

AGENESIA DE CUERPO CALLOSO EN RECIEN NACIDOS

Eugenia Rocha^a, Barbara Masotto^a, Monica Rittler^b

RESUMEN

La agenesia del cuerpo calloso (ACC) es una de las anomalías cerebrales más frecuentes. Puede ocurrir en forma aislada o asociada a otras malformaciones, así como formar parte de síndromes.

El objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de ACC en la maternidad Sardá y describir las características perinatales de recién nacidos (RN) con ACC aislada o asociada a otros defectos.

MATERIAL Y METODOS: De la base de datos de Genética Médica se seleccionaron todos los RN vivos con ACC, del período 2000-2015, sin (aislados) y con (asociados) malformaciones en otros órganos. Se excluyeron a aquéllos con otros defectos cerebrales. En los asociados se describieron defectos acompañantes y síndromes identificados. En los aislados, las características perinatales, si el diagnóstico fue pre o postnatal y eventuales trastornos neurológicos.

RESULTADOS: Durante el período estudiado, se registraron 54 RN vivos con ACC (prevalencia: 5 por 10.000), 30 aislados y 24 asociados; 14 de los estos últimos presentaban un síndrome. En la mayoría de los RN con ACC aislada, las variables neonatales fueron adecuadas y todos se fueron de alta. En 10, el diagnóstico fue prenatal. Catorce presentaban algún trastorno neurológico y en uno se identificó una anomalía cromosómica.

^a: Médica residente de Genética Médica, Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires, Argentina.

^b: Médica Genetista de planta, Sector Genética Médica, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Correspondencia a: barbara.masotto@gmail.com

Institución y fecha de realización: Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, 2016.

CONCLUSIONES: La frecuente asociación con otras malformaciones y con síndromes, aún en las formas aparentemente aisladas, debe ser considerada ante el diagnóstico especialmente prenatal de ACC. En todos los pacientes con ACC se indica realizar estudios cromosómicos para una evaluación adecuada del riesgo de recurrencia y asesoramiento a la familia.

PALABRAS CLAVE: cuerpo calloso, recién nacido, aislado, asociado, diagnóstico prenatal

ABSTRACT

Agenesis of the corpus callosum (ACC) is one of the most frequent brain anomalies. It may occur as an isolated defect or in association with other malformations or syndromes.

The purpose of this work was to establish the prevalence of ACC in the Ramón Sardá maternity hospital, as well as to describe the perinatal characteristics of newborn infants with isolated or associated ACC.

MATERIAL AND METHODS: All liveborn infants of the 2000-2015 period, with isolated or associated ACC, were selected from the Medical Genetics section data base. Infants with other brain defects were excluded. For patients with associated ACC, other defects and identified syndromes were described; for those with isolated ACC, perinatal characteristics, pre or postnatal diagnosis, and eventual neurologic disorders.

RESULTS: During the period under study, 54 newborns with ACC were recorded (prevalence: 5 per 10,000); 30 were isolated and 24 were associated with other defects, 14 of which had a syndrome. Most of the patients with isolated ACC showed adequate neonatal variables and all were discharged in normal conditions. In 10, the diagnosis was prenatal, 14 showed some neurologic disorder, and in one a chromosome anomaly was identified.

CONCLUSIONS: The frequent association with other defects and, even in their absence, with syndromes should be held in mind, especially when ACC is prenatally diagnosed. Chromosome studies should be performed in all patients with ACC, for recurrence risk evaluation and family counseling.

KEYWORDS: corpus callosum, newborn, isolated, associated, prenatal diagnosis

INTRODUCCIÓN

El cuerpo calloso (CC), estructura exclusiva de mamíferos placentarios, es el tracto de sustancia blanca más largo del cerebro humano, conteniendo alrededor de 200 millones de axones que conectan los hemisferios izquierdo y derecho ^{1,2}. Se divide en segmentos anterior, medio y posterior, conectando las regiones análogas de la corteza cerebral.

El CC juega un rol crítico en la actividad cognitiva humana. Su función principal es la coordinación y transferencia de información entre los hemisferios cerebrales, importante para la integración funcional de la información sensitiva, motora y visomotora, así como de las funciones ejecutivas superiores, como el lenguaje y el razonamiento abstracto ^{3,4}. Niños con agenesia del CC (ACC) suelen presentar déficit del lenguaje y trastornos de conducta que comúnmente caen dentro del espectro autista ⁵.

Las fibras callosas comienzan su desarrollo a las 10 a 11 semanas de gestación en sentido caudo-rostral, adquiriendo su forma definitiva entre las 18 y 20 semanas, razón por la cual el diagnóstico ecográfico previo a esa edad no sería confiable ². La ausencia completa o parcial del CC puede deberse a mecanismos prenatales malformativos o disruptivos y con frecuencia se asocia a otras anomalías, pudiendo formar parte de diversos síndromes. La etiología de la ACC aislada es heterogénea y en un 55 a 70% de los casos desconocida ^{6,7}

El diagnóstico postnatal suele realizarse a partir de síntomas orientadores neurológicos; el prenatal por lo general constituye un hallazgo casual, a partir de una ecografía obstétrica de rutina. Algunos autores concluyeron que el desarrollo neurológico solía ser normal en pacientes con ACC diagnosticada prenatalmente y sin otros defectos ^{2,8}; otros consideraron que los datos existentes son limitados e inconsistentes ⁹.

El objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de ACC en la maternidad Sardá y describir las características perinatales de recién nacidos (RN) con ACC aislada o asociada a otros defectos congénitos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo. A partir de la base de datos del sector Genética Médica se seleccionaron todos los RN vivos con diagnóstico (o su confirmación) postnatal de agenesia parcial o total del CC, nacidos en el HMIRS entre 2000 y 2015 y se estableció su prevalencia sobre el total de recién nacidos vivos.

Los pacientes se dividieron en aquéllos sin y con malformaciones mayores en otros órganos (aislados y asociados, respectivamente).

Se excluyeron a los fetos muertos y a pacientes con otras malformaciones cerebrales.

En los pacientes con ACC aislada se describieron las variables perinatales, incluyendo la presencia de dismorfias o anomalías menores (como indicadoras de un posible cuadro sindrómico), de manifestaciones neurológicas y si el diagnóstico de ACC fue pre o postnatal.

En los pacientes con ACC asociada y con diagnóstico sindrómico se describieron las malformaciones de otros órganos y los síndromes identificados.

Debido al tamaño muestral insuficiente, no se realizaron análisis estadísticos.

RESULTADOS

En el mencionado período y sobre un total de 106.586 nacidos vivos, se registraron 54 RN vivos con diagnóstico de ACC (prevalencia: 5 por 10.000); en 30 ésta era aislada, en 24 asociada a otros defectos.

De los 24 pacientes con anomalías asociadas, 14 presentaban un síndrome identificado o sospechado (Tabla 1). Cinco de ellos fallecieron antes del alta, 4 con alguna anomalía cromosómica.

En Tabla 2 se describen los 30 pacientes sin anomalías mayores asociadas (aislados). La mayoría nació a una edad gestacional y con un peso adecuados, un Apgar vigoroso y todos estuvieron en condiciones de alta, tras un período variable de internación (entre 2 y 30 días). Catorce de ellos presentaban dismorfias o anomalías menores y en uno se identificó una anomalía cromosómica. En 10, el diagnóstico de ACC fue prenatal y en 14, el registro neonatal y/o la historia clínica pediátrica refirió la presencia de trastornos neurológicos.

DISCUSIÓN

La ACC es una de las malformaciones cerebrales más frecuentes, aunque, por la diversidad entre las poblaciones estudiadas, las prevalencias informadas en la literatura son muy variables. Por ejemplo, en una serie no seleccionada de autopsias pediátricas, la prevalencia calculada fue del 0,5 por 10.000 ¹⁰, mientras que en un registro poblacional de defectos congénitos fue del 1,8 por 10.000 ¹¹.

La ACC es un defecto detectable en ecografías obstétricas de rutina y en un tercio de nuestros pacientes con ACC aislada el diagnóstico fue prenatal. Por lo tanto, y considerando que la maternidad Sardá es un hospital de derivación de patología fetal, la observada prevalencia, muy superior a las publicadas, no resulta comparable ni puede ser extrapolada a la población general.

Que la detección prenatal predominara en los casos más recientes, indicaría una mejoría de la capacidad diagnóstica a través del tiempo.

Es reconocida la frecuente asociación de ACC con otros defectos o formando parte de síndromes. En nuestra muestra, más de la mitad de los pacientes con ACC asociada presentó un síndrome, a predominio de las anomalías cromosómicas.

Al-Hashim et al. ¹² identificaron un síndrome en el 37% de sus 125 pacientes con ACC tanto aislada como asociada y particularmente en los primeros, la utilización de estudios genéticos de última generación (microarrays cromosómicos) permitió el diagnóstico. No obstante, y a pesar del avance tecnológico, Palmer et al. ² concluyeron que la identificación de la etiología subyacente continúa siendo inferior al 50% y sugirieron un riesgo de recurrencia del 2-3%, en ausencia de antecedentes familiares relevantes.

Por otro lado, la ACC como única malformación está descrita en más de 200 síndromes de etiología monogénica ¹³. La mitad de nuestros pacientes con ACC aislada (14/30), presentaba dismorfias o anomalías menores, generando la sospecha de un síndrome subyacente y confirmado en uno.

A partir de la realización universal de ecografías obstétricas de rutina, con frecuencia se diagnostican anomalías de órganos internos, las cuales, si fueran asintomáticas,

pasarían inadvertidas en el RN. Una ventaja de esta metodología es poder aplicar medidas preventivas para evitar complicaciones ulteriores, como por ejemplo, en el caso de malformaciones renales unilaterales. Por otro lado, podría considerarse una desventaja la imposibilidad, para ciertos defectos fetales, de predecir el pronóstico. En el caso de la ACC asociada, las características de los defectos acompañantes con frecuencia permiten una aproximación al pronóstico. Pero si es aislada, el pronóstico suele ser incierto, en particular el del desarrollo neurológico, principal motivo de preocupación, sobre el cual la madre invariablemente solicita información.

En 7 de nuestros 16 pacientes con ACC aislada y sin la sospecha de ser sindrómicos, existió algún tipo de trastorno neurológico: atraso de pautas madurativas, alteraciones visuales, del tono y del EEG. La falta de seguimiento sistemático no permitió concluir acerca del desarrollo ulterior de estos pacientes, ni tampoco descartar algún déficit neurológico a mediano plazo en los restantes.

Los datos de la literatura acerca del desarrollo neurológico tampoco son categóricos. Moutard et al.⁸ realizaron un seguimiento durante 10 años de 12 niños con diagnóstico prenatal de ACC aislada y concluyeron que, a pesar de ciertas dificultades en el aprendizaje, la inteligencia fue normal en 3/4 de sus pacientes.

A partir de la revisión de publicaciones sobre el desarrollo neurológico de niños con diagnóstico prenatal de ACC aislada, Sotiriadis y Makrydimas⁹ concluyeron que fue favorable en el 75% (52/69). Consideraron, sin embargo, que los datos existentes son limitados e inconsistentes, requiriendo estudios prospectivos de series mayores.

Desde hace más de 20 años, la maternidad Sardá cuenta con un registro que incluye a todos los RN con malformaciones mayores o menores. Sin embargo, el diagnóstico de malformaciones internas suele realizarse ecográficamente, sin la confirmación sistemática mediante otros métodos. Con frecuencia, la ACC forma parte de anomalías cerebrales más complejas pero solamente en 3 de los 30 pacientes, éstas fueron descartadas mediante resonancia magnética nuclear (RMN) (2 pre y 1 postnatal).

La falta de seguimiento sistemático de los RN, en algunos casos por derivación a centros especializados, impidió la realización de estudios cromosómicos en la mayoría de nuestros pacientes. Tampoco permitió la detección de ciertos signos neurológicos que pueden no manifestarse en el período postnatal inmediato.

CONCLUSIONES

Debe tomarse en cuenta la frecuente asociación de ACC no solo con otras malformaciones sino también con síndromes, especialmente ante el diagnóstico prenatal de una ACC aparentemente aislada.

La RMN está indicada para descartar anomalías cerebrales más complejas, de las cuales la ACC puede formar parte.

Se requiere realizar estudios cromosómicos convencionales en todos los pacientes con ACC y más específicos en las formas aisladas, para así poder evaluar adecuadamente el riesgo de recurrencia y asesorar a la familia.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Gabriela Russo por facilitar datos sobre algunos pacientes.

REFERENCIAS

1. Aboitiz F, Montiel J. One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 409–20.
2. Palmer EE, Mowat D. Agenesis of the corpus callosum: a clinical approach to diagnosis. *Am J Med Genet C* 2014; 166: 184–97.
3. Paul LK, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Mukherjee P, et al. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(4):287-99.
4. Hinkley LB, Marco EJ, Findlay AM, Honma S, Jeremy RJ, Strominger Z, et al. The role of corpus callosum: development in functional connectivity and cognitive processing. *PLoS One* 2012; 7(8):e39804.
5. Lau YC, Hinkley LB, Bukshpun P, Strominger ZA, Wakahiro ML, Baron-Cohen S, et al. Autism traits in individuals with agenesis of the corpus callosum. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(5):1106-18.
6. Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 186–93.
7. Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, Ertl-Wagner B, Heinrich U, Klopocki E et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 2501–11.
8. Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Lewin F, Baron JM, Adamsbaum C et al. Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year follow-up after prenatal diagnosis (how are the children without corpus callosum at 10 years of age?). *Prenat Diagn* 2012; 32: 277–83.
9. Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4):337.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.024. Epub 2011 Dec 27.
10. Grogono JL. Children with agenesis of the corpus callosum. *Dev Med Child Neurol* 1968; 10:613–6.
11. Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(19):2495-500.
12. Al-Hashim AH, Blaser S, Raybaud C, MacGregor D. Corpus callosum abnormalities: neuroradiological and clinical correlations. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2016; 58: 475–484.
13. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

TABLA 1: Diagnósticos en 14 recién nacidos con ACC asociada (ASO) sindrómica.

PACIENTE	SEXO	MALFORMACIÓN ASOCIADA	ALTA	SÍNDROME
1	Mas	Hidronefrosis; cardiopatía	V	Cromosómico
2	Fem	Cardiopatía	V	Cromosómico
3	Fem	Anomalía ocular; anomalía renal; cardiopatía	V	Cromosómico
4	Fem	Hidronefrosis; cardiopatía	V	Cromosómico
5	Mas	Onfalocele; anomalía renal	M	Cromosómico
6	Mas	Polidactilia; micropene	V	Tricorriofalángico
7	Fem	Paladar hendido	V	Orofaciodigital
8	Mas	Escoliosis; criptorquidia; cardiopatía	M	Cromosómico
9	Mas	Criptorquidia; cardiopatía	M	Cromosómico
10	Fem	Hernia diafragmática; polisplenia; anomalía de útero	V	Fryns
11	Mas	Cardiopatía; criptorquidia	V	Cromosómico
12	Mas	Amputación	V	Moebius
13	Fem	Cardiopatía	M	Cromosómico
14	Fem	Cardiopatía	V	Cromosómico

Mas: Masculino; Fem: Femenino; V: Vivo; M: Muerto.

TABLA 2: Características de 30 recién nacidos con ACC aislada

CARACTERISTICA	
Sexo (M/F)	15/15
EG (mediana)	38
PN (media +/- DS)	3128 +/- 788
Diagnóstico prenatal de ACC	10
Dismorfias	14
Cariotipo realizado	5
Anomalía cromosómica	1/5
Trastorno neurológico	14

M:masculino; F:femenino; EG:edad gestacional; PN:peso de nacimiento;

ACC: Agenesia de cuerpo calloso.