is absent. The posterior fossa structures appear to be present and complete.</p> |

**Autor:** Catherine Sotomayor

**Fuente:** Informes radiológicos y placas


#### **ANÁLISIS:**

Acompañada de displasia o disgenesia del cuerpo calloso con parálisis flácida o espástica ,mirada conjugada y malformaciones faciales en toda la investigación hubieron 3 casos con labio leporino dependientes de holoprosencefalia semilobular.



## CUADRO N° 7

### Displasia Cortical: Lisencefalia Polimicrogiria y agiria

| SIGNOS Y SÍNTOMAS                                    | HALLAZGOS EN TAC E IRM   | IMAGEN   |
|--|--|--|
| Retraso psicomotriz,<br>hemiparesia,<br>convulsiones | Disposición de corteza cerebral en forma lisa, surcos muy seguidos o muy espaciados.<br><br>Puede existir ligero engrosamiento cortical. |  |

**Autor:** Catherine Sotomayor

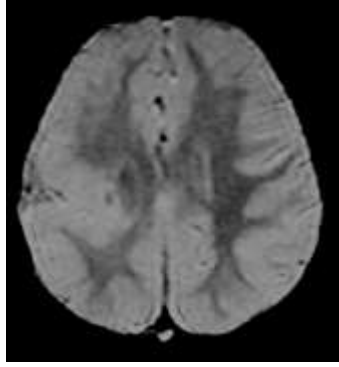
**Fuente:** Informes radiológicos y placas

#### ANÁLISIS:

Con la imagen muy sensible a la IRM es típica su presentación con convulsiones, hemiparesia y deterioro psicomotriz.

## CUADRO N° 8

### Heterotopias Gris Blanca

| SIGNOS Y SÍNTOMAS                       | HALLAZGOS EN TAC E IRM  | IMAGEN   |
|---|---|--|
| Convulsiones, hemiparesia, hipereflexia | Áreas de sustancia gris y blanca combinadas que nunca completaron su migración normal. Sustancia gris heterotópica subependimaria |  |

**Autor:** Catherine Sotomayor

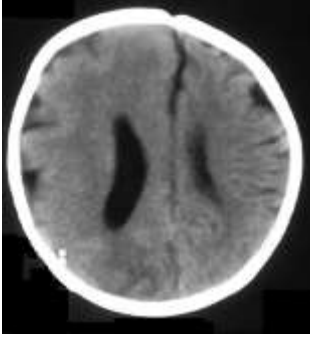
**Fuente:** Informes radiológicos y placas

#### ANÁLISIS

Siempre acompañada de convulsiones intratables y otros síntomas – signos que caracterizan esta patología se confirma con la imagen típica por IRM.

## CUADRO N° 9

### Hemimegalooencefalia

| SIGNOS Y SÍNTOMAS   | HALLAZGOS EN TAC E IRM  | IMAGEN   |
|---|---|--|
| Convulsiones, hiperreflexia<br>Hemiparesia, hipertrofia del hemicuerpo. | Incremento de tamaño de un hemisferio cerebral junto con el ventrículo ipsilateral con heterotopias y displasia cortical. |  |

**Autor:** Catherine Sotomayor

**Fuente:** Informes radiológicos y placas

### ANÁLISIS

Se hicieron evidentes 3 casos de hemimegalooencefalia en estos años de investigación.



## **DISCUSIÓN**

El objetivo de realizar estudios de neuroimagen y su correlación clínica tomando como soporte la TC y la IRM es identificar que tan vinculada está la clínica de estos niños con los hallazgos de imagen, así como determinar la causa principal que conlleva en nuestro país para la presentación de estas malformaciones.

La tomografía computarizada es una potente herramienta para diagnosticar la mayor parte de malformaciones cerebrales post natales , pero más principalmente lo es la IRM en la cual se determinan alteraciones mucho más sutiles como las heterotopias gris blanca. Trabajos publicados del 2009 en la revista radiology en donde Devorah Levine y cols concuyen que la IRM es un estudio muy complejo para la evaluación del SNC , este trabajo se realiza en fetos de 19 a 30 semanas haciendo una correlación con el eco y se determina que es muy sensible la resonancia para el diagnóstico de malformaciones cerebrales en fetos principalmente en lo que se refiere al desarrollo cortical . En el presente estudio se corrobora los datos antes mencionados.

En estudios realizados en Europa se encuentra una prevaencia de malformación cerebral de 4/1000 nacidos vivos tomando en cuenta que todos los estudios las consideran en forma aislada es decir solo holoprosencefalia, esquizoencefalia, mientras que la investigación de mi

autoría las toma a todas las malformaciones cerebrales juntas con una prevalencia de 6/1000 nacimientos.

“Las malformaciones cerebrales tienen su origen en la interrupción de alguna de las tres etapas necesarias para la formación de la corteza cerebral: proliferación y diferenciación celular, migración neuronal y organización cortical. Las causas que pueden alterar este proceso son múltiples: extrínsecas (inducidas por agentes químicos, infecciosas, vasculares, etc); o intrínsecas, que son genéticamente determinadas. El grado y la extensión de las lesiones malformativas puede ser muy variable, condicionando su expresividad clínica que va desde niños asintomáticos a pacientes con convulsiones incontrolables o profundo retraso mental sin dejar de lado aquellas que presentan alteraciones incompatibles con la vida”.<sup>30</sup>

El término displasia cortical focal describe una anomalía en el desarrollo de las estructuras corticales caracterizadas histológicamente por la dislaminación, neuronas gigantes anormales, agiria, paquigiria, polimicrogiria, heterotopia y hemimegalocéfalia en la IRM. Se ha asociado la polimicrogiria unilateral con convulsiones corroborando con mi trabajo .

---

<sup>30</sup> Neuroimagen en niños con epilepsia de difícil control/revistas/ped/vol81309.htm.

La holoprosencefalia y la agenesia del cuerpo calloso son trastornos del desarrollo de la porción más rostral del tubo neural, asociada la primera en 1 -2 % de casos de madres con diabetes gestacional, la agenesia del cuerpo calloso se asocia con enfermedades metabólicas, síndromes cromosómicos y síndromes específicos como aicardi, shapiro y acrocalloso.

La IRM provee una excelente información anatómica y contraste tisular que da como resultado una alta especificidad en general y mayor sensibilidad para el diagnóstico de alteraciones de la migración celular heterotopias así como las alteraciones corticales que son casi imperceptibles.

En el presente trabajo se determinó que entre las principales causas para la aparición de estas malformaciones están la utilización de fertilizantes por parte de las madres de estos niños y en segundo lugar aquellas madres que residen cerca del oleoducto petrolero. No existe una relación directa con uno de los estudios de latinoamerica (Chile) , ya que en éste último menciona al riesgo ocupacional de las madres en los hospitales como lo es en el caso de las radiaciones ionizantes , en el presente trabajo son madres de condición social humilde en su mayoría que tienen un riesgo totalmente diferente.

“La ciclopía es una malformación rara e incompatible con la vida caracterizada por la presencia de un solo ojo central, secundaria a

holoprosencefalia alobar, de etiología heterogénea , el factor genético más importante es la diabetes gestacional que aumenta el riesgo 200 veces”<sup>31</sup>, con una prevalencia de 1 – 3 en 100.000 nacimientos, en el estudio de mi autoría no se observó ni un solo caso.

“El 50% de las malformaciones congénitas pueden prevenirse y constituyen un principio de responsabilidad moral para las autoridades sanitarias, para la sociedad y especialmente para los profesionales de la salud, estar informados y actuar en consecuencia. La otra mitad es de causa desconocida y en este punto la investigación es fundamental para mejorar la prevención.”<sup>32</sup>

En lo que respecta a la correlación entre la imagen y la clínica totalmente se correlaciona con la literatura médica tal es el caso de las heterotopías , displasias corticales, hemimegalencefalías determinadas por la literatura médica con convulsiones intratables , que a su vez en el presente estudio fueron corroboradas. La esquizoencefalia de cualquier grado relacionada con epilepsia o convulsiones , retraso mental y espasticidad. La holoprosencefalia que determina la clínica descrita anteriormente con malformaciones faciales, entre las cuales se menciona labio leporino, paladar hendido, micrognatia, ciclopía, etc de acuerdo al grado,se

---

<sup>31</sup> Cyclopia: a report of 4 cases the Valle Teaching Hospital in Cali, Colombia /img/revistas/rcog

<sup>32</sup> Primary prevention of congenital defects Rev Méd Chile 2004;132:501-8



mencionan en éste trabajo que existieron de entre las holoprosencefalias encontradas en diferentes casos que correspondía el 15% hablando de la muestra de 168 niños con malformaciones faciales, tan solo 3 casos con labio leporino y paladar hendido,-

Mi autoría considera que los pediatras y otros profesionales que atienden a niños con convulsiones intratables, retraso psicomotriz, entre otras manifestaciones antes descritas deban conocer ésta información en lo que se refiere a la importancia de los estudios de imagen por TC e IRM especificándolos de acuerdo a la patología y su sensibilidad diagnóstica. Dicha información debe ser difundida entre colegas, pacientes y familia, esperando de la misma manera que sirva como texto de referencia para estudios posteriores.



## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

De acuerdo al estudio realizado durante todos estos años y en base a los objetivos planteados llegamos a las siguientes conclusiones.

1. En el presente estudio los signos y síntomas que prevalecen en la mayor parte de las patologías son la hemiparesia, convulsiones y la mirada conjugada.
2. La patología más frecuente observada en imagen en este trabajo lo fue la esquizoencefalia asociada con displasia o agenesia del septum pellucidum, la cual se diagnostica fácilmente por TAC.
3. La Esquizoencefalia vista por TAC o IRM en los pacientes del presente trabajo se acompaña de hemiparesia, deterioro psicomotriz, espasticidad lo cual es corroborado con la literatura médica.
4. La principal causa para la aparición de las malformaciones cerebrales estudiadas es el contacto de las madres de estos niños con fertilizantes.
5. La IRM nos brinda mayor información de las alteraciones corticales y de la migración celular.
6. La incidencia de las alteraciones cerebrales es de 6/1000 nacidos vivos.

## **RECOMENDACIONES**

## RECOMENDACIONES

1. La resonancia magnética no constituye un estudio de imagen específico para diagnóstico de la Esquizoencefalia, holoprosencefalia y displasia cortical, siendo la tomografía el método de preferencia.
2. Para valoración de heterotopías gris blanca y displasias corticales se sugiere la IRM por su mayor sensibilidad y especificidad, principalmente en las secuencias dependientes de T2.
3. Dentro de las alteraciones más frecuentes encontradas en el presente trabajo como la Esquizoencefalia, holoprosencefalia y displasia cortical presentaron como signo común la hemiparesia, retraso psicomotriz, que la literatura los confirma pero se debe tomar en cuenta que no es una regla absoluta.
4. Se debería encaminar la detección temprana de este tipo de alteraciones con la ayuda de la historia clínica prenatal, estudio morfológico ecográfico (intraútero) principalmente durante el primer trimestre de gestación.
5. Se recomienda realizar estudios posteriores encaminados a determinar daños cromosómicos a las madres o futuras madres que fumigan o están expuestas a derivados del petróleo, especialmente los que residen cerca del oleoducto petrolero.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barkovich, James A., Neuroimagenología Pediátrica, tercera edición, Journals, Buenos Aires, Argentina, 2001.
2. Menkes John H., Neurología Infantil, segunda edición, Salvat, Mallorca, España, 1983.
3. Swaiman Kennerh, Neurología Pediátrica: Principios y Prácticas, segunda edición, Mosby / Doyma Libros, Madrid, España, 1996.
4. Osborn Anne G., Neurorradiología Diagnóstica, segunda edición, Mosby, Madrid, España, 1996.
5. Goleen Gerald S. Malformaciones cerebrales del recién nacido : holoprosencefalia y agenesia del cuerpo calloso
6. Nelson W. E. BERHMAN R. E. VAUGHAN, VC. Tratado de Pediatría 12 va .Edición Nueva Editorial interamericana, México. Volumen I.
7. Gerardo Espinoza Magdalena “Trastornos perinatales en niños con malformaciones congénitas “ Hospital Materno Provincial de Santix Espiritus Enero – Diciembre 1991 – 1998. España.
8. Roberto Cassis Martínez .Evaluación ecográfica del sistema nervioso del feto. Buenos Aires, Argentina, 2006.
9. Chow BH, Loh SF, Yan YL, Ang HK, Yeo Gs . Holoprosencephaly and chromosomal anomalies. 1996. Singapore Med J 37.
10. Montagne I, Fox R, Selective serum testing for neural tube defects.

1997. J Obstet Gynecol Vol S1:833.
11. Oltra MF, Fernández R. Ariza NE , Vilaroya E, Fagoaga R. Holoprosencefalia alobar, diagnostico ecográfico prenatal.
  12. Vargas RMC, Malformaciones del sistema nervioso central. 1997, Monografía Hosp. Buenos aires.
  13. Israel, a, Papazian, O/ Sinisterra, S. Malformaciones cerebrales del recién nacido : holoprosencefalia y agenesia del cuerpo calloso. Buenos Aires, Argentina, 2001
  14. <sup>1</sup> HUMBERTO DIAZ, Malformaciones cerebrales congénitas valoradas por Ultrasonido Transfontanelar [en línea]. Johnny Huaman; Elizabeth Morón\*:[Perú] Revista Peruana de Radiología N° 13 Vol 5 , Junio 2001 [consultado 06 de Agosto 2008].
  15. <http://www.pediatricneuro.com/alfonso/esppg47.htm>
  16. Nazer J, Aravena T, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile. Un problema emergente (periodo 1995 – 1999). Rev Méd Chile 2001;129:895-904.
  17. Pardo RA; Nazer J, Cifuentes L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas y de menor peso de nacimiento en hijos de madres adolescentes. Rev Méd Chile 2003; 131; 115 -72.
  18. Ilabaca G. En: Neonatología Editores Julio Nazer y Rodrigo Ramírez. Ed Universitaria Santiag. Chile. 2003.
  19. Lammer E, Chen DT, Hoar RN. Retinoica cid embriopathy. N Eng J Med 1985; 313: 837 – 41.

20. McIntosh R. Incidence of congenital malformations: Study of 5964 pregnancies . Pediatrics 1964; 14: 505-22.
21. [http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol181\\_3\\_09/ped01309.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol181_3_09/ped01309.htm)
22. Semilobar holoprosencephaly with associated cyclopia and radial aplasia: Wrst trimester diagnosis by meansof integrating 2D–3D ultrasound February 2009 280 : 647- 651.
23. Holoprosencephaly and preaxial polydactyly associated with a 1.24 Mb duplication encompassing FBXW11 at 5q35.1, July v 2006, 51: 721-726.
24. Spectrum of Holoprosencephaly Indian Journal of Pediatrics, Volume 71--July, 2004.
25. Fast MR Imaging of Fetal Central Nervous System Abnormalities Radiology \_ October 2003. Volume 229 \_ Number 1
26. Fetal Schizencephaly: Pre- and Postnatal Imaging with a Review of the Clinical Manifestations Radio Graphics 2005; 648 May-June 2005 RG f Volume 25 • Number 3.





# **ANEXOS**

## ANEXO Nº 1: ENTREVISTA

**EDAD:** (Que incluye la fecha de nacimiento)

**SEXO:**

**ANTECEDENTES DE LA MADRE:** (Antecedentes patológicos personales y familiares, en que trabaja, edad, control prenatal, procedencia así como patologías perinatales, si toma medicamentos en forma habitual , cual de ellos , alcohol y tabaco).

**ANTECEDENTES DEL PADRE:** (Antecedentes patológicos personales y familiares, en que trabaja, edad, si toma medicamentos en forma habitual, cual de ellos, alcohol, tabaco.)

**LUGAR DE NACIMIENTO:** Si fue en institución o en casa

**COMPLICACIONES AL NACER:**

SI

NO

Si hubo cual fue: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**QUE SÍNTOMAS TIENE Y DESDE CUANDO?**

\_\_\_\_\_

**TIENE DIAGNOSTICO CLÍNICO RADIOLÓGICO?**

\_\_\_\_\_

**EN QUE INSTITUCIÓN SE HACE LOS CONTROLES Y ES ATENDIDO POR ESPECIALISTA?**

\_\_\_\_\_

**FUENTE DE INFORMACIÓN** (Nombre de la persona , dirección y teléfono)

## ANEXO Nº 2: IMÁGENES

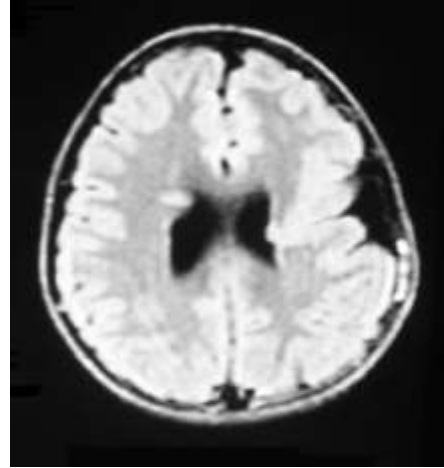
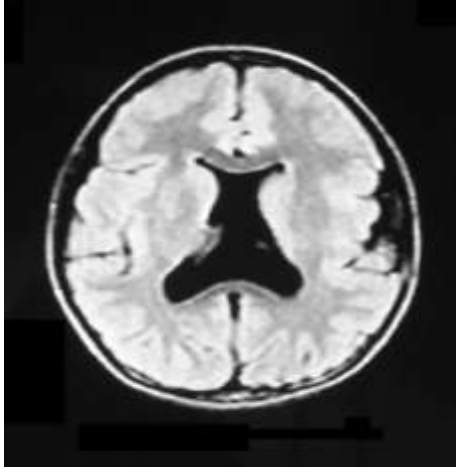
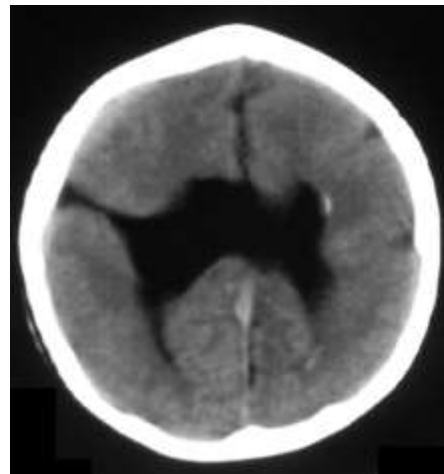
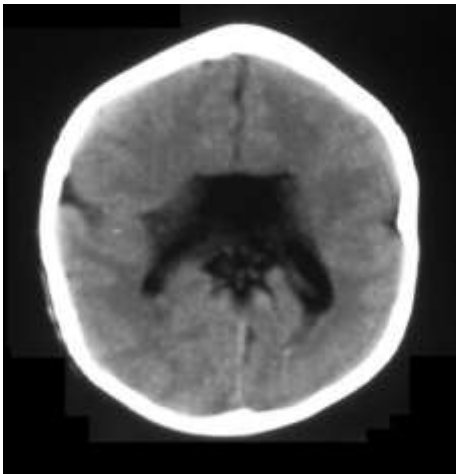
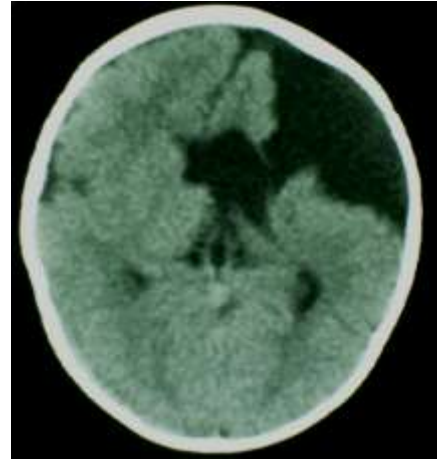
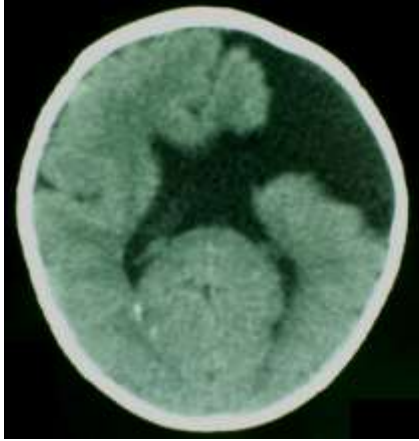


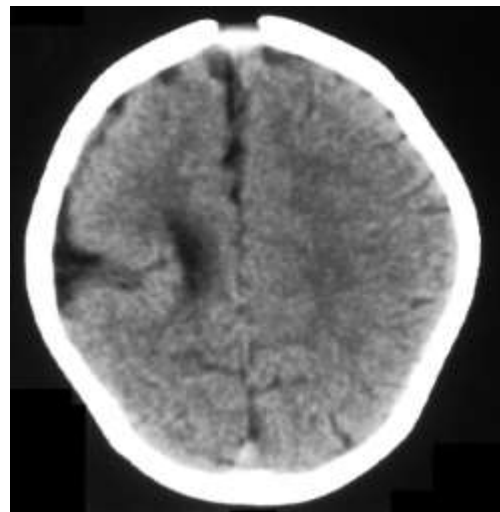
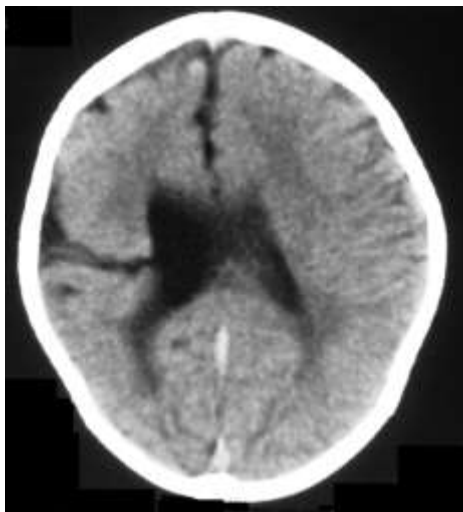
Imagen de un cerebro con surcos corticales poco profundos con zonas de ausencia de surcos y corteza cerebral displásica a nivel del defecto endimario . Heterotopia gris subependimaria derecha. Disgenesia del septum pellucidum con prominencia de los atrios en una paciente de 8 meses de edad.



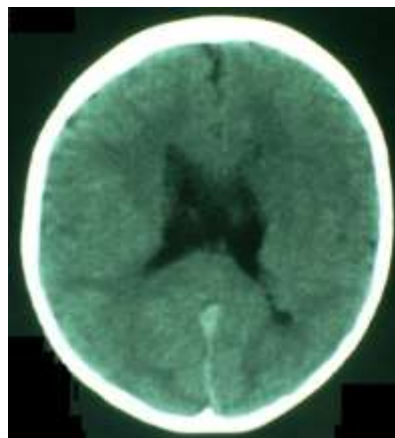
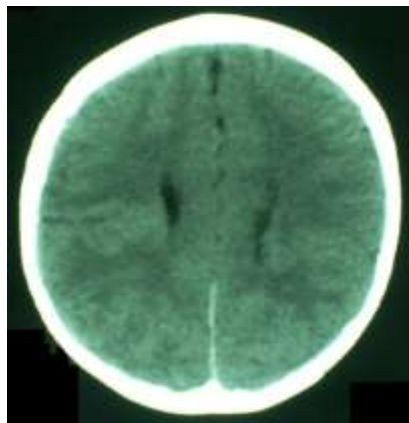
Esquizoencefalia de labio abierto a nivel coronal del lado derecho. Disgenesia del cuerpo calloso con agenesia del septum pellucidum. Áreas de heterotopias gris blanca. Signos de atrofia cortical frontal. Paciente femenina de 23 meses de edad.



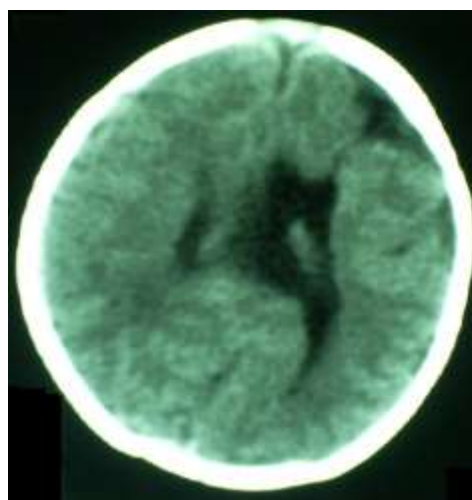
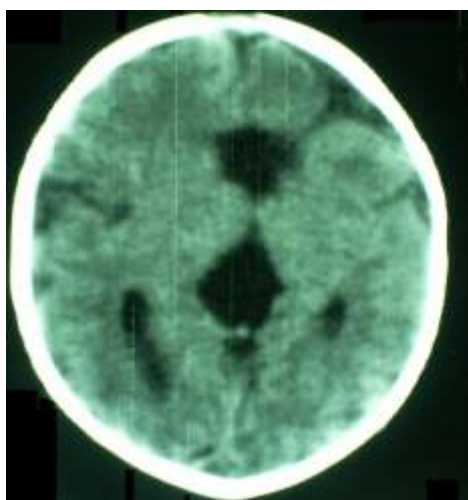
Defecto amplio tipo esquizoencefálico abierto a nivel fronto parietal izquierdo. Agenesia del Septum pellucidum. Paciente femenina de 11 meses de edad.



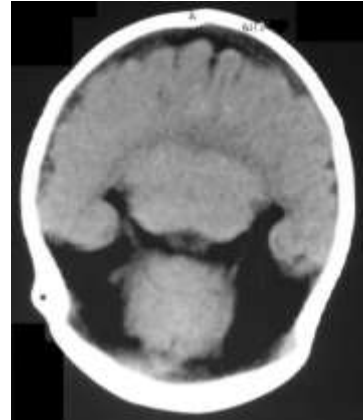
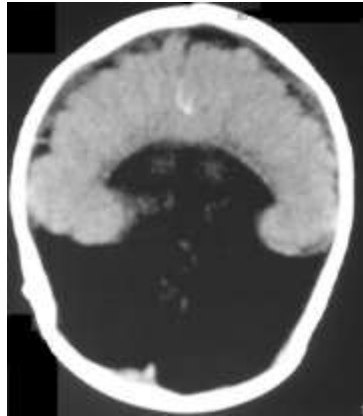
Esquizoencefalia de labio cerrado con displasia cortical en el sitio del defecto neural con agenesia del septum pellucidum con atrio amplio. Niño de 10 meses de edad.



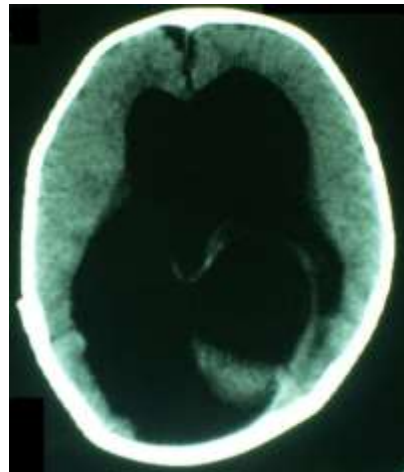
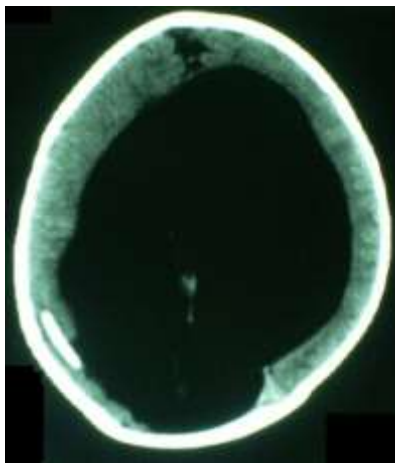
Esquizoencefalia de labio cerrado con corteza delgada displásica parietal derecho con heterotopia subependimaria en un niño de dos años de edad.



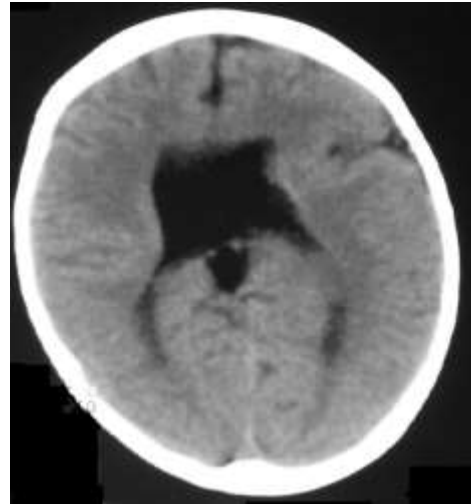
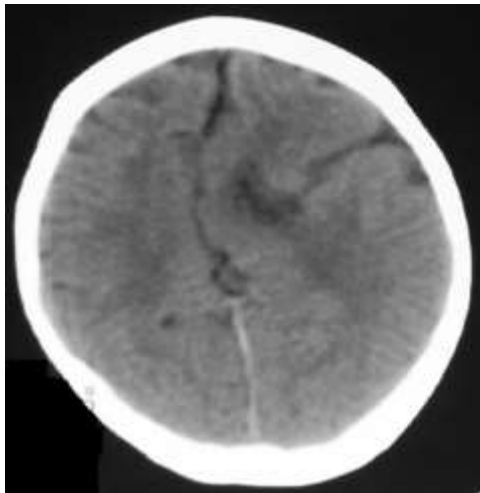
Esquizoencefalia de labio abierto a nivel precentral izquierdo con atrofia frontal. Disgenesia del septum pellucidum y prominencia del receso cuadrigeminal en un RN masculino.



Signos de holoprosencefalia semilobar con calcificaciones amorfas en el parénquima anterior en una niña de 5 meses de edad.



Marcada dilatación de los ventrículos laterales y tercero con aspecto anterior de monoventrículo con agenesia del septum pellucidum . Distorsión del aspecto posterior de los ventrículos lateral que alcanzan la tabla interna. Calota asimétrica con turricefalia. Paciente masculino de 5 meses de edad.



Esquizoencefalia de labio cerrado fronto parietal izquierdo. Astas frontales de ventrículos laterales prominentes con ausencia del septum pellucidum . Plagiocefalia en una niña de dos años de edad.