

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Introducción al Estudio de las Malformaciones del Sistema Nervioso Central

\* *Benedicto Chuaqui J.*

Las malformaciones del sistema nervioso central, fuera de constituir junto a las cardiovasculares y las del aparato locomotor uno de los tres grupos más frecuentes en el hombre (1), son particularmente variadas en formas y mecanismos patogénéticos. Por un lado, existen complejas malformaciones de todo un segmento corporal inducidas por la lesión de estructuras primitivas y fundamentales para el desarrollo normal de un conjunto de órganos; por otro lado, se encuentran las numerosas anomalías propiamente orgánicas producidas por la alteración de procesos particulares del sistema nervioso central; entre ambos grupos se sitúan las anomalías de estructuras nerviosas que normalmente actúan como inductores secundarios y que por lo tanto aparecen asociadas con malformaciones del órgano que ha carecido de esa acción inductora. Así, podemos mencionar el complejo de malformaciones que caracterizan la ciclopía y el grupo de la arrinencefalia, complejo que se explica por lesión del inductor primario arquencefálico (2); las anomalías de la citoarquitectura cortical de la micropoligiria producida por inhibición de la migración y multiplicación celulares en el particular proceso de histogénesis de la corteza cerebral (3); las disrrafias de la médula espinal por trastornos de la topogénesis o movimientos morfogenéticos de la línea media dorsal y la raquisquisis consecuente por falta de la acción inductora de la médula sobre el mesénquima (4). Pero aparte estas malformaciones puras, existen en el sistema nervioso central procesos displásicos con componente blastomatoso, como la esclerosis cerebral tuberosa o enfermedad de Bourneville, o con tendencia blastomatoso como la propia siringomielia según los autores alemanes. Son procesos

en parte malformativos y en parte tumorales y por consiguiente se encuentran en el campo limítrofe entre teratología y oncología. Por lo tanto, para comprender las malformaciones del sistema nervioso central se necesita tener conocimientos de mecánica del desarrollo, de embriología y anatomía normales, de oncología y teratología generales. En esta exposición me limitaré a algunas ideas fundamentales refiriéndolas en cada caso al sistema nervioso central. Trataré las siguientes: el concepto de malformación, la noción de período teratogénico y la definición de serie teratológica.

**1. Concepto de malformación.** Se entiende por tal una alteración morfológica debida a un trastorno del desarrollo del órgano afectado. En principio, una malformación involucra a lo menos en potencia un trastorno funcional, a diferencia de las variedades anatómicas. En todo caso, lo esencial en el concepto de malformación es el trastorno del desarrollo como principio morfogenético.

Se comprende así que no toda alteración congénita sea una malformación y que no toda malformación sea necesariamente innata. Desde luego, en el sistema nervioso central conocemos diversos procesos inflamatorios o necróticos que pueden desarrollarse in utero en órganos que han completado su desarrollo y que no constituyen malformaciones. Entre las enfermedades propiamente tales tenemos por ejemplo la sífilis y la toxoplasmosis congénitas. También podemos mencionar aquí el grupo de lesiones conocido genéricamente como porencefalia (3) o pseudoporencefalia (5), que corresponden a lesiones encefalomalácicas cavitarias debidas probablemente a trastornos circulatorios. Estas lesiones, que pueden llegar a la llamada hemiatrofia cerebral, constituyen uno de los substratos anatómicos de la parálisis cerebral infantil y de la enfermedad

\* *Depto. de Anatomía Patológica. Escuela de Medicina Universidad Católica.*



de Little o diplejia cerebral infantil. Así, la patología prenatal es más vasta que la teratología prenatal. Por otra parte, el sistema nervioso central también nos ofrece un ejemplo de una anomalía del desarrollo que puede realizarse después del parto. Se trata de la persistencia de la capa granulosa externa del cerebelo. Esta capa se forma en el tercer mes de la vida fetal, alcanza su mayor desarrollo en el quinto mes intrauterino y normalmente desaparece a fines del primer año de edad (6, 7). Por consiguiente, la persistencia de esta capa puede deberse a procesos que inhiban la involución normal después del parto.

En la práctica, la mayoría de las malformaciones es efectivamente congénita, pero esto se debe a que la mayoría de los órganos completa su desarrollo en el período de la embriogénesis, que en el hombre corresponde aproximadamente a los dos primeros meses lunares. El sistema nervioso central, sin embargo, tiene un período de desarrollo particularmente prolongado, que se extiende a lo largo de toda la fetogénesis e incluso hasta después del parto.

En resumen, sólo mientras un órgano esté en desarrollo puede sufrir una malformación. Desde este punto de vista, las malformaciones constituyen la forma de manifestación patológica propia de las estructuras en desarrollo (8).

El concepto de malformación, al contrario de los conceptos de infarto, inflamación o sepsis, que rigen sólo para determinados niveles de organización, es extensivo a todo elemento biológico de forma y desarrollo definidos. Rige por lo tanto para células, tejidos, órganos, sistemas, aparatos, segmentos corporales e incluso para el organismo entero (9). En el sistema nervioso central tenemos así por ejemplo:

Malformación a nivel celular: las neuronas monstruosas que suelen encontrarse

en la esclerosis cerebral tuberosa;

Malformación a nivel tisular: hamartomas vasculares, relativamente frecuentes en el sistema nervioso central;

Malformación a nivel de órgano: anomalía de Arnold-Chiari. Se caracteriza por una anomalía del vermis inferior del cerebelo, elongado y prolapsado en el canal raquídeo; elongación del puente y bulbo también desplazados caudalmente; amplio velo medular posterior con eventual oclusión de los forámenes de Luschka y Magendie; en la calota, craneolacunias; en la base craneana, platibasias con hipoplasia de la fosa posterior y foramen magno amplio;

Malformación a nivel de sistema: anencefalia con disrrafia medular total;

Malformación a nivel de segmento corporal: ciclopía y arrinencefalia. En ambas hay malformaciones de las estructuras que normalmente se desarrollan bajo la acción del inductor primario arquencefálico: prosencéfalo, vesículas ópticas y esbozo nasal. En la ciclopía falta la nariz y su esbozo está representado por una masa en forma de trompa, probóscide, ubicada por encima de la órbita única en la línea media. En la arrinencefalia en general no hay proboscis. En ambas existe un cerebro unilocular con agenesia de comisuras;

Malformación a nivel del organismo: acardio.

## 2. Concepto de período teratogénico.

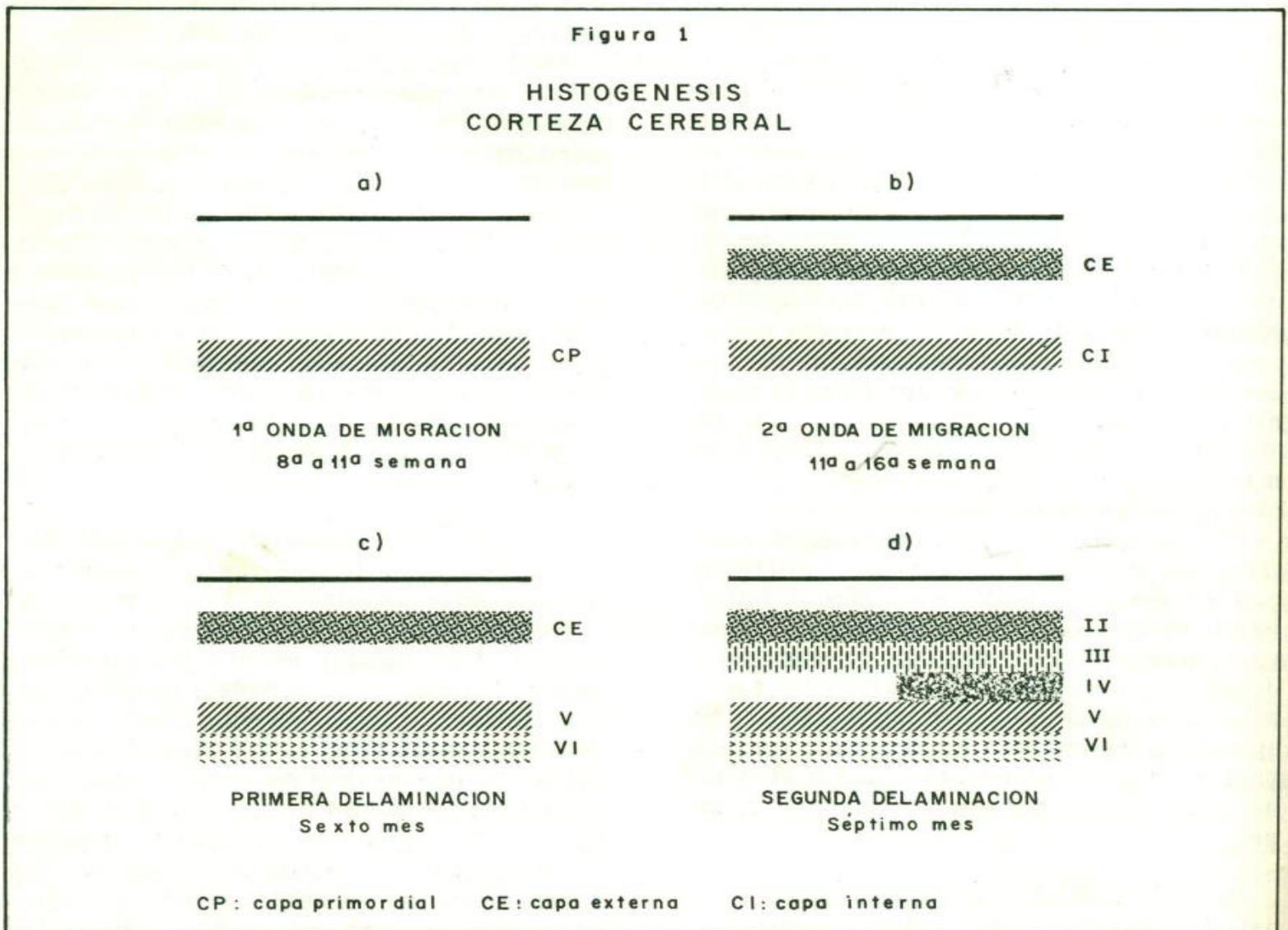
Es el espacio de tiempo en que puede surgir una determinada malformación. Al tratar el concepto de malformación, habíamos hecho hincapié en que mientras una estructura esté en desarrollo ella podía sufrir malformaciones. Al estudiar los períodos teratogénicos, el enfoque es a la inversa: partiendo de una determinada malformación se quiere conocer el período en que puede surgir. Para delimitar un período teratogénico desde un punto de vista morfológico es necesario tener una interpretación morfogenética de la anomalía



en estudio y además conocer el período de desarrollo de la estructura que pueda alterarse de tal forma que se origine la malformación estudiada. Los períodos de desarrollo de las estructuras que conforman un órgano son relativamente fáciles de determinar examinando directamente tales estructuras en embriones y fetos supuestamente normales y en distintos estadios de desarrollo. En cambio, no siempre es posible conocer la morfogénesis de una anomalía. En general ello es posible en las llamadas malformaciones armónicas, en que el trastorno del desarrollo corresponde de regla a la inhibición o deten-

ción de un proceso normal (10). En las anomalías disarmónicas, en cambio, la morfogénesis es compleja e intervienen procesos proliferativos patológicos, destructivos y reparativos aparte los inhibitorios. Un ejemplo de estas últimas es la esclerosis cerebral tuberosa, cuya morfogénesis aún no está esclarecida (11).

Quisiera ilustrar con un ejemplo cómo se determina el período teratogénico de una malformación. He elegido la micropoligiria. Veamos, primero esquemáticamente la histogénesis de la isocorteza cerebral (Fig. 1). Me basaré fundamentalmente en los estudios de Sidman y Rakic (12). En-





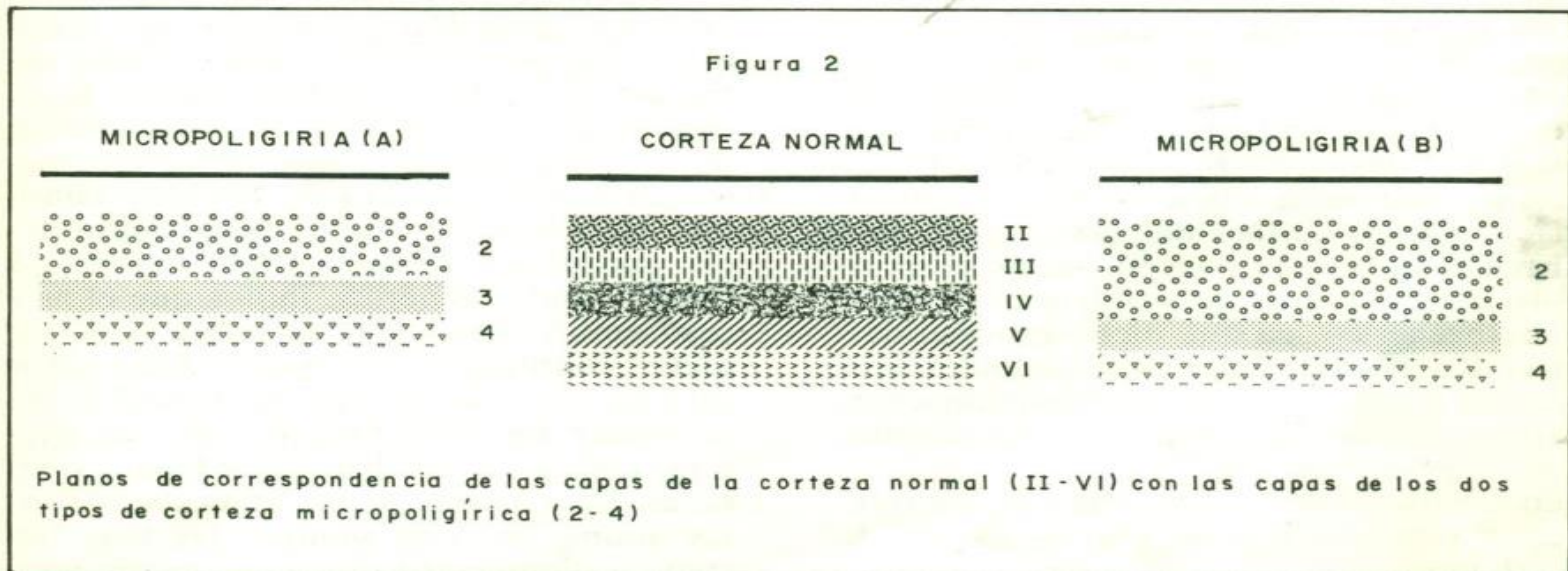
tre la octava y decimoprimer semana se produce la primera onda de migración neuroblástica a la corteza, lo que da origen a la capa cortical primordial (Fig. 1-a). Sigue una segunda onda de migración entre la decimoprimer y decimosexta semana y de tal forma que las células de esta onda vienen a situarse por encima de la capa primordial: se tiene así una corteza con una capa externa y una interna (Fig. 1-b).

En el sexto mes se produce la primera delaminación: la capa interna da origen a las capas V y VI (Fig. 1-c). En el séptimo mes ocurre la segunda delaminación: de la capa externa se originan las capas II y III (Fig. 1-d). Posteriormente en el séptimo mes se forma la capa IV, con lo que se completa la arquitectura fundamental de la isocorteza.

Veamos ahora en qué consiste la micropoligiria. La corteza micropoligírica está caracterizada por pliegues excesivos e histológicamente por un tipo anormal de citoarquitectura constituido característicamente por sólo cuatro capas; capa molecular, capa celular superior densa, capa celular laxa y capa celular profunda. Casi siempre esta corteza anómala tiene un espesor menor que la corteza normal adya-

cente (A en Fig. 2). Las capas de una y otra se corresponden de la siguiente forma: (Fig. 2) molecular con molecular, capa celular densa (2 en Fig. 2) con las capas II y III, capa celular laxa (3 en Fig. 2) con la capa IV y la capa celular profunda (4 en Fig. 2) queda en el plano de la capa V. Por debajo de la capa celular profunda, en la sustancia blanca subyacente, no es raro encontrar nidos celulares heterotópicos.

Ahora bien, de acuerdo con la interpretación morfogenética más aceptada, la micropoligiria se explica por una frenación de la migración de neuroblastos seguida de un desequilibrio de la multiplicación y migración celulares intracorticales. La frenación afecta la primera onda de migración, lo que explica los frecuentes nidos celulares heterotópicos subcorticales. La segunda onda de migración ocurre normalmente, lo cual explica a su vez que la capa celular superior sea rica en células. Los pliegues excesivos se explican por la diferente velocidad de crecimiento de las capas supragranulares e infragranulares. Por último, la inhibición de la migración intracortical explica la falta de delaminación y persistencia de una microarquitect-





tura relativamente primitiva de la isocorteza (13). Así, el período teratogénico se extiende desde el momento en que se inicia la primera onda de migración, eso es la octava semana, a través de todo el período en que se constituye normalmente la isocorteza, es decir, hasta el séptimo mes. Esta estimación está de acuerdo con los datos anátomo-clínicos de los casos de micropoligiria debida a intoxicación por monóxido de carbono: en ninguno de estos casos la intoxicación se produjo antes de la vigésima semana de gestación ni después de la vigésima octava semana de gestación.

Algunos pocos casos de micropoligiria muestran una disposición de las capas corticales algo diferente: (B en Fig. 2) el plano de la capa celular densa (2 en la Fig. 2) coincide con las capas II, III y IV, el de la capa celular laxa (3 en la Fig. 2) con la capa V y el de la capa profunda con la capa VI. En estos casos el espesor de la corteza micropoligírica y de la normal adyacente es igual. Basándose en esta disposición, algunos autores (14) piensan que la micropoligiria se debe a un proceso patológico postmigratorio encefaloclástico que afectaría selectivamente la capa V, lo que explicaría una capa celular laxa coincidente con la capa V. Ambas ondas de migración estarían representadas normalmente en la capa celular densa y en la capa celular profunda. Según esta interpretación morfogenética el período teratogénico comenzaría una vez concluida la primera delaminación, eso es a fines del sexto mes; pero basándose en esta concepción no es posible decidir cuándo concluiría el período teratogénico, ya que dicho proceso destructivo podría ocurrir en cualquier momento después de la primera delaminación, en particular podría producirse después del séptimo mes, cosa que no aparece documentada en ningún caso de los referidos por intoxicación por monóxido de carbono.

Este ejemplo creo que ilustra bien el método morfológico y sus limitaciones para determinar los períodos teratogénicos. En un trabajo con la doctora Zamorano lo hemos empleado de manera sistemática para las principales malformaciones del sistema nervioso central (13).

**3. Concepto de serie teratológica.** Esta idea fue introducida por Schwalbe a comienzos de siglo (1906) (15) y ha sido particularmente fructífera. Una serie teratológica es un conjunto de anomalías del desarrollo que pueden concebirse como variedades de una misma configuración básica. La relación entre los miembros de la serie es básicamente formal. Sin embargo, el gran valor de este concepto reside en que esas anomalías pueden representar distintas manifestaciones de una misma alteración del desarrollo ocurrida en fases diferentes. En este caso los miembros de la serie también están relacionados en su morfogenia. La serie aparece limitada en un extremo por la anomalía más temprana, corrientemente la más acentuada, en el otro extremo por la más tardía, que representa la menor desviación de lo normal dentro de la serie. En muchas series teratológicas la serie original puede ser extendida por anomalías adicionales que aparecen como malformación de transición entre los miembros primitivos. Se tiene así una serie casi continua de malformaciones, lo que los autores anglo-americanos suelen llamar hoy día un espectro continuo de anomalías. Esto tiene importancia porque en el caso en que exista una relación morfogenética, indica que el proceso embriológico que se altera es de carácter continuo en el espacio. Esto explica a su vez que de regla es imposible sistematizar los miembros de una tal serie teratológica en entidades fijas bien delimitadas. En este caso se suelen destacar ciertas anomalías, casi siempre las más frecuentes, como prototipos de la serie tera-



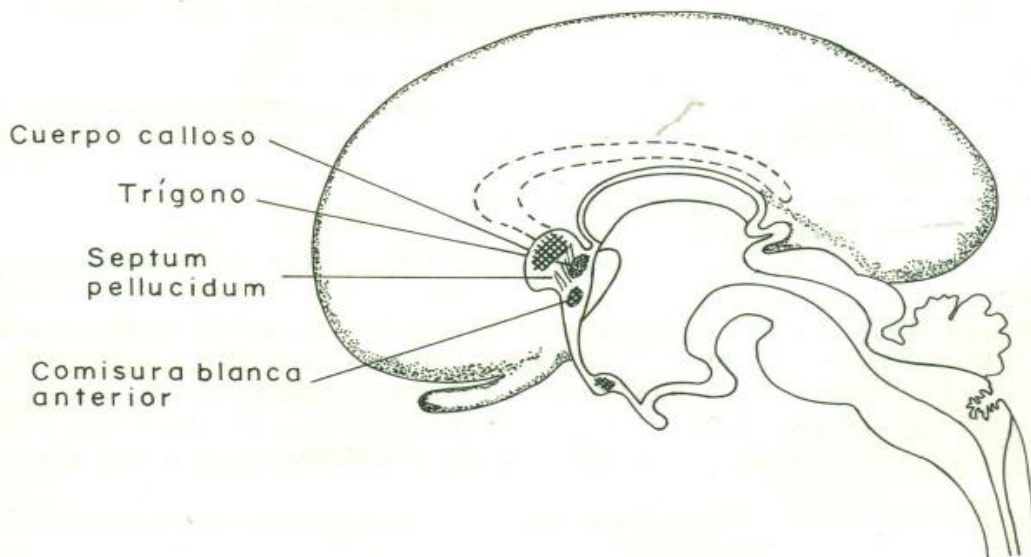
tológica (16).

En el sistema nervioso central conocemos varias series teratológicas. Podemos citar así la serie representada por los diversos grados de disrrafia del tubo neural. En grados de intensidad crecientes tenemos: el mielocelo cubierto, el mielomeningocele cubierto, el mielomeningocele expuesto y la mielosquisis expuesta, en que la placa neural aparece en la superficie a manera de un libro abierto. La ciclopía y el grupo de la arrinencefalia constituyen otra serie teratológica. En la misma ciclopía hay toda una gama de transiciones atendiendo por ejemplo a si en la órbita común existe un solo globo ocular o hay una sinoftalmía o dos globos separados. En el grupo de la arrinencefalia se distinguen la etmocefalia, en que no hay desarrollo de la nariz, la cebocefalia, en que existe un rudimento plano de nariz, y la trigonocefalia, en que externamente el

trastorno se manifiesta sólo por microftalmía y el hueso frontal en forma triangular (6).

Quisiera, sin embargo, ilustrar este concepto con mayor detención tomando como ejemplo otra serie teratológica, la de la llamada disgenesia dorsal del cerebro. Comprende cuatro prototipos: la agenesia de todas las comisuras, la agenesia total del cuerpo calloso con desarrollo normal de la comisura blanca anterior y trígono, la agenesia parcial del cuerpo calloso y la hipoplasia del cuerpo calloso. Estas anomalías también se presentan en forma de un espectro casi continuo, especialmente las tres últimas.

Veamos primero esquemáticamente cómo se desarrollan normalmente estas tres comisuras. (Fig. 3) Las tres se originan de la placa comisural, que es un engrosamiento de la placa terminal y que se forma en el horizonte XIV. Las primeras comisuras





en desarrollarse son la comisura blanca anterior y el trígono, que aparecen a fines del segundo mes. El período de desarrollo del cuerpo calloso, que crece de adelante hacia atrás, se extiende desde el tercer mes al sexto mes. El esplenio del cuerpo calloso se reconoce ya a mediados del tercer mes, y en el cuarto mes el cuerpo calloso adquiere la morfología general del adulto. Después sigue creciendo sin mayor desplazamiento.

En consecuencia, podemos delimitar los

siguientes períodos teratogénicos: para la agenesia de todas las comisuras, desde el horizonte XIV, cuando se forma la placa comisural, hasta fines del segundo mes, cuando aparecen las primeras comisuras; para la agenesia total del cuerpo calloso, comienzos del tercer mes; para la agenesia parcial del cuerpo calloso, que afecta su porción caudal, mediados del tercer mes, ya que en esta época se desarrolla el esplenio; para la hipoplasia del cuerpo calloso, del cuarto al sexto mes. (17, 18, 13)

## REFERENCIAS

1. BERRY C.L.: Congenital Malformations. En: Paediatric Pathology, CL Berry (ed). Springer, Berlin, p. 67, 1981.
2. LEHMANN F.E.: Die embryonale Entwicklung. En: Handbuch der allgemeinen Pathologie, F. Buechner, E. Letterer, F. Roulet (eds). 6(1):1. Springer, Berlin, 1955.
3. FRIEDE R.L.: Developmental Neuropathology. Springer, New York, 1975.
4. HEUYER G.: Malformations congénitales du cerveau. Masson, Paris, 1959.
5. ESCOUROLLE R., POIRIER J.: Manuel élémentaire de neuropathologie. Masson, Paris, 1977.
6. OSTERTAG B.: Missbildungen. En: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, F. Henke, O. Lubarsch, R. Roessle (eds). 10(4):283. Springer, Berlin, 1956.
7. PETERS G.: Die Fehlbildungen des Zentralnervensystems. En: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, E. Kaufmann, M. Staemmler (eds). 3(1):343. W. de Gruyter & Co., Berlin, 1958.
8. CHUAQUI B.: Algunas nociones de patomorfología general de las malformaciones. Cuadernos Chilenos de Cirugía (Santiago) 20: 275-279, 1976.
9. LETTERER E.: Allgemeine Pathologie. G. Thieme, Stuttgart, 1959.
10. WERTHEMANN A.: Allgemeine Teratologie mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen. En: Handbuch der allgemeinen Pathologie, F. Buechner, E. Letterer, F. Roulet (eds). 6(1):58. Springer, Berlin, 1955.
11. BRUN A.: The subpial granular layer of the foetal cerebral cortex in man. Acta Pathol Microbiol Scand Suppl 179: 7-98, 1965.
12. SIDMAN R.L., RAKIC P.: Neuronal migration with special reference to developing human brain: a review. Brain Res 62: 1-35, 1973.
13. ZAMORANO L., CHUAQUI B.: Teratogenetic periods for the principal malformations of the central nervous system. Review. Virchows Arch Path Anat and Histol 384: 1-18, 1979.
14. RICHMAN D.P., STEWART R.M., CAVINESS V.S.: Cerebral microgyria in a 27-week fetus: an architectonic and topographic analysis. J. Neuropath Exp Neurol 33: 374-383, 1974.
15. SCHWALBE E.: Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere, Bd I. G. Fisher, Jena, 1906.
16. CHUAQUI B.: Doerr's theory of morphogenesis of arterial transposition in light of recent research. Brit Heart J. 41: 481-485, 1979.
17. LOESER J.D., ALVORD E.C.: Agenesis of corpus callosum. Brain 91: 553-562, 1968.
18. LEMIRE R.J., LOESER J.D., LEECH R.W., ALVORD E.C.: Normal and Abnormal Development of the Human Nervous System. Harper & Row Publ, New York, 1975.



