



Marta Jones

^()Sala de Neuropatología.
Servicio de Patología.
Hospital Sor María Ludovica.
La Plata.*

✉ *Marcelinjones@aol.com*

Respuesta a la lesión disruptiva en el sistema nervioso central en desarrollo Parte II: El tiempo como clave diagnóstica

Resumen

En este artículo se esquematiza un cronograma ideal de lesiones factibles de producirse en el sistema nervioso central (SNC) humano en desarrollo, se relatan las posibilidades teóricas de su existencia en situaciones y tiempos acotados, y se citan algunos ejemplos ilustrados con imágenes, en los cuales la clínica y la anatomía patológica destacan su correlación.

Se insiste en la utilidad de reconocer los cambios histológicos como patrones de lesión pertenecientes a diferentes mecanismos y momentos del desarrollo, así como en la importancia de enlazarlos con el resto de los hallazgos de necropsia y los datos emanados de la historia clínica obstétrica y ginecológica. También se destaca el valor del estudio neuropatológico en los casos con lesión neurológica no acompañada de antecedentes clínicos evidentes.

Finalmente, en el Apéndice se detallan los datos anatómo-clínicos correspondientes a las figuras que ilustran el texto.

Palabras clave: lesión prenatal; encefalopatía neonatal; cronología; hipoxia-isquemia; gliofibrosis; displasia córtico-meníngea.

Abstract

Response to disruptive lesions in the developing central nervous system. Part II: The time as a diagnostic key.

This article presents an ideal schematized chronogram of the range of potential lesions in the developing human central nervous system, delineates the theoretical possibilities of their existence at different stages, and cites specific examples with images where the clinical pattern and the histopathology exhibit a marked correlation.

The observations reported here underscore the usefulness of recognizing histological changes as patterns of lesion pertaining to different disease mechanisms and developmental stages and point to the importance of correlating these alterations with the rest of the findings at necropsy as well as with the data obtained from the obstetric-gynecological clinical report.

Furthermore, the results of these investigations demonstrate the value of neuropathological studies in those cases where the neural lesion is not accompanied by evident clinical antecedents.

The corresponding anatomical details along with the clinical record are included in the final Appendix section.

Key words: prenatal injury; neonatal encephalopathy; timing; hypoxia-ischemia; gliofibrosis; corticomeningeal dysplasia.

Introducción

En el organismo en desarrollo la vulnerabilidad y la respuesta neural a la lesión tienen un sentido témporo-espacial. La edad gestacional condiciona la respuesta tisular a través de la estructura celular, la maduración enzimática y los cambios moleculares y bioquímicos que se producen durante el transcurso del tiempo ⁽¹⁾.

Concebidas como pistas diagnósticas, las huellas tisulares conducen las más de las veces a un nivel diagnóstico de proceso patológico, con menor frecuencia permiten arribar a un diagnóstico cronológico, y más raramente a la definición de la causalidad.

La esquematización de un cronograma ideal de lesiones factibles de producirse en el SNC humano en desarrollo permite anticipar las posibilidades de injuria en situaciones y tiempos determinados. Los diferentes cambios histológicos que aparecen como consecuencia de dicha injuria conforman patrones de lesión pertenecientes a variados mecanismos y momentos del desarrollo, y deben ser considerados como una parte fundamental de la batería diagnóstica.

De lo que antecede se deduce que el estudio neuropatológico de casos de necropsia es siempre importante, aunque cobra real valor en aquellos pacientes que, con lesión neurológica evidente, no presentan antecedentes clínicos que atestigüen dicha correlación.

Esquema cronológico

Intimamente ligado a lo precedente está el concep-

to de período terminal que definiera Warkany hace varias décadas ⁽²⁾: el lapso en el desarrollo de un órgano después del cual una malformación específica no puede ocurrir a través de ningún mecanismo teratogénico; dicho en otras palabras, una malformación no puede presentarse después que el desarrollo del órgano en cuestión llegó a su punto final ⁽³⁾. A partir del momento en que concluye el período terminal, por lo tanto, podrán en el SNC hallarse otras lesiones, generalmente de tipo necrótico, que dejarán como secuela un quiste y/o una cicatriz gliótica con mayor o menor pérdida tisular. La posibilidad de que ocurra una alteración del plan de desarrollo intraútero existe desde la génesis hasta el nacimiento. Luego del nacimiento pueden ocurrir cambios en la formación más fina del tejido nervioso, particularmente en el establecimiento de nuevos contactos sinápticos, apoptosis y en la mielinización.

En los esquemas A a D se analizan diversas situaciones en el sentido descripto.

Supongamos una línea horizontal que representa en su extremo izquierdo la génesis del individuo, y en su extremo derecho su nacimiento (Esquema A). A medida que nos trasladamos hacia la izquierda de esa línea, las injurias que operan cercanas al momento de la génesis pueden producir lesiones muy semejantes a una malformación congénita en la cual el plan de desarrollo está alterado desde el comienzo de la formación del embrión. Si nos trasladamos hacia la derecha de la misma línea, las injurias dejarán sucesivas huellas en el patrón morfológico, tanto más sutiles cuanto más cercanas estén al momento del nacimiento. Entre ambos extremos hay situaciones intermedias, con una gama progresiva de lesión según lo ya explicado. Hasta aquí hemos considerado distintos momentos de injurias intrauterinas, más o menos precoces o tardías, con nacimiento a término y sobrevida de hasta 7 días. Estas dos últimas características fijan el cuadro histopatológico resumiéndolo al período intraútero; las lesiones intraparto o post-parto, si es que las hay, serán evidenciables como lesiones agudas y recientes.

Algunas variaciones a este esquema introducen aspectos dinámicos en el proceso de maldesarrollo;

tales son las que se producen cuando el niño nace pretérmino habiendo padecido una lesión prenatal, y con el posible agregado de una complicación intranatal, o post-natal dentro de los días de sobrevivencia diagramados en el Esquema B. En el Esquema C, aun cuando el nacimiento se produce a término, la posible existencia de lesiones prenatales y la sobrevivencia del niño más allá de la primera semana agregan la posibilidad de lesiones post-natales superimpuestas a las prenatales, con lo cual habrá que deslindar lo no reciente ocurrido intraútero, de lo ocurrido luego del nacimiento, ya sea esto último agudo, crónico o secuelar.

Sin embargo, la situación deductiva más compleja es aquella en la cual el niño nace antes de término con lesiones intrauterinas, y sobrevive las semanas o meses suficientes como para desarrollar su SNC inmaduro soportando el bagaje de las lesiones adquiridas luego del nacimiento (Esquema D). El ataque es triple: lesión intraútero, nacimiento pretérmino, y complicaciones post-natales. En estos casos, al retardo del crecimiento cerebral que suele observarse en estos niños nacidos pretérmino y con lesiones prenatales, suele agregarse una nueva onda de lesión, también causal de retraso en el desarrollo, debido a la frecuente presencia de infecciones y/o alteraciones en la perfusión cerebral en la vida post-natal.

En cualquier caso las injurias pueden ser únicas o múltiples, y breves o prolongadas.

La relación entre secuela y lesión prenatal depende del momento en que ocurre el nacimiento. Muchas secuelas corresponden a lesiones prenatales muy anteriores al parto, mientras que si estas últimas ocurren cercanas al nacimiento tendrán la morfología de las lesiones recientes. El aspecto final que adquiere un cerebro reflejará la severidad y el momento de la injuria, y raramente su causa ⁽⁴⁾. Como regla general, las lesiones prenatales tienen tendencia a ser más graves que las postnatales (en este último caso especialmente si el nacimiento se produce a término), son causa de la respuesta en cascada con aparición de lesiones secundarias ⁽¹⁾, y producen una detención del crecimiento cerebral ⁽⁵⁾.

Finalmente, en el marco de las lesiones antedichas se debe prestar especial atención para no confun-

dir la situación llamada "prenatal" con aquella otra llamada "pre-término". Si bien comparten una porción de territorio ya que ambas refieren a una anterioridad temporal, la primera implica permanencia dentro del útero con nacimiento posterior al evento injurioso en cuestión -ya sea con nacimiento pretérmino o a término-, y la segunda determina un nacimiento anticipado con desarrollo del SNC fuera del útero materno -ya sea con lesiones antes o después del nacimiento-.

El estudio macroscópico es importante, pero el examen histopatológico es fundamental para datar las lesiones y deducir la forma en que ellas ocurrieron, en especial en las formas de daño mínimo visible sólo microscópicamente. En este sentido, el tiempo o momento de accesibilidad que le cabe al estudio neuropatológico tiene una neta intervención en la calidad de los resultados, como puede anticiparse en los Esquemas A a D: no es lo mismo datar una lesión cuando estamos asistiendo a su etapa aguda, que hacerlo en una secuela que ocurrió con meses (o años) de anterioridad. Si esta situación ocurre en un feto muy pequeño con escasa respuesta celular, aún cuando curse la etapa aguda tendremos menos posibilidad de observar cambios que si lo hacemos en un cerebro más desarrollado; y si, finalmente, estos cambios son detectables, ellos se desenvolverán más rápidamente que en un cerebro más maduro.

Por complicada que parezca la trama esta sumatoria de lesiones y de variables existe, en múltiples combinaciones además de las diagramadas en los Esquemas, como por ejemplo la posible ausencia de lesiones prenatales, o de las lesiones adquiridas durante el parto o en la vida post-natal, lo cual debe ser tenido en cuenta al realizar las conclusiones diagnósticas.

Tipos de lesión según su tiempo de producción y manifestación: lesiones tempranas, intermedias y tardías

Características generales

Las lesiones tempranas, ocurridas antes de las 28 semanas de la gestación (SEG) ⁽⁶⁾, producen cambios macroscópicos notables en la estructura neu-

ral, más allá de su agente causal. Nos estamos refiriendo a las malformaciones relacionadas con la formación del tubo neural primitivo, tanto en la inducción dorsal como ventral, la proliferación y la migración. La mayoría de ellas tiene base genética. En cuanto a las raras interrupciones previas a las 28 semanas, ellas son tanto más difíciles de reconocer como tales cuando más inmaduro es el SNC y menores son las posibilidades de responder, mediante reacciones celulares, a una determinada lesión. Aquellas ocurridas antes de las 20 SEG ni siquiera tienen una característica respuesta de tipo disruptivo que permita identificar al proceso como tal: la respuesta astrocitaria se ha detectado tan tempranamente como las 20 SEG^(6a), mientras que la actividad macrofágica comienza unas semanas antes^(6b,6c), con lo cual la remoción de restos celulares comienza antes que la gliosis tenga lugar.

Las ocurridas luego de las 28 semanas y hasta el término (lesiones intermedias -28 a 36 semanas- y tardías -36 a 42 semanas-) producen, a veces, cambios groseros ya sean prenatales o no (encefalopatía multiquística, hidranencefalia, porencefalia, esquizoencefalia, leucoencefalomalacia, hemorragia de la matriz germinal); las más de las veces ocasionan cambios sutiles y mínimos sólo evidenciables histológicamente en diferentes sitios anatómicos, como luego se detalla y, en general, responden a mecanismos disruptivos. Un insulto anterior a la aparición de los giros secundarios (30 SEG) producirá modificaciones más groseras que uno muy posterior, el cual dejará el cerebro con un aspecto más aproximado a lo normal; desde el punto de vista histológico sucede algo semejante: cuanto más normal es el patrón cortical, más tardíamente se presume ocurrió la lesión⁽⁴⁾. Las injurias hipóxico-isquémicas leves producen depleción celular por apoptosis y cambios moleculares puntuales en sitios predilectos del SNC, tal como ha sido recientemente descrito por Rothstein y Levison⁽⁷⁾.

Causas

No es obligado que las lesiones tempranas tengan una causa genética y que las lesiones tardías se relacionen con una interrupción, aún cuando esta correspondencia ocurra en un alto porcentaje de ca-

sos. Así, trastornos de la migración, la organización, apoptosis y mielinización pueden obedecer a mecanismos genéticos (que actúan tempranamente y arrastran sus efectos para exteriorizarlos también tardíamente, o bien se expresan directamente en la última etapa de la gestación); mientras que se han detectado casos de lesiones disruptivas intraútero en la gestación temprana como consecuencia de infecciones y trastornos vasculares o hipóxico-isquémicos^(4,8,9). La recurrencia de las lesiones disruptivas, así como su incidencia familiar, es un fenómeno relativamente infrecuente⁽¹⁰⁻¹⁶⁾.

Neuropatología

Una extensa descripción de las lesiones tempranas se encuentra en conocidos tratados de neuropatología y neurología^(4,6,17-21).

En cuanto a los efectos de las lesiones adquiridas tardíamente sobre el SNC en desarrollo, ellos pueden detectarse en cualquier localización anatómica. Las áreas extensas de necrosis tisular, como ya ha sido mencionado, son visibles macroscópicamente y no plantean demasiadas dudas diagnósticas, mientras que lesiones más sutiles suelen hallarse en los límites externo e interno del SNC, es decir la membrana glio-pial⁽²²⁻²⁷⁾ y el área periventricular /subependimaria⁽²⁸⁻³⁰⁾, respectivamente, así como también en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales⁽¹⁹⁾. Estos sitios constituyen localizaciones frecuentes de lesión en la injuria tardía ocurrida durante el desarrollo intrauterino o luego del nacimiento, además de contar con la ventaja de ser fácilmente evidenciables durante la búsqueda de los cambios histológicos.

Las alteraciones de la migración y posterior organización cortical subsiguientes a necrosis cerebral (prenatal o en recién nacidos pretérmino que sobreviven) son evidenciables como heterotopías y/o microgiria post-necrótica. Las disgenesias corticales^(30a), a veces mínimas y causa de epilepsia y otros trastornos neurológicos, son menos aparentes que las anteriores y de índole más tardía^(31,32); en estos casos deben buscarse específicamente los cambios en la laminación, la localización neuronal por sub o sobremigración (heterotopías), la densidad, y la polaridad neuronal. A propósito de ello, debe re-

cordarse que la migración tardía existe no sólo en la glia sino también en las neuronas, y que es un hecho normal que posibilita la entrada en escena de los sucesos disruptivos a través de la lesión de la glia radial. El sistema de fibras gliales radiales persiste, aunque en forma muy reducida, hasta el período postnatal ^(19,32a). A propósito de las displasias corticales, un artículo reciente las enfoca como una consecuencia de la epilepsia más que como una causa ^(32b). La descarga eléctrica inicial tendría una connotación genética, y la muerte neuronal subsiguiente produciría, a través de una activa neurogénesis, una reorganización microestructural cortical que emanciparía al foco convirtiéndolo en un área autónoma de excitación neuronal.

El límite externo. La alteración de la interrelación entre la capa molecular de la corteza cerebral y la piamadre puede ser causa de heterotopías, gliofibrosis o tumores ^(25, 33). Del mismo modo, las anomalías del desarrollo de la corteza cerebral suelen presentarse acompañadas por modificaciones en su relación con las leptomeninges ^(33a). Dichas anomalías se agrupan bajo el nombre de displasia córtico-meníngea (DCM) ⁽²⁶⁾, con variaciones en su intensidad que van desde la ausencia en la formación de surcos o formación de surcos abortivos (Fig. 1), pasando por la fusión de las capas moleculares con tejido meníngeo interpuesto (Fig. 2), hasta la formación de gliofibrosis y heterotopías neuromeníngeas a partir de la ruptura de la membrana gliopial (Figs. 3 a 5). Las causas de lesión intraútero corresponden a trastornos genéticos, cromosómicos, sepsis congénita y episodios hipóxico-isquémicos y asfícticos. Sin embargo, la morfología de la DCM no depende, aparentemente, del agente etiológico sino del momento en que se produjo la alteración: cuanto más precoz es la agresión, más severo resulta el trastorno de la migración y organización cortical (Figs. 5 y 6), así como formas leves y focales de gliofibrosis no acompañadas de cambios en la laminación suelen hallarse en patologías que ocurren en el período prenatal tardío o post-natal (Fig. 7). El hallazgo de gliofibrosis en variadas circunstancias parece indicar que se trata de una forma de respuesta inespecífica del tejido nervioso más periférico ⁽²³⁾, y que el fenómeno es más evidenciable

cuanto más precoz es la injuria, principalmente si esta acontece durante el desarrollo intrauterino ⁽⁴⁾. En todo caso, ante la visualización de DCM debe inferirse la posibilidad de un trastorno que operó en el transcurso de la gestación, sugiriendo su ordenamiento secuencial momentos diferentes de instalación del proceso. Dada la dinámica de la migración neural, las heterotopías con neuronas serían más tempranas (primera mitad de la gestación) que aquellas que carecen de neuronas ⁽³⁴⁾. No todos los autores están de acuerdo con la existencia de una patogénesis con cronología estricta establecida a partir de la visualización de un tipo determinado de lesión ⁽³⁵⁾. Es evidente que las alteraciones del desarrollo del SNC se manifiestan habitualmente en forma de complejos malformativos, y en ellos es dable observar múltiples lesiones con señales de impactos en distintas etapas del desarrollo nervioso. Si bien en el humano no es posible establecer un cronograma ajustado a cada tipo de alteración ⁽³⁵⁾, sí puede determinarse en forma aproximada el momento del período intrauterino en que comenzó la cascada de lesiones. Este concepto está directamente ligado al significado de período terminal ⁽²⁾.

El límite interno. Las células endoteliales fetales o adultas no conservan su capacidad mitótica ⁽²⁹⁾. De este modo, el epitelio endotelial tiene escasas posibilidades de reparación y suele traducir la injuria respondiendo con la formación de estructuras llamadas rosetas y hemirrosetas ⁽²⁸⁾. Tras la pérdida por necrosis, las células remanentes son secuestradas hacia el sector subventricular, y el área lesionada es cubierta con la incorporación de exudado cavitario si lo hubiere; este último mecanismo también suele sepultar islotes de epitelio endotelial en el seno del área subventricular formando las mencionadas rosetas o hemirrosetas. Es frecuente el hallazgo de blastos remanentes o heterotópicos, cuando el proceso de migración no ha concluido, y astrocitos reactivos en diversa magnitud. Esta modificación de la zona subventricular- endotelial se produce en el período fetal, y también luego del nacimiento (Figs. 8 a 11).

Algunas rosetas pueden constituir un hallazgo "normal", especialmente cuando se trata de un fenóme-

no aislado; pero los cambios degenerativos o necróticos no son normales a ninguna edad, y la regeneración en sí misma es sólo posible antes de que el neuroepitelio se diferencie en gliopitelio ependimario fetal. La lesión del epéndimo fetal puede ocasionar displasias corticales secundarias ⁽²⁸⁾. El hallazgo de nódulos gliales subventriculares en el recién nacido indica cronicidad de varias semanas en la gestación tardía, quizá como respuesta a leucomalacia periventricular o hemorragia periventricular intrauterina ocurrida antes del nacimiento ⁽¹⁹⁾ (Fig. 12). Las lesiones de la matriz germinativa, patrimonio del SNC inmaduro, tales como áreas de hemorragia reciente (Fig. 13), no reciente o secuelear (Fig. 14), focos de necrosis reciente de blastos (Fig. 15), necrosis en "panal" (Fig. 16), o bien quistes secueles (Fig. 17) deben ser buscadas en cortes sucesivos de esta región. Estos parecen ser sitios fáciles de evidenciar y particularmente sensibles a las injurias.

Lesiones de sustancia blanca. Las lesiones de la sustancia blanca pueden ser muy ostensibles, como lo es la leucoencefalomalacia periventricular. En estos casos las consecuencias son severas porque se interrumpen los caminos de migración de las últimas oleadas de blastos provenientes de la matriz germinal ⁽³²⁾, se lesionan los haces blancos ya desarrollados a partir de las neuronas establecidas en la corteza cerebral, y se lesionan los precursores de la oligodendroglia local, futuros elementos mielinizantes de las vías largas. Pero si la injuria es sutil y afecta selectivamente la migración neuronal sin producción de extensas áreas de necrosis, podremos observar la presencia de neuronas heterotópicas y astrocitosis reactiva como la sola expresión (morfológica) de la lesión ⁽³¹⁾ (Fig. 18).

Lesiones de sustancia gris. Pueden hallarse cambios en otras localizaciones. Por ejemplo, la calcificación celular (neuronal) o perivascular en los núcleos grises subcorticales se observa como secuela de eventos graves, ocurridos durante la gestación, el nacimiento o en el período post-natal inmediato (Fig. 19). El tronco cerebral también suele mostrar signos de disrupción por lesión pre o postnatal como ha sido observado en los síndromes de Moebius, Pierre-Robin, Hanart y FADS (siglas en inglés

para el síndrome de Deformación-aquinesia fetal) ⁽⁵⁾ (Figs. 20 y 21). La corteza cerebral y en particular la corteza cerebelosa, muestran un crecimiento activo y, por lo tanto, una morfología cambiante semana a semana durante la gestación. Aún después del nacimiento continúan produciéndose cambios morfológicos de menor cuantía y con ritmo progresivamente desacelerado. Estos sectores son especialmente aptos para apuntalar un diagnóstico cronológico de lesión (Figs. 22 y 23).

Cronología de la respuesta celular a la injuria en el cerebro fetal y neonatal

(Keeling JW. *Fetal and Neonatal Pathology*. 2nd. ed.; Springer Verlag, 1993).

Macrófagos

Proliferación microglial: 3 hs a 3 días

Macrófagos: 4 a 5 días

Macrófagos en fagocitosis: 4 a 6 días

Astrocitos

Proliferación astrocitaria: 12 hs a 4 días

Astrocitos con procesos citoplásmicos: 3 a 11 días

Gliosis fibrilar: 6 días

Capilares

Tumefacción endotelial: 1 a 3 días

Reduplicación endotelial: 5 días

Necrosis de coagulación: 3 hs

Ovoides axonales: 3 hs.

Cariorraxis neuronal: 12-48 hs

Mineralización: 8 a 14 días

Quistes: 14 a 42 días

Conclusiones

Ante la evidencia de daño en el SNC, todo examen histológico debe intentar establecer el diagnóstico cronológico de la lesión. La relación injuria-tiempo es mencionada cada vez con mayor frecuencia, incluyendo algunos episodios precisos de lesión antenatal que guardaron una estricta correlación con los hallazgos histológicos en la correspondiente etapa de desarrollo fetal ^(4-6,8,9,36-63).

La ecografía prenatal y otros estudios de imágenes, y los estudios neuropatológicos fetales han mostrado la existencia de un gran espectro de lesiones prenatales asociadas a múltiples patologías maternas, fetales o placentarias ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. La placenta y el SNC aparecen como dos órganos fundamentales a la hora de intentar establecer el diagnóstico final ⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. En este sentido, la identificación de la lesión prenatal es el sello diagnóstico que más interesa desde el punto de vista médico-legal.

Ante la ausencia de antecedentes clínico-obstétricos fidedignos es posible realizar a grandes rasgos el diagnóstico cronológico de la lesión, usando como referentes las etapas de formación del SNC. Algunas premisas rigen esta deducción:

1. El concepto de *período terminal* en la formación de un órgano, por el cual ningún tejido u órgano puede alterar su desarrollo una vez acabada su formación. De ello puede inferirse que el evento injurioso no puede haber operado después de determinada fecha.

2. Cuanto más precozmente ocurre la injuria, más inespecífica es la forma de reaccionar de los tejidos frente a la misma, más grave resulta la alteración del desarrollo (disrupción), más difícil es establecer su agente causal, y más fácil establecer su cronología. Por el contrario, cuanto más avanzado el desarrollo, más factible es deducir la causalidad a partir de los hallazgos histológicos, y más escasa la posibilidad de establecer su momento (timing).

3. La respuesta del SNC a la lesión no comprende solamente la etapa de desarrollo correspondiente al momento de la injuria, sino también las subsiguientes, ya que la calidad de todo proceso formativo depende del correcto desarrollo precedente. Así, un defecto en la migración neural probablemente se asociará a un defecto en la organización cortical posterior.

4. El diagnóstico cronológico puede establecerse dentro de ciertos límites temporales, siendo las situaciones muy variadas. El sello cronológico estará en relación con la etapa del desarrollo neural alterada. Si el paciente sobrevive semanas al insulto, sea dentro del útero a fuera de él, el diagnóstico diferencial entre dos períodos temporales muy cercanos puede resultar muy difícil.

5. Para que la lesión pueda ser atribuida a un evento prenatal, debe hallarse una constelación de datos histológicos y clínicos que así lo atestigüen: a) anomalías estructurales histológicas que denoten daño intrauterino, b) datos clínicos de lesión materna o fetal durante el período gestacional, y c) ausencia de datos clínico-obstétricos de lesión intraparto, lo cual favorece aunque no asegura el diagnóstico de lesión prenatal.

6. El estudio histopatológico debe comprender no sólo el SNC, sino también el resto de las vísceras y la placenta.

7. Estos datos deben correlacionarse estrictamente con los emanados de la historia clínica.

8. Una combinación de lesiones prenatales seculares y lesiones recientes producidas en el período intraparto pueden coexistir en el mismo paciente.

9. Los hallazgos de las necropsias no pueden ni deben ser interpretados fuera de un contexto clínico-patológico, es decir las circunstancias de la enfermedad y la muerte del paciente.

10. El estudio neuropatológico adquiere especial valor en los casos de lesión neurológica no acompañada de antecedentes clínicos evidentes.

Apéndice. Correlación anatómo-clínica y comentario de los casos correspondientes a las Figuras 1 a 23 con inserción en los Esquemas A a D.

Caso n.5084#16A96. Figuras 1, 2 y 5. Femenino, 29 días de vida y 38 SEG. Peso al nacer: 2350 grs. Embarazo no controlado. Apgar 5-7. TORCH y VDRL negativos. Examen de necropsia: peso corporal 2350 grs.; peso cerebral 210 grs.; peso cerebeloso 25 grs. Se halló una encefalopatía hipóxico-isquémica prenatal secular (infarto en territorios arteriales en ambos hemisferios), datable a comienzos del tercer trimestre de la gestación, y una sepsis post-natal. La cronología se establece en base a los trastornos severos de la migración y laminación hallados en la corteza cerebral. El peso cerebeloso es normal en relación al peso corporal, edad y edad gestacional, mientras que el peso cerebral es sumamente bajo (microcefalia por disrupción). Ver Esquema C.

Caso n.4517#87A90. Figura 3. Femenino, 54 días y 32 SEG con peso corporal adecuado. Primer gemelar. Canalización umbilical. Dificultad respiratoria con apneas a los 7 días de vida. Hipertermia y LCR con 18000 leucocitos/mm³. Ecografía cerebral con importante dilatación de ventrículo medio y laterales. Cultivo de LCR positivo para *Salmonella*. Diagnóstico clínico: meningitis y retardo del crecimiento cefálico. En el examen de necropsia se halló peso corporal 1350 grs., peso cerebral 210 grs., peso cerebeloso 19 grs.; peso cerebral bajo en relación a edad, tromboflebitis de la vena cava superior, meningitis crónica en actividad, necrosis laminar, ruptura de la membrana gliopial y alteraciones leves en la migración cortical. Estas lesiones son consideradas post-natales tardías. No se hallaron imágenes de alteraciones prenatales. Ver Esquema D, sin lesión prenatal según lo ya explicado.

Caso n.4273#23A89. Figura 4. Femenino, 8 días, 32 SEG con peso corporal bajo. Nacido por cesárea por posición transversa con extracción dificultosa y fractura de húmero. Distress respiratorio. Post-operatorio de membrana duodenal. En el examen de necropsia se constató peso corporal 1100 grs.; peso cerebral 182 grs.; peso cerebeloso 10 grs.; encefalopatía hipóxico-isquémica complicada con hemorragia en la matriz germinal con pasaje al espacio intraventricular, necrosis de núcleos grises profundos, kernicterus, meningitis, infartos cerebrales sépticos, y hemorragia pulmonar. Todos los hallazgos son relativamente recientes y atribuibles a eventos intra y post-natales. El proceso de gliofibrosis se relaciona con el pasaje de sangre al espacio subaracnoideo basal desde el cuarto ventrículo. Ver Esquema B, con lesión post-natal.

Caso n.4386#136A89. Figura 6. Femenino, 75 días, 28 SEG. Peso al nacer 850 grs. No hay antecedentes obstétrico-ginecológicos. Antecedente de sepsis neonatal tratada y enterocolitis necrotizante a los 42 días de vida. En el examen de necropsia se halló peso corporal 1530 grs.; peso cerebral 242 grs.; peso cerebeloso 8 grs.; enteritis necrotizante con peritonitis operada, bronconeumonía purulenta, necrosis cortical renal bilateral, encefalopatía hipóxico-isquémica (necrosis cerebral difusa) com-

plicada con hemorragia peri-intraventricular de grado severo, obstrucción del acueducto de Silvio e hidrocefalia severa secundaria a la obstrucción. Estos eventos son atribuibles a la hemorragia producida en el área de la matriz germinal y son post-natales. La hidrocefalia por obstrucción del acueducto fue posible por la sobrevida del paciente extendida varias semanas después de ocurrida la hemorragia, lo mismo que la displasia cortical (post-necrótica) observable en la figura. Ver Esquema D, sin lesión prenatal.

Caso n.4428#178A89. Figuras 7 y 12. Sexo masculino, 3 días, 38 SEG. Nacido por cesárea, antecedente de hidrocefalia (ecografía). En el examen de necropsia se halló: peso corporal 2800 grs.; peso cerebral 382 grs.; peso cerebeloso 20 grs.; hemorragia intracerebral relativamente reciente en hemisferio cerebral izquierdo con múltiples coágulos, e hidrocefalia sin sitio evidente de obstrucción. Histológicamente se detectaron signos de hemorragia reciente y no reciente con siderófagos, lesión meníngea (gliofibrosis en mesencefalo) yependimaria de varios días de evolución, y signos de displasia cortical (fusión de capas moleculares adyacentes) con alteraciones de la laminación visibles en la estratificación y el encolumnamiento. Además el paciente era portador de alteraciones de la migración en forma de heterotopías subventriculares y displasia cerebelosa cortical. Este es un ejemplo de una disrupción tardía perinatal, agregada a una alteración del desarrollo claramente preexistente. Ver Esquema A.

Caso n.5023#29A95. Figuras 8 y 11. Masculino, 25 días, pretérmino con bajo peso (1300 grs.). Embarazo no controlado. Madre con trichomoniasis, padeció gripe en el primer trimestre. Ruptura precoz de membranas de 72 hs. de evolución. Parto en podálica. Apgar 4-7. En la necropsia se halló peso corporal 1140 grs.; peso cerebral 200 grs.; peso cerebeloso 10 grs.; encefalopatía hipóxico-isquémica no reciente y sepsis por *Mucor*. El episodio fue datado al momento del parto o inmediatamente después, con eventos agregados durante los 25 días de vida. Ver Esquema D, sin lesión prenatal.

Caso n.5386#9A05. Figuras 9 y 10. Masculino, 1 día, 38 SEG con peso adecuado. Antecedente de

asfixia perinatal, líquido amniótico meconial. Apgar 2-5-7. En la necropsia se halló peso corporal 3050 grs.; peso cerebral 459 grs.; peso cerebeloso 29 grs.; focos de esfacelo del epitelio endotelial, rosetas y heterotopías blásticas subependimarias (muy visibles en múltiples cortes de área periventricular) con astrocitos reactivos focales. Las lesiones fueron consideradas como pertenecientes al período prenatal tardío, muy cercano al momento del parto. Ver Esquema A.

Caso n.4931#10A94. Figuras 13, 15 y 16. Masculino, 2 días, 32 SEG. Apgar 1/5/9. Deprimido grave-grave. Apnea a repetición. Ictericia generalizada. En la necropsia se halló: peso corporal 1010grs.; peso cerebral 100 grs.; peso cerebeloso 6 grs. Hemorragia peri-intraventricular en zona de matriz germinal y con necrosis de la misma. La lesión fue considerada postnatal. Ver Esquema B, con lesión post-natal inmediata.

Caso n.3380#165A84. Figura 14. Femenino, 44 días, pretérmino probablemente 28-29 SEG, peso al nacer 1090 grs. (la historia clínica de derivación refiere "peso adecuado para edad gestacional"). Antecedente de líquido amniótico claro, duración del parto 9 hs. RN vital. Portador de poliglobulia (Hto. 75%). Se realiza hemodilución. Hematomas, ictericia leve. Se realiza luminoterapia. Regular estado general, crisis de apnea con cianosis a los 4 días de vida. Se interpretan como correspondientes a hemorragia endocraneana. Soplo precordial que se interpreta como reapertura del ductus. Continúa con apneas con ritmo irregular. En la necropsia se halló peso corporal 850 grs.; peso cerebral 180 grs.; peso cerebeloso 11 grs. Cerebro con sectores con agiria, necrosis cavitada en sustancia blanca y necrosis cavitada en matriz germinal. El cuadro se interpretó como encefalopatía hipóxico-isquémica no reciente, complicada con hemorragia peri-intraventricular ocurrida en varios episodios, el último el que produjo el deceso (signos de hemorragia reciente y no reciente al momento de la necropsia). Ver Esquema D, sin lesión prenatal.

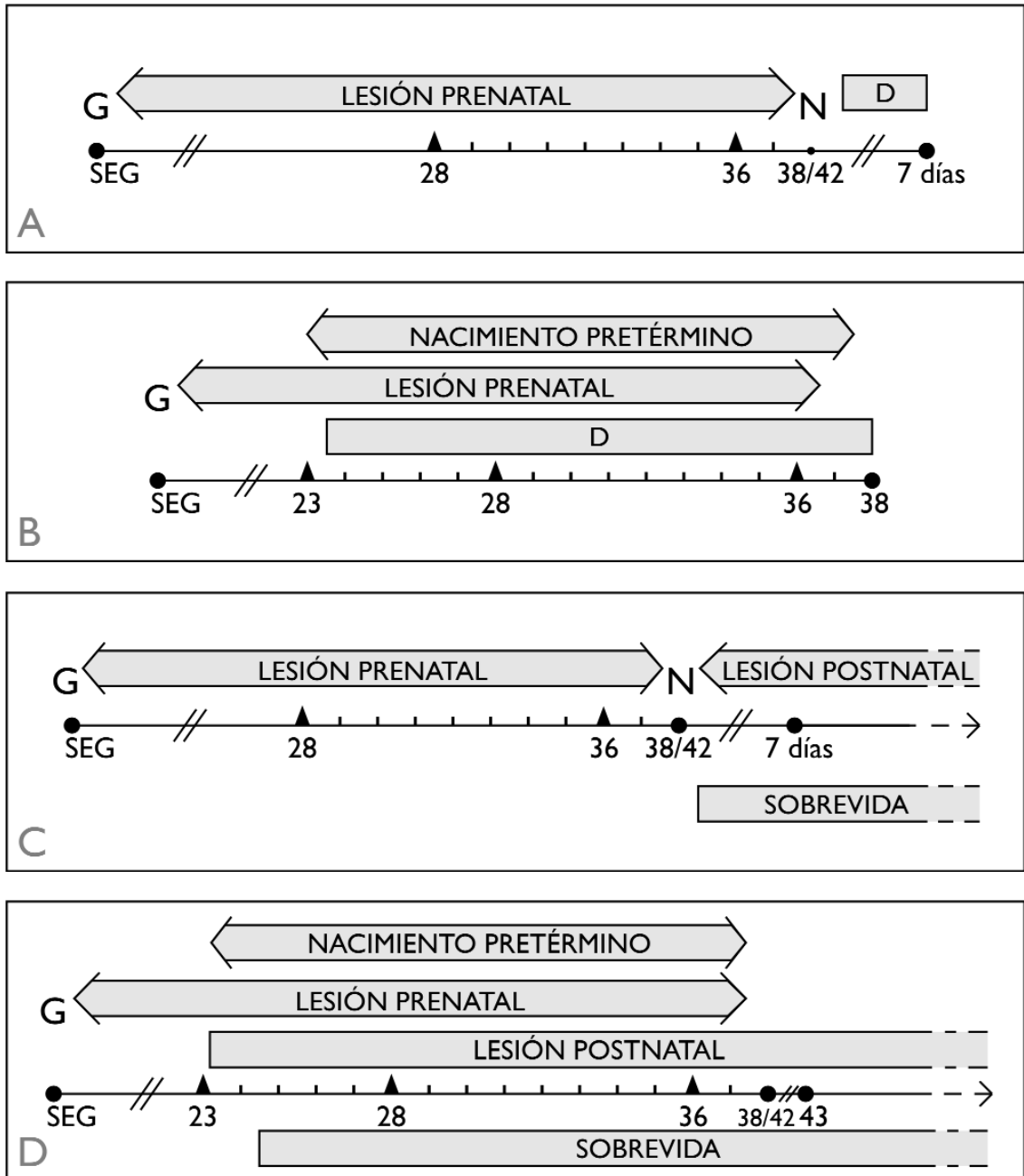
Caso n.1946#26A80. Figuras 17, 19 y 22. Femenino, 16 días, 38 SEG. Peso al nacer 2600 grs. Antecedente materno de dos amenazas de aborto y una de parto prematuro. Parto distócico por des-

proporción pélvico-fetal. Apgar 4-7. Moro ausente. Evoluciona con hipotonía y nistagmus vertical. Condensación pulmonar en lóbulo superior derecho visible en Rx simple. Examen de necropsia: se halló peso corporal 2500 grs.; peso cerebral 100 grs.; peso cerebeloso? Broncoaspiración de líquido amniótico, encefalopatía hipóxico-isquémica secular, alteración de la laminación y quiste periventricular en matriz germinal. El retraso del desarrollo del SNC observable en la remanencia de matriz germinal y la escasa foliación cerebelosa en relación a edad gestacional, así como la alteración de la laminación, intensa gliosis y demás signos de larga cronicidad de las lesiones, ubican el proceso en el período prenatal mediando el segundo y tercer trimestre de gestación, más complicaciones intraparto y durante los 16 días de vida. Ver Esquema C.

Caso n.5346#30A03. Figura 18. Femenino, 60 días, 38 SEG. Peso al nacer 2680 grs. Madre con eclampsia. Antecedente de dos abortos. Líquido amniótico meconial. Se halló nudo verdadero de cordón umbilical y circular no ajustada. Apgar 7-9. Hiperactividad e hipertoniá. Convulsiones clónicas a los 30 días de vida. TAC de cráneo normal. Estudio metabólico básico en sangre y orina sin particularidades. Deterioro neurológico progresivo. En la necropsia se determinó peso corporal 3350 grs.; peso cerebral 732 grs.; peso cerebeloso 52 grs. Edema cerebral, necrosis neuronal selectiva, numerosas heterotopías neuronales en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales alternando con astrocitos reactivos, y rosetas y gliosis subependimarias. El resto del SNC no reveló alteraciones. Las heterotopías son datables al período perinatal; en cuanto a las alteraciones endoteliales y astrocitarias también pudieron suceder durante los dos meses de vida. Ver Esquema C, sin lesiones prenatales evidentes.

Caso n.4270#20A89. Figura 20. Masculino, 90 días, 38 SEG, peso corporal 2800 grs. Fue remitido para estudio anatómo-patológico sólo el SNC, y no se contaron con antecedentes maternos ni perinatólogicos. En el estudio de necropsia se constató peso cerebral 455 grs. y peso cerebeloso 45 grs.; ambos valores son muy bajos con respecto a edad,

Cronología de las lesiones disruptivas en el SNC en desarrollo



Esquema A: lesión prenatal con nacimiento a término; sobrevida hasta 7 días; posible lesión post-natal. **Esquema B:** lesión prenatal con nacimiento pretérmino; sobrevida hasta 7 días; posible lesión post-natal. **Esquema C:** lesión prenatal con nacimiento a término; sobrevida más de 7 días; variables posibles: con o sin lesiones prenatales o postnatales. **Esquema D:** lesión prenatal con nacimiento pretérmino; sobrevida más de 7 días; variables posibles: con o sin lesiones prenatales o postnatales. G: génesis; N: nacimiento; D: deceso; SEG: semanas de edad gestacional.

aunque acorde a peso corporal el cerebro y alto el peso cerebeloso. Ello indica un retardo en el crecimiento y desarrollo que afectó principalmente al cerebro. El cuerpo calloso mostró moderada hipoplasia, y el tronco cerebral calcificación de los núcleos del cuarto ventrículo. Dada la ausencia de otras lesiones en el resto del SNC se sitúa el evento como probable de haber ocurrido en el período perinatal. Ver Esquema C, sin lesiones prenatales evidentes.

Caso n.4941#20A94. Figura 21. Masculino, 23 días, 30 SEG. Peso al nacer: 1300 grs. Madre fumadora. Embarazo no controlado. Ruptura precoz de membranas de mas de 72 hs. de evolución. Madre febril con leucocitosis. Apgar 3-6-7. Enteropatía hemorrágica con perforación intestinal. Se resecan asas intestinales. En la necropsia se halló peso corporal 1200 grs.; peso cerebral 196 grs.; peso cerebeloso 5 grs.; encefalopatía hipóxico-isquémica no reciente, leucoencefalomalacia cavitada, severa he-

morragia periventricular con pasaje al ventrículo y necrosis de matriz germinal. El episodio se situó en el período intraparto y postnatal inmediato al nacimiento, con complicaciones posteriores agregadas. Ver Esquema D, sin lesiones prenatales evidentes.

Caso n.4877#69A93. Figura 23. Femenino, 45 días, 35 SEG con peso adecuado. Embarazo no controlado, parto eutócico, signos de sufrimiento fetal. Apgar 8-9. Hipotérmico, hipoglucémico. Antecedente de suboclusión intestinal, colecistectomía y sepsis. El estudio postmortem reveló peso corporal 1223 grs.; peso cerebral 164 grs.; peso cerebeloso 5 grs. Marcada hipoplasia de tronco cerebral y cerebelo con hipomielinización y heterotopías blásticas, atribuible a hipoflujo en el territorio correspondiente. Necrosis de matriz germinativa. Además se halló endocarditis tricuspídea y sepsis a candida con foco cerebral. El caso fue datado en el tercer trimestre de la gestación con lesiones postnatales sobreagregadas. Ver Esquema D.

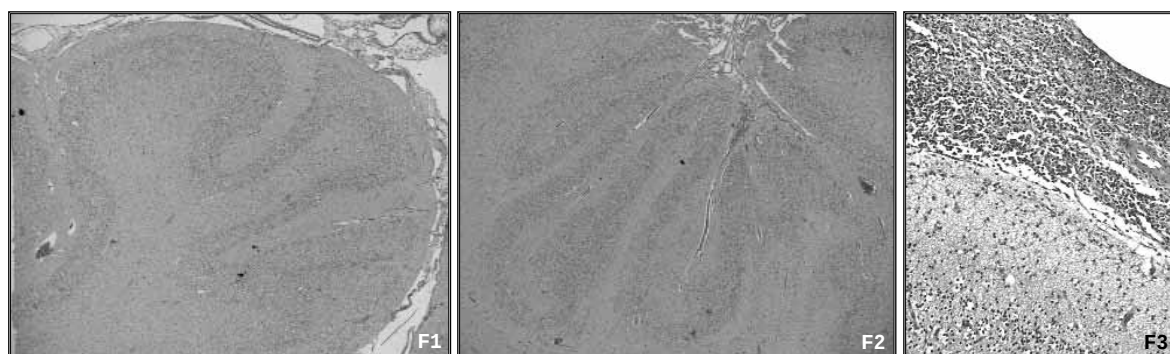
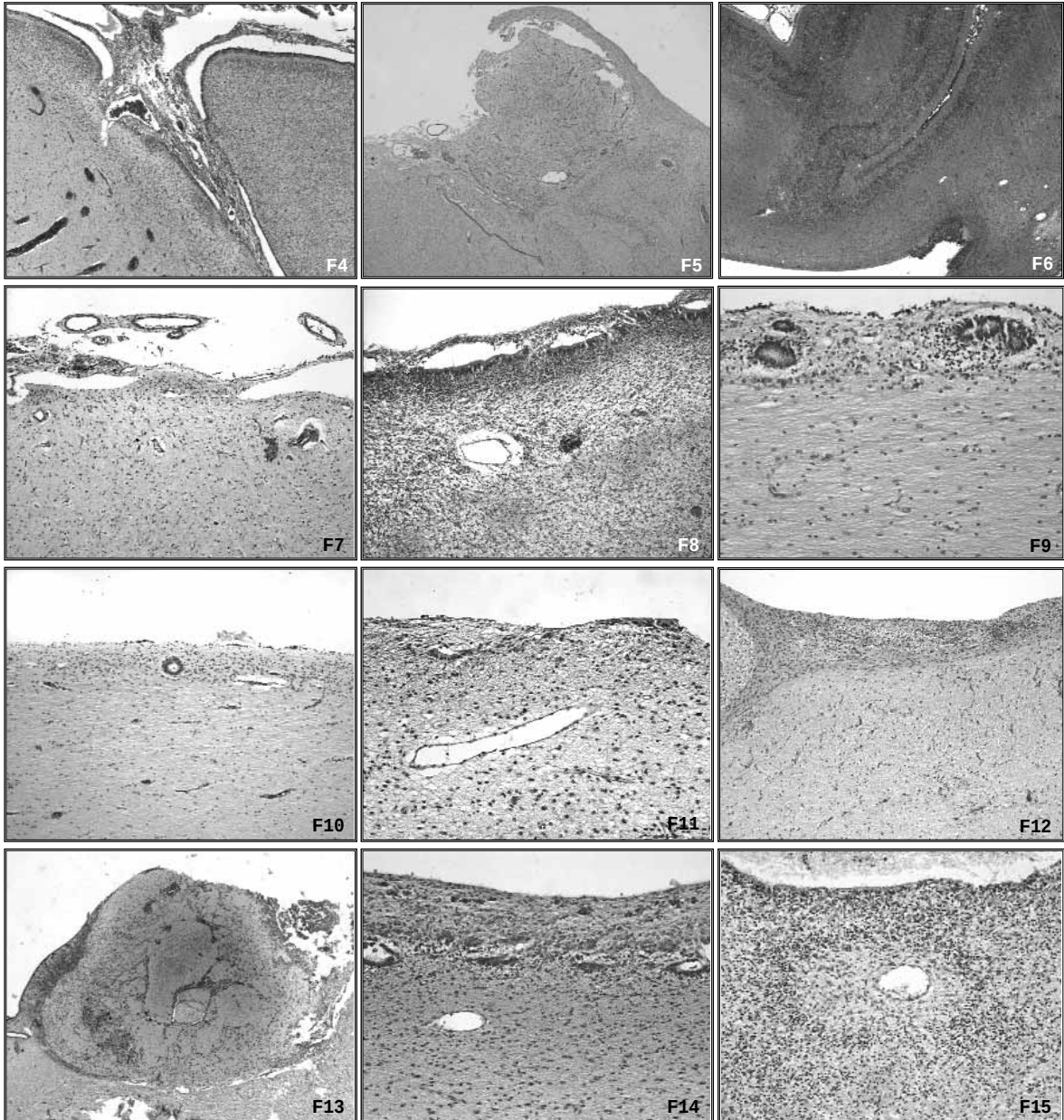
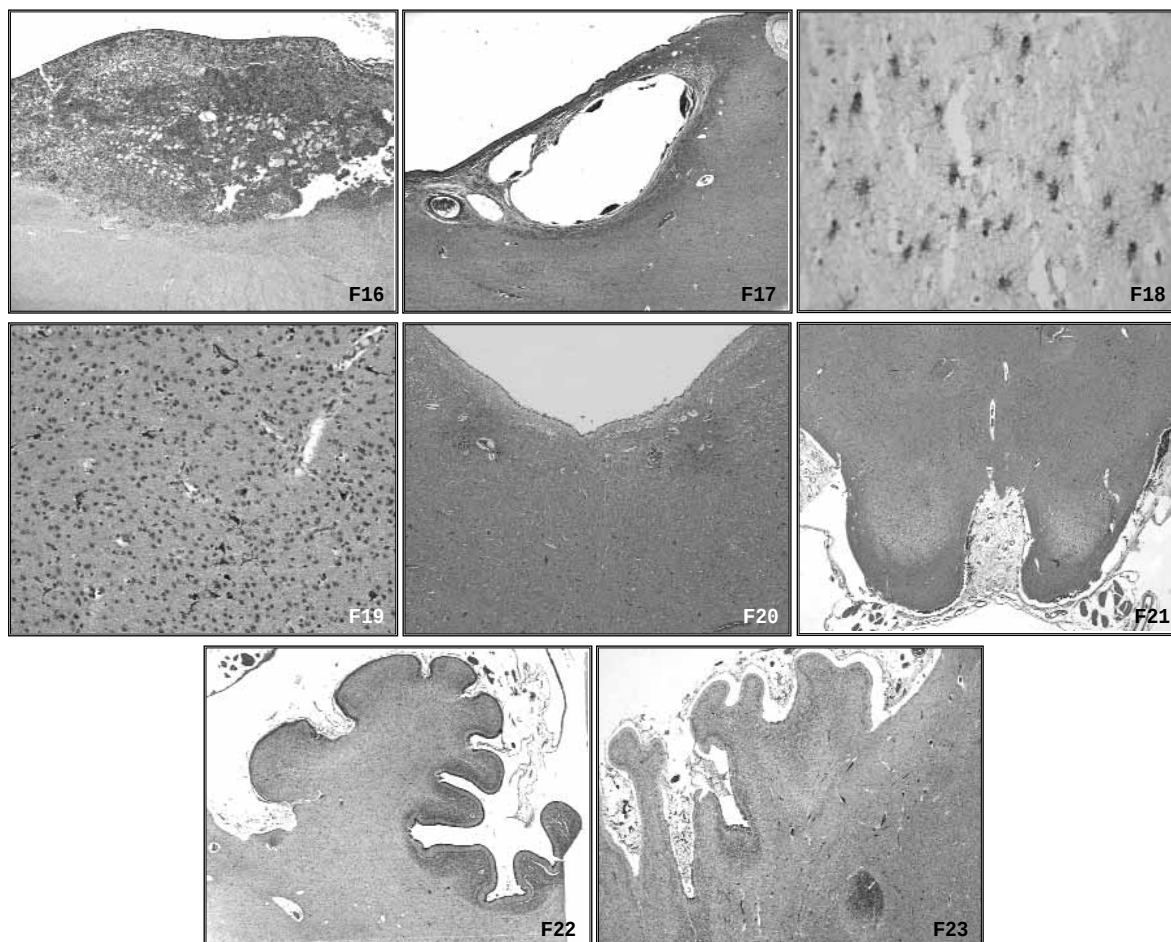


Figura 1. n.5084#16A96. Displasia cerebral cortical post-necrótica con displasia córtico-meníngea. Ausencia de surcos y focalmente formación de surcos abortivos (derecha de la figura), con compromiso gliofibrótico y alteración de la laminación. **Figura 2.** n.5084#16A96. Displasia cerebral cortical post-necrótica con displasia córtico-meníngea. Fusión de capas moleculares con tejido meníngeo interpuesto. Gliofibrosis focal y alteración severa de la laminación. **Figura 3.** n.4517#87A90. Ruptura focal de la membrana gliopial cerebral (la capa más interna de la leptomeninge) en un caso de leptomeningitis. Ello permitirá el pasaje de elementos del parénquima cerebral hacia el compartimento meníngeo y viceversa a través de las hendiduras abiertas en la membrana pial (flechas). La capa molecular presenta astrocitosis reactiva difusa, y el segundo estrato necrosis neuronal laminar. **Figura 4.** n.4273#23A89. Corte histológico de folias cerebelosas con proceso de gliofibrosis de grado moderado. **Figura 5.** n.5084#16A96. Displasia cerebral cortical post-necrótica con displasia córtico-meníngea en forma de heterotopía nodular. Los límites anatómicos entre leptomeninge y capa molecular son prácticamente nulos en algunos sectores. Los trastornos de la laminación son muy evidentes. **Figura 6.** n.4386#136A89. Displasia cortical con alteración de la migración y organización. Focalmente se advierte proceso de gliofibrosis en la leptomeninge. **Figura 7.** n.4428#178A89. Corte de mesencefalo con gliofibrosis focal. **Figura 8.** n.5023#29A95. Área correspondiente a matriz germinal y luz de ventrículo lateral. El tejido subependimario se halla en continuidad con el intracavitario a través de las zonas de esfacelo epitelial. El



epitelio remanente es secuestrado en los sectores subventriculares. **Figura 9.** n.5386#9A05. Pérdida focal de epitelio ependimario y formación de rosetas de inclusión. **Figura 10.** n.5386#9A05. Rosetas de inclusión ependimaria y blastos remanentes en área periventricular. Nótese el esfacelo del epitelio ependimario y la presencia de astrocitos reactivos focales. **Figura 11.** n.5023#29A95. Área periventricular. Nótese el esfacelo ependimario, la formación de hemiroseta cubierta por tejido glial y la astrocitosis reactiva. **Figura 12.** n.4428#178A89. Nódulos gliales subventriculares en un paciente con antecedente de hemorragia periventricular prenatal. Alternando con focos de hemorragia reciente se observan dispersos numerosos siderófagos. Obsérvese el tejido heterotópico en el sector izquierdo de la figura. **Figura 13.** n.4931#10A94. Foco de hemorragia reciente en matriz germinal, con amplia destrucción de precursores neuronales y gliales. **Figura 14.** n. 3380#165A84. Área subventricular con inclusión del epéndimo en forma



de rosetas, siderófagos y amplia playa de astrocitosis reactiva perilesional. **Figura 15.** n.4931#10A94. Área sub-ventricular con esfacelo del epitelio ependimario y foco de necrosis reciente perivascular en matriz germinal. **Figura 16.** n.4931#10A94. Formación inicial de quistes en panal en la matriz germinal. **Figura 17.** n.1946#26A80. Quistes secuenciales en la matriz germinal. Contra las paredes se observan restos de matriz con hemorragia antigua. **Figura 18.** n.5346#30A03. Neuronas heterotópicas en sustancia blanca y astrocitos reactivos GFAP positivos. **Figura 19.** n.1946#26A80. Calcificación neuronal y marcada gliosis en núcleos grises subcorticales cerebrales. **Figura 20.** n.4270#20A89. Calcificación de los núcleos del IV ventrículo. **Figura 21.** n.4941#20A94. Corte de tronco cerebral en el límite entre bulbo y protuberancia. Obsérvese la atrofia severa y el aspecto esclerótico del sector ventral. **Figura 22.** n.1946#26A80. Corte de folia cerebelosa. El aspecto laminar normal de la corteza se pierde (izquierda de la figura) para dar lugar a una estructura lisa y homogénea. **Figura 23.** n.4877#69A93. Corte de hemisferio cerebeloso en el cual se observan folias alargadas y atroficas, con borramiento de la estructura cerebelosa normal. En la sustancia blanca puede verse un nódulo constituido por elementos heterotópicos.

Referencias bibliográficas

1. Jones M. Respuesta a la lesión disruptiva en el sistema nervioso central en desarrollo. Parte I: Dimensión témporo espacial y vulnerabilidad neural. *Ludovica Pediátrica* 2005; 7: 133-141.
2. Warkany J. *Congenital malformations*. Chicago: Mosby; 1971.
3. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co; 1981, p. 4.
4. Norman MG, Mc Gillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ. *Congenital malformations of the brain*. New

- York, Oxford: Oxford University Press; 1995.
5. Encha-Razavi F. Antenatal disruptive lesions. En: Golden JA, Harding BN (eds.). *Pathology & Genetics. Developmental Neuropathology*. Basel: ISN Neuropath Press; 2004, p. 144-147.
 6. Squier W. Pathology of fetal and neonatal brain damage: identifying the timing. En: Squier W (ed.). *Acquired damage to the developing brain. Timing and causation*. London, New York: Arnold; 2002, p. 101-127.
 - 6a. Roessmann U, Gambetti P. Astrocytes in the developing human brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 70:308-313.
 - 6b. Gould S, Howard S. An immunohistological study of macrophages in the human fetal brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1990; 16:261-262.
 - 6c. Polak M, D'Amelio F, Johnson JE Jr, Haymaker W. Microglial cells origins and reactions. En: Haymaker W, Adams RD (eds.). *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Pub.; 1982. T1, p. 501.
 7. Rothstein RP, Levison SW. Gray matter oligodendrocyte progenitors and neurons die caspase-3 mediated deaths subsequent to mild perinatal hypoxic/ischemic insults. *Dev Neurosci* 2005; 27:149-159.
 8. Jones M, Drut R. Lesiones atribuibles a hipoxia en etapas precoces del desarrollo del sistema nervioso central. *Patología*. 1988; 26: 93-98.
 9. Norman MG. Bilateral encephaloclastic lesions in a 26 weeks gestation fetus. *Can J Neurol Sci* 1980; 7: 191-194.
 10. Squier W, Rutherford M, Cowan F. Neuropathology of familial schizencephaly. *Fetal Pediatr Pathol*. 2004; 23: 92 (abstract).
 11. Bönnemann CG, Meinecke P. Bilateral porencephaly, cerebellar hypoplasia, and internal malformations: Two siblings representing a probably new autosomal recessive entity. *Am J Med Genet*. 1996; 63: 428-433.
 12. Fowler M, Dow R, White TA, Greer CH. Congenital hydrocephalus-hydranencephaly in five siblings, with autopsy studies: a new disease. *Dev Med Child Neurol*. 1972; 14: 173-188.
 13. Soltan HC, Holmes LB. Familial occurrence of malformations possibly attributable to vascular abnormalities. *J Pediatr*. 1986; 108: 112-114.
 14. Bordarier C, Robain O. Familial occurrence of prenatal encephaloclastic damage: anatomoclinical report of 2 cases. *Neuropediatrics* 1989; 20:103-106.
 15. Najafzadeh TM, Reinisch L, Dumars KW. Etiologic heterogeneity in hydranencephaly. *Birth Defects* 1982; 18:229-235.
 16. Harper C, Hockey A. Proliferative vasculopathy and an hydranencephalic-hydrocephalic syndrome: a neuropathological study of two siblings. *Develop Med Child Neurol* 1983; 25:232-244.
 17. Harding B, Copp AJ. Malformations. En: Graham D, Lantos P (eds.). *Greenfield's Neuropathology*. 6a ed. London: Arnold; 1997. Vol. I. p 397-533.
 18. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4a ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2001.
 19. Sarnat HB. *Cerebral Dysgenesis*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1992.
 20. Golden J, Harding B. *Pathology & Genetics. Developmental Neuropathology*. Basel: ISN Neuropath Press; 2004.
 21. Friede RL. *Developmental Neuropathology*. Nueva York/Viena: Springer-Verlag; 1975, p 230-367.
 22. Caviness VS Jr, Evrard P, Lyon G. Radial neuronal assemblies, ectopia and necrosis of developing cortex: a case analysis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978; 41:67-72.
 23. Moore GR, Raine CS. Leptomeningeal and adventitial gliosis as a consequence of chronic inflammation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12:371-378.
 24. Brun A. Marginal glioneuronal heterotopias of the central nervous system. *Acta Path Microbiol Scand* 1965; 65:221-233.
 25. Jones M, Galdeano S, Drut R. Gliofibrosis: una forma peculiar de heterotopía neuromeningea, Definición del concepto y estudio inmunohistoquímico. *Patología* 27: 129-135.
 26. Jones M, Drut R. Displasia córtico-meningea: una alteración del desarrollo de los surcos cerebrales y la leptomeninge adyacente. *Patología* 27:203-208.
 27. Damska M, Laure-Kamionowska M. The role of glial-pial barrier lesions and impaired vascularization in anomalous formation of cortical convolutions. *Brain Dev* 2001; 23:223-227.
 28. Sarnat HB. Ependymal reactions to injury. A review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995; 54:1-15.
 29. Sarnat HB. El papel del epéndimo fetal en el desarrollo del sistema nervioso. *Rev Neurol (Barcelona)* 1994; 198-202.
 30. Bruni JE. Ependymal development, proliferation, and

- functions: a review. *Microsc Res Tech*. 1998; 41:2-13.
- 30a. Bentivoglio M, Tassi L, Pech E, Costa C, Fabene PF, Spreafico R. Cortical development and focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2003;5 Suppl 2:S27-34.
31. Sarnat HB. Impairment or late neuroblast migrations by ischemia. En: Lou HC, Greisen G, Falck Larsen J (eds.). *Alfred Benzon Symposium: Brain lesions in the newborn*. Copenhagen: Munksgaard, 1994; 37:105-119.
32. Sarnat HB. Disturbances of late neuronal migrations in the perinatal period. *AJDC* 1987; 141:969-980.
- 32a. deAzevedo LC, Fallet C, Moura-Neto V, Daumas-Duport C, Hedin-Pereira C, Lent R. Cortical radial glial cells in human fetuses: depth-correlated transformation into astrocytes. *J Neurobiol* 2003; 55:288-298.
- 32b. Armstrong DD. Epilepsy-induced microarchitectural changes in the brain. *Ped Develop Pathol* 2005; 8: 607-614.
33. Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases. *Cancer* 1979; 44:1839-1852.
- 33a. Damska M, Wisniewski KE, Sher JH. Marginal glioneuronal heterotopias in nine cases with and without cortical abnormalities. *J Child Neurol*. 1986; 1:149-157.
34. Choi BH, Matthias SC. Cortical dysplasia associated with massive ectopia of neurons and glial cells within the subarachnoid space. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987; 73:105-109.
35. Rorke LB. Abnormalities of brain differentiation. *Birth defects* 1987; 23:215-224.
36. Gosseye S, Golaire MC, Larroche JC. Cerebral, renal and splenic lesions due to fetal anoxia and their relationship to malformations. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24:510-518.
37. Goodlin RC, Heidrick WP, Papenfuss HL, Kubit RL. Fetal malformations associated with maternal hypoxia. *Amer J Obstet Gynecol* 1984; 149:228-229.
38. Hughes HE, Miskin M. Congenital microcephaly due to vascular disruption: in utero documentation. *Pediatrics* 1986; 78:85-87.
39. Clarren SK, Alvord EC Jr, Sumi SM, Streissguth AP, Smith DW. Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol *J Pediatr* 1978; 92:64-67.
40. Erasmus C, Blackwood W, Wilson J. Infantile multicystic encephalomalacia after maternal bee sting anaphylaxis during pregnancy. *Arch Dis Child* 1982; 57:785-787.
41. Larroche JC. Fetal encephalopathies of circulatory origin. *Biol Neonate* 1986; 50:61-74.
42. Cohen M, Roessmann U. In utero brain damage: relationship of gestational age to pathological consequences. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:263-268.
43. Squier M, Keeling JW. The incidence of prenatal brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991; 17:29-38.
44. Lipson AH, Gillerot Y, Tannenbergh AE, Giurgea S. Two cases of maternal antenatal splenic rupture and hypotension associated with Moebius syndrome and cerebral palsy in offspring. Further evidence for a utero-placental vascular aetiology for the Moebius syndrome and some cases of cerebral palsy. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 800-804.
45. de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, Rademaker KJ, Hoogervorst B, Bruinse HW. Antenatal onset of haemorrhagic and/or ischaemic lesions in preterm infants: prevalence and associated obstetric variables. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998; 78:F51-56.
46. Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z et al. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:554-560.
47. Rorke LB, Zimmerman RA. Prematurity, postmaturity, and destructive lesions in utero. *AJNR* 1992; 13:517-536.
48. Barth PG. Prenatal clastic encephalopathies. *Clin Neurol Neurosurg* 1984; 86:65-75.
49. Norman MG. Antenatal neuronal loss and gliosis of the reticular formation, thalamus and hypothalamus. *Neurology* 1972; 22:910-916.
50. Low JA, Robertson DM, Simpson LL. Temporal relationships of neuropathologic conditions caused by perinatal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 608-614.
51. Low JA, Simpson LL, Ramsey DA. The clinical diagnosis of asphyxia responsible for brain damage in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:11-15.
52. Ellis WG, Goetzman BW, Lindenberg JA. Neuropathologic documentation of prenatal brain damage. *AJDC* 1988; 142:858-866.
53. Norman MG. Unilateral encephalomalacia in cranial nerve nuclei in neonates: report of two cases. *Neurology*

- 1974; 24:424-427.
54. Bejar R, Wozniak P, Allard M, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. I. Preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 59:357-363.
55. Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1230-1236.
56. Parisi JE, Collins GH, Kim RC, Crosley CJ. Prenatal symmetrical thalamic degeneration with flexion spasticity at birth. *Ann Neurol* 1983; 13:94-97.
57. Achiron R, Pinhas-Hamiel O, Reichman B et al. Fetal intracranial haemorrhage: clinical significance of in utero ultrasonographic diagnosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 995-999.
58. Van Doornik MC, Cats BP, Barth PG, van Bodegom F, Moulart AJ. Intrauterine tachycardia associated with multicystic encephalomalacia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 20:191-195.
59. Ferrer I, Navarro C. Multicystic encephalomalacia of infancy. Clinicopathological report of seven cases. *J Neurol Sci* 1978; 38:179-189.
60. Gibbs JM, Weindling AM. Neonatal intracranial lesions following placental abruption. *Eur J Pediatr* 1994; 153:195-197.
61. Jaw TS, Jong YJ, Sheu RS, Liu GC, Chou MS, Yang RC. Etiology, timing of insult, and neuropathology of cerebral palsy evaluated with magnetic resonance imaging. *J Formos Med Assoc.* 1998; 97:239-246.
62. Robinson S. Systemic prenatal insults disrupt telen-cephalon development: Implications for potential interventions. *Epilepsy Behav* 2005; 7:345-363.
63. Hollier LM. Can neurological injury be timed? *Semin Perinatol.* 2000; 24:204-214.
64. Barkovich AJ, Rowley H, Bollen A. Correlation of prenatal events with the development of polymicrogyria. *AJNR* 1995;16(4 Suppl):822-827.
65. Grafe MR, Kinney HC. Neuropathology associated with stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26:83-88.
66. Encha-Razavi F. Fetal Neuropathology. En: Duckett S (ed.). *Pediatric Neuropathology*. Baltimore, Philadelphia: Williams & Wilkins; 1995.
67. Scher MS. Fetal and neonatal neurologic consultations: identifying brain disorders in the context of fetal-maternal-placental disease. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8:55-73.
68. Scher M. Perinatal asphyxia: timing and mechanisms of injury in neonatal encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2001; 1:175-84.
69. Grafe MR. The correlation of prenatal brain damage with placental pathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53:407-415.
70. Kraus FT. Perinatal pathology, the placenta, and litigation. *Hum Pathol* 2003; 34:517-521. ♦

Las preparaciones histológicas fueron realizadas por Marina Valencia y Adriana Mijalovsky.