

---

## Encefalopatía hipóxica-izquémica en el feto y recién nacido

*Harvey B. Sarnat \**

---

En 1976 se publicó mi esquema clínico (Arch Neurol 1976;33:696-705) que servía para valorar la exploración neuroológica del recién nacido a término para establecer criterios de la severidad de la exposición del sistema nervioso a la hipoxia o isquémica en el periodo perinatal. Este esquema usaba como base el estado de conciencia, tono muscular, reflejos neonatales y manifestaciones autonómicas; las crisis no formaban parte de los criterios, pero la actividad de fondo del EEG, es decir la actividad no paroxística, si servía de otro criterio. Tres "grados" de encefalopatía se establecieron, cada uno con un pronóstico predicable. A partir de este estudio, otros autores han publicado modificaciones o han usado el esquema sin cambios, y han conformado la validez para la valoración clínica neuroológica del recién nacido que ha padecido un evento de asfixia antes, durante o después del parto. Este esquema se presentará con explicación de la interpretación de los diversos hallazgos.

Los infartos "límitrofes" de la corteza cerebral se conocen bien en el cerebro del recién nacido y del adulto: entre los territorios de las arterias cerebrales anterior y media, y la media y posterior. La "zona límitrofe" se refiere a una zona donde se

sobreponen el flujo sanguíneo de dos arterias principales, de manera que si se pierde uno de los dos vasos, esta zona no sufre el infarto porque todavía recibe sangre del otro. En cambio, si hay un evento de hipotensión sistémica y ocurre un período de baja circulación en todos los vasos cerebrales a la vez, la zona límitrofe es la primera que sufre infarto porque está en el extremo del territorio de las dos arterias principales y recibe la última sangre de las dos. Además de la corteza cerebral, también existe una zona límitrofe en el tallo cerebral, específicamente en el tegmento, donde se sobreponen los territorios de las arterias paramedias penetrantes y las arterias circunferenciales largas, que provienen en la arteria basilar. En el feto, infarto simétricos de esta zona límitrofe del tallo puede causar el síndrome de Móbius, lesiones de los pares craneales que causan la micrognatia, anquilosis de la mandíbula y parálisis facial. Además, puede causar insuficiencia respiratoria central por la afección del fascículo y núcleo solitarios, la estructura neuroanatómica que corresponde al "centro neumotáxico" de los fisiólogos. Se presentarán ejemplos clínicos y patológicos de estas lesiones límitrofes del tallo cerebral neonatal.

\* *Neurólogo Pediatra. Profesor de Neurología, Pediatría y Patología. Universidad de Washington, Facultad de Medicina. Children Hospital, Seattle, WA, USA.*

## Programación genética molecular del tubo neural y las malformaciones cerebrales

*Harvey B. Sarnat\**

Muchas malformaciones del sistema nervioso central anteriormente se consideraban como curiosidades inexplicables o, por ejemplo en el caso de la malformación de Chiari, se atribuían el desarrollo defectuoso a factores mecánicos durante la gestación o del parto. La fuente de nuevos datos de la genética molecular que se hacen disponibles sólo en la década pasada y en la actualidad ha cambiado casi todos nuestros conceptos del desarrollo normal del sistema nervioso y del desarrollo anormal que explica por primera vez la patogénesis y hasta la etiología de las disgenesias cerebrales.

A partir de la programación genética del tubo neural del embrión humano, se pueden organizar en resumen 12 "principios"<sup>7</sup> del desarrollo neural: 1) Los genes del desarrollo se reutilizan varias veces en forma repetida; 2) Los dominios de los genes organizadores cambian en etapas sucesivas; 3) Los dominios relativos de los genes pueden cambiar en distintos neurómeros (segmentos) del tubo neural; 4) Algunos genes activan, regulan o suprimen la expresión de otros; 5) Los homeoboxes (secuencias específicas del ADN que forman parte del gen) defectuosos generalmente tienen menos dominios; 6) Algunos genes compensan la pérdida de otros si sus dominios se superponen: redundancia y sinergia; 7) Un gen organizador (que pro-

grama los ejes, la simetría, la segmentación y la diferenciación de los órganos) puede sobre regularse para expresarse en dominios ectópicos; 8) Los genes del desarrollo regulan la proliferación celular para conservar proporciones constantes de neuronas relacionadas por sus circuitos sinápticos; 9) La sobre expresión de los genes que programan los gradientes ventrodorsal o dorsoventral se manifiestan como hiperplasia o la duplicación de las estructuras paramedias del neuroeje; 10) La baja expresión de los genes que programan los gradientes ventrodorsal o dorsoventral se manifiestan como aplasia, hipoplasia o fusión en la línea media de las estructuras paramedias del neuroeje; 11) las mutaciones genéticas menores pueden cambiar la estirpe celular, dentro o entre las capas germinativas embrionarias tradicionales: ectodermo, mesodermo, endodermo; 12) Los genes organizadores y reguladores (los que programan la diferenciación de tipos específicos de células y la conservación de su identidad, y la arquitectura del sistema nervioso maduro) se conservan en la evolución filogenética de las especies.

En estas conferencias, ejemplos se ofrecerán para ilustrar estos principios en el desarrollo del sistema nervioso humano y se presentarán también algunos ejemplos de malformaciones que representan defectos en uno u otro de estos principios.

---

## Propuesta para una nueva clasificación de las malformaciones del sistema nervioso

*Harvey B. Sarnat*

---

El desarrollo del sistema nervioso fetal implica una serie de procesos que se superponen y juntos constituyen las bases de la maduración anatómica y fisiológica. Los esquemas tradicionales para clasificar las malformaciones del sistema nervioso se basan en la morfogénesis descriptiva como si fueran procesos aislados de la ontogenia, como la neurulación, la proliferación y migración celular, la sinaptogénesis, el crecimiento **axonal**, etc. Esta propuesta es un primer intento para incorporar los datos recientes de genética molecular que explican la programación del desarrollo en un contexto etiológico. Un esquema basado solamente en las mutaciones genéticas no serían práctico, en parte porque sólo en algunas disgenesias se conocen los defectos específicos pero también porque varios genes pueden estar involucrados en forma secuencial o secundaria. Los mismos genes sirven para diferentes funciones en diferentes etapas y están relacionados con múltiples órganos y sistemas. Algunas malformaciones

complejas como la holoprosencefalia, son causadas por varios genes defectuosos no relacionados. Por otra parte, una clasificación puramente genética sería muy inflexible para incorporar algunos criterios anatómicos. Por lo tanto, la base para el esquema propuesto son los trastornos en los modelos de expresión genética: los gradientes de polaridad de los ejes del tubo neural (sobre regulación y baja regulación de influencia genéticas), la segmentación (deleciones de neuronas específicas; expresión ectópica); mutaciones que causan cambios en la estirpe celular (gangliocitoma displásico del cerebelo; diferenciación de fibras musculares estriadas en el cerebro) y genes o moléculas específicos que regulan la migración de los neuroblastos en su curso inicial (filamin-1), medio (LISI; doublecortin) o tardío (reelin; LI-CAM). Las clasificaciones de las disgenesias cerebrales que sirvieron bien por todo el siglo XX ya no serán adecuadas para el siglo XXI.

---

## Distrofia muscular congénita

Harvey B. Sarnat\*

---

Todas las distrofias musculares se distinguen de las otras enfermedades neuromusculares, ya sean miopatías o neuropatías, por cuatro criterios obligatorios:

1. Son miopatías primarias
2. Son enfermedades hereditarias debidas defectos genéticos

3. Tienen evolución progresiva, ya sea lenta o rápida
4. Manifiestan fibras musculares en degeneración en alguna etapa de la enfermedad.

Por su etiología genética, todos los tipos de distrofia muscular son "congénitas". Sin embargo, el término distrofia muscular congénita denomina un grupo de miopatías que se manifiestan clínicamente en el período neonatal y que tienen ciertas características clínicas, histopatológicas e inmunocitológicas que lo distingue de otras distrofias musculares. Las contracturas congénitas son frecuentes, los músculos de las extremidades son delgados, y los recién nacidos, los lactantes y los niños mayores tienen hipotonía y debilidad generalizadas, pero la evolución clínica es muy lenta, a pesar de la expresión temprana. Los músculos del mecanismo de deglución y del rostro pueden ser afectados en los casos más severos. La biopsia muscular muestra una proliferación excesiva de colágena y a veces de grasa, pero relativamente pocas fibras musculares degenerativas, aunque muchas de las fibras son atróficas o hipertróficas. La mitad de los pacientes tienen deficiencia de merosina (la cadena alfa-2 de laminina), la molécula que une la membrana plasmática (sacolema)

con la lámina basal extracelular. La merosina puede demostrarse en la biopsia muscular con el anticuerpo específico inmunitoquímico, pero no hay un marcador sanguíneo. Los casos que muestran esta ausencia de merosina son más severos y además tienen una dismielinización de la sustancia blanca del cerebro y también malformaciones como paquigiria, que se ven bien en la IRM. Estos niños tienen retraso psicomotor, no sólo motor, y con frecuencia tienen epilepsia. Algunos casos de distrofia muscular congénita se asocian con síndromes de malformaciones cerebrales que incluyen el de Walker-Warbur, la enfermedad de cerebro-ojo-músculo de Santavuori y la distrofia muscular de Fukuyama. Todas las distrofias musculares congénitas tienen una transmisión autosómica recesiva, y los genes responsables se reconocen en algunas formas.

En esta conferencia, varios ejemplos se presentarán, algunos con, y otros sin, la expresión de merosina en su biopsia muscular, y con o sin retraso mental y otras manifestaciones neurológicas que no sean musculares.