



Marta Jones

^()Sala de neuropatología.
Servicio de Patología.
Hospital Sor María Ludovica.*

✉ jonesmarta3@aol.com

Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal: necrosis neuronal selectiva, no sólo necrosis y no tan selectiva

resumen

El sistema nervioso central (SNC) en desarrollo responde a la injuria a través de procesos generales tales como la inflamación, la muerte celular o la necrosis tisular. Una de las principales causas de lesión en el período perinatal es la deficiencia de oxígeno, generalmente acompañada de isquemia.

El tipo de respuesta más común es la necrosis neuronal de diversos núcleos encefálicos, cuya vulnerabilidad suele ser selectiva y variable según el nivel afectado. Si bien el sector glial también puede afectarse, éste muestra una mayor resistencia frente a las noxas. La forma de muerte neuronal genéticamente programada o apoptosis fue reconocida hace décadas, y su mecanismo es aplicado actualmente cada vez con mayor frecuencia a la comprensión de entidades anatómo-clínicas que hasta el presente no poseían una clara patogenia. En este sentido, las lesiones del SNC en desarrollo no son una excepción.

Los disturbios en el plan de formación del tejido nervioso acarrearán daños que, en el mejor de los casos, son sólo parcialmente reparables. Los que no lo son se manifiestan en una amplia gama de déficit motores, cognitivos, diversas formas de epilepsia y/o trastornos de la personalidad de diferente gravedad.

Palabras clave: necrosis neuronal-apoptosis-encefalopatía neonatal-lesión perinatal-hipoxia-isquemia.

abstract

Inflammation, cell death, and necrosis constitute general reactions of the developing central nervous system (CNS) to injury, the main causes of such lesions in the perinatal period being hypoxia and ischemia.

The most common kind of reaction is selective neuronal necrosis in various brain nuclei, whose vulnerability is usually selective and variable according to the anatomical level affected. Though the glia can also become involved, this population exhibits a greater resistance in face of such insults. The exis-

tence of genetically programmed neuronal death, or apoptosis, was recognized decades ago, and at present its mechanisms are applied with ever greater frequency to the understanding of pathologies that have not as yet been elucidated. The developing CNS is not an exception in this regard. Alterations in the epigenetic pattern of nervous tissue generate damages that, in the best of circumstances, are only partially repairable. When injury remains irreparable, a wide variety of motor and cognitive deficiencies, different forms of epilepsy, and/or behavioral abnormalities may result.

Keywords: neuronal necrosis-apoptosis-neonatal encephalopathy-perinatal lesion-hypoxia-ischemia.

Introducción

El SNC en desarrollo tiene numerosas oportunidades de padecer injurias de los más diversos tipos: tóxicos, agentes infecciosos, deficiencias endocrinas, traumatismos, alteraciones genéticas. Sin embargo, es la hipoxia-isquemia la principal causa de lesión aguda durante el período perinatal^(1, 2).

La combinación de ambas situaciones, hipoxia e isquemia, o bien la isquemia aislada más que la sola deficiencia de oxígeno en los tejidos, es la condición esencial para la producción de lesión⁽³⁾. Enfermedades maternas, alteraciones materno-fetales, placentarias, del cordón, afecciones propias del recién nacido tales como las anomalías cardiovasculares, son sólo algunas de las noxas que, operando multifactorialmente en el período perinatal, pueden afectar el SNC en esta etapa crítica de su desarrollo y proveer la causa más importante de morbimortalidad.

Clásicamente, el espectro de lesiones observables en el SNC en desarrollo comprende necrosis de células aisladas y/o infartos diversos en distintas áreas del cerebro y cerebelo, los cuales reciben

diferentes nombres y cuentan con una morfología característica de acuerdo al sitio y la cronicidad de la lesión, la edad del paciente y las semanas de gestación⁽⁴⁾. Precisamente, es el grado de maduración del SNC el que marca una distinción importante en los patrones de lesión tisular y celular⁽⁵⁾. Durante el desarrollo normal, una inmensa cantidad de neuronas desaparecen a través de procesos de muerte celular programada (apoptosis); por este motivo no resulta sorprendente que el cerebro inmaduro contenga una batería de organelas (principalmente mitocondrias) y exprese la actividad de enzimas y receptores destinados a tal fin. En ocasión de una injuria, tal como puede ser un episodio de hipoxia-isquemia, las mismas organelas, enzimas y receptores existentes en gran cantidad debido a la inmadurez, son puestos en marcha en reacción a la lesión como un mecanismo alternativo de respuesta celular.

La opción en cuanto al tipo de muerte, los mecanismos íntimos y la forma en que se producen las secuelas neurológicas son, actualmente, temas activos de discusión y profunda investigación.

Muerte neuronal : ¿agresión externa o suicidio?

El tipo de lesión más común, predominante en el recién nacido de término⁽²⁾, es la tradicionalmente llamada necrosis neuronal selectiva.¹ Considerada una consecuencia directa de la lesión por excitotoxicidad (ver Fisiopatología), está caracterizada por necrosis diseminada de neuronas con localización específica, y se asocia muchas veces a otros cuadros de extensa lesión hipóxico-isquémica⁽⁶⁾. Varios factores interrelacionados marcan la selectividad de la localización -el tipo y severidad del insulto (la lesión producida por episodios de hipoperfusión intermitentes y repetitivos difiere de aquella ocasionada por un estímulo continuo)^(7, 8), factores vasculares regionales (bordes de infartos,

¹Auer y Benveniste distinguen los diversos grados de lesión tisular (necrosis neuronal selectiva, pan-necrosis/infarto), y alertan sobre la posibilidad de confundir los términos necrosis neuronal selectiva (necrosis sólo de neuronas) y vulnerabilidad selectiva (la cualidad de células y tejidos de lesionarse focalmente en áreas específicas del SNC como consecuencia de injurias globales). Este último fenómeno, dicen, es una consecuencia del hecho de que el SNC es el menos homogéneo de todos los órganos del cuerpo (Auer RN, Benveniste H. Hypoxia and related conditions. En: Graham DJ, Lantos PL (eds.). Greenfield's Neuropathology. 6ª. Ed. London: Arnold; 1997. Vol 1, p. 263). Sin embargo, en algún punto ambos conceptos de selectividad se superponen, ya que muchos casos de necrosis neuronal selectiva se explican, desde su patogénesis, por el mismo fenómeno selectivo de vulnerabilidad.

fondo de surcos, etc.), el grado de maduración neuronal (dependiente en gran medida de la edad gestacional), el tipo de neurotransmisor y la cantidad de receptores existentes en los contactos sinápticos- y determinan la vulnerabilidad de la célula lesionada ^(6, 8-12). Éste es uno de los significados que el término "selectiva" implica. Sin embargo, podemos expandir el concepto de selectividad al referirnos a la lesión de la célula neuronal en forma exclusiva. Cuando la respuesta a la injuria es leve, o acompañando a lesiones más intensas en otros niveles del SNC, o bien en la periferia alejada de áreas de infartos, puede observarse la presencia de necrosis neuronal aislada en sitios característicos, con preservación de otras líneas celulares. Este fenómeno también se encuentra frecuentemente como alteración que expresa cambios agónicos, sin otro particular.

En el contexto de lesiones por encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), la necrosis neuronal raramente es selectiva de manera total, ya nos referimos a la topografía tanto como a la línea celular en sí misma. Por otra parte, además del clásico cuadro de necrosis celular existe otro tipo de respuesta a la injuria hipóxico-isquémica: el

mecanismo de apoptosis (muerte celular programada), como forma diferente de muerte celular, está comprometido en la pérdida neuronal por EHI en el SNC en desarrollo (ver Apoptosis).

Las regiones predilectas

Algunos niveles del SNC se afectan con más frecuencia que otros. En la corteza cerebral, por ejemplo, son particularmente susceptibles las neuronas piramidales del hipocampo. El hipocampo en sí mismo es suficientemente selectivo, tanto como para sospechar una forma especial de vulnerabilidad (Figura 1). En lesiones más severas se observa compromiso de neuronas de la corteza visual a ambos lados de la cisura calcarina, de neuronas corticales a ambos lados de la cisura de Rolando (Figuras 2 y 3), y de aquellas neuronas que se encuentran en los límites de irrigación arterial o en los bordes de infartos (lesiones muy severas). Si tenemos en cuenta los estratos corticales, se hallará mayor incidencia en los estratos profundos y en el fondo de los surcos. Todas estas lesiones son más frecuentes en el recién nacido de término.

La muerte de las neuronas que integran el subí-culum del hipocampo se observa, particular-

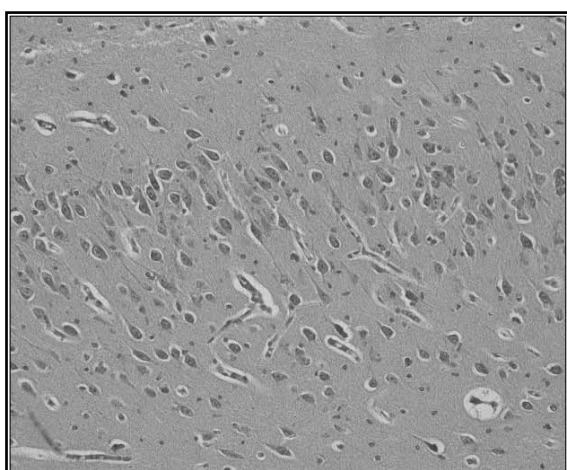


Figura 1. Corte histológico de hipocampo. Se observan neuronas rojas y retraídas, con detalles nucleares escasamente visibles. También se ven algunas figuras de apoptosis. HE, x 100.

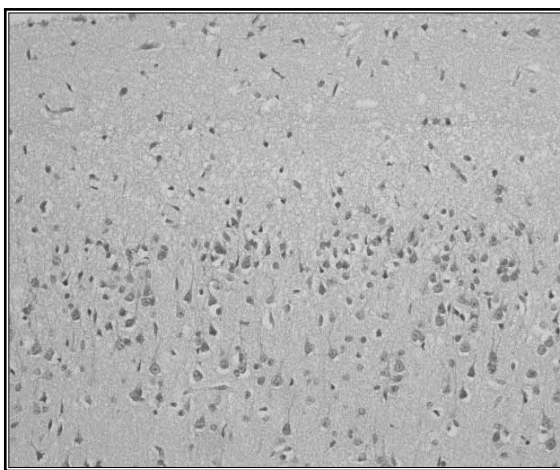


Figura 2. Corteza parietal, estratos 1 y 2. Escasas neuronas necróticas se destacan entre las que se hallan preservadas. Las figuras retraídas y oscuras corresponden a apoptosis. HE, x 100.

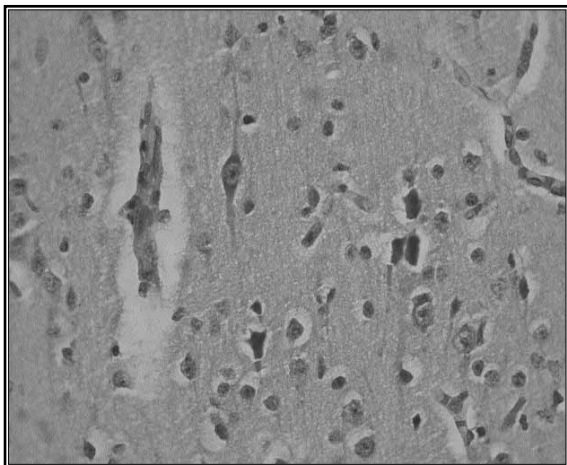


Figura 3. Corteza parietal, estratos 5 y 6. Las imágenes de necrosis neuronal son más visibles en los estratos profundos. HE, x 200.

mente, como una lesión del niño pretérmino (ver después).

La necrosis selectiva de las neuronas de los núcleos grises subcorticales (diencefalo y ganglios basales) es un hallazgo relativamente frecuente, tanto en el niño de término como en el pretérmino (Figura 4). En este último grupo ha sido observado especialmente en el tálamo⁽¹³⁻¹⁶⁾ formando parte de lesiones más extensas. La necro-

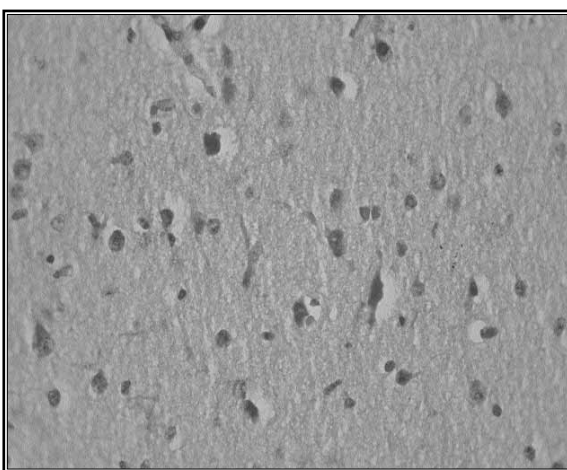


Figura 4. Microfotografía de núcleos grises subcorticales correspondiente a antemuro. Se observa depósito inicial de calcio en dos neuronas. HE, x 200.

sis neuronal de los núcleos hipotalámicos puede observarse en casos de diabetes insípida con comienzo en la infancia, acompañado o no de trastornos endócrinos hipofisarios⁽¹⁷⁾. Sin embargo, habitualmente su observación histológica no pasa de ser un hallazgo, ya que para que el cuadro clínico se exteriorice como tal es necesario un extenso compromiso de los núcleos hipotalámicos y/o parénquima hipofisario correspondiente.

En ocasiones, la edad gestacional delimita entidades anátomo-clínicas; tal es el caso de la Necrosis Pontosubicular, descrita por Friede⁽¹⁸⁾, y observada particularmente en niños pretérmino. Consiste en la muerte selectiva de las neuronas pontinas ventrales, conjuntamente con las neuronas de la porción subicular del hipocampo. La morfología característica (cariorrexis), así como la posterior inmunomarcación de Aps. para caspasa-3 activada, permitieron detectar a la apoptosis como la forma de muerte celular en estos casos^(19, 20). Frecuentemente coexiste con otras lesiones cerebrales, tales como la leucoencefalomalacia periventricular, la hemorragia de la matriz germinal y la encefalopatía por impregnación bilirrubínica del tejido nervioso (kernicterus). Sohma y col. destacaron la precocidad del nacimiento como un factor calificador de la extensión anatómica de la lesión⁽²¹⁾. Ellos observaron que por encima de las 29 semanas de edad gestacional, los cambios estaban restringidos a la protuberancia y al hipocampo, mientras que por debajo de las 28 semanas abarcaban otros sectores tales como olivas bulbares, cerebelo, núcleos grises subcorticales y corteza cerebral. Resulta evidente que la maduración neuronal es un factor de incidencia en la vulnerabilidad regional. En el bulbo raquídeo, las neuronas de las olivas bulbares (que maduran precozmente junto con las motoneuronas espinales) son quizá las más susceptibles; hemos observado la necrosis celular como hecho aislado en un alto porcentaje de casos, sin que la edad gestacional cambiara la incidencia de

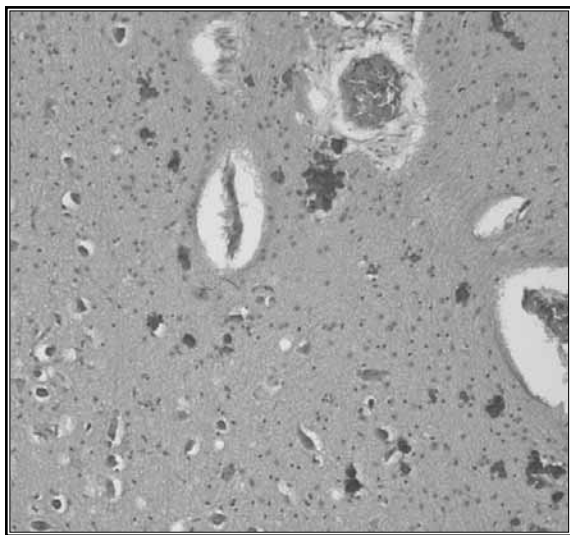


Figura 5. Intensa calcificación de neuronas en núcleos diencefálicos. HE, x 100.

su aparición (Figura 5). En los recién nacidos de término, el compromiso de las neuronas del tronco cerebral suele ser más selectivo que en los pretérmino, en quienes puede verse la lesión simultánea de otras líneas celulares ⁽⁶⁾.

Clásicamente, la necrosis selectiva con calcificación o no de los núcleos del piso del 4º ventrículo (particularmente los correspondientes al 6º par craneal) ha sido considerada como el sustrato anatómico en algunos casos del síndrome descrito en detalle por Möbius ⁽²²⁾ (diplejía facial + parálisis del nervio motor ocular externo), pudiendo remontarse el proceso patológico al período antenatal. Nosotros hemos observado tres casos, dos de ellos con calcificación de las neuronas del piso del cuarto ventrículo a nivel bulbar y protuberancial, y uno más singular el que asoció compromiso de otros pares craneales y malformaciones en diversos órganos ⁽²³⁾. Recientemente, y a través de una detallada y extensa revisión bibliográfica, Sarnat ha delineado la etiopatogenia del síndrome de Möbius como un abanico de posibilidades en las cuales considera formas genéticas y no genéticas. Estas últimas representarían a la mayor parte de los casos de Möbius, y su mecanismo esencial de producción

sería el infarto en territorio limítrofe de irrigación arterial, conocido originalmente como "watershed infarct" ⁽²⁴⁾.

La necrosis en grupos neuronales en el tronco cerebral (aislada o formando parte de EHI difusa) ha sido atribuida a hipotensión arterial ^(25, 26) (Figura 6); la necrosis difusa del tronco cerebral ha sido comunicada en relación con la alteración en la circulación de las arterias cerebrales posteriores, en este último caso acompañando a lesiones más extensas en tálamo y cerebelo ⁽²⁷⁾. La EHI con compromiso predominante de núcleos grises profundos, tronco cerebral y médula espinal es una forma poco frecuente aunque reconocida en el período perinatal ⁽²⁸⁾.

Las células de Purkinje y las neuronas del núcleo dentado del cerebelo en el recién nacido de término (Figura 7), y los pequeños granos internos en el pretérmino son blancos selectivos en episodios de EHI.

La lesión de las motoneuronas de la médula espinal ha sido insistentemente descrita por Rorke, incluyendo una revisión completa de la bibliografía ⁽²⁹⁻³¹⁾. Al igual que en otros sectores, cuando ocurre en el niño pretérmino suele acompañarse de la necrosis de los componentes celulares no

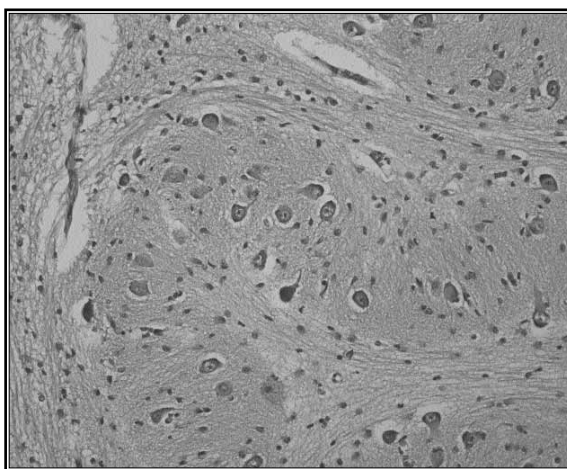


Figura 6. Corte de bulbo. Las neuronas necróticas se destacan sobre la estructura preservada del resto del parénquima. HE, x 200.

neuronales, y en el niño de término presenta la morfología característica observada en el resto del tejido nervioso. En cualquiera de estos casos, agregará el cuadro de hipotonía y debilidad muscular que pueden detectarse en lesiones más extensas del SNC.

Las situaciones descritas pueden incluir hipoglucemia⁽⁶⁾, la alteración metabólica más común en el neonato. Debido a que raramente se presenta en forma aislada (coincide con alteraciones respiratorias y convulsiones), es difícil de evaluar el protagonismo que ella pueda tener en la producción de las lesiones. Aunque el cerebro neonatal está parcialmente protegido de la acción deletérea de la hipoglucemia, ningún sitio anatómico ni elemento celular queda exento cuando la misma es grave y permanente, resultando el compromiso del área parieto-occipital y de los estratos cerebrales superficiales los sitios característicos de lesión en situaciones de severo descenso de las cifras de glucosa en sangre. La reducción del nivel normal de glucosa potencia los efectos de la hipoxia, la isquemia y la asfixia en el SNC inmaduro. Asimismo, los estados con disminución del flujo sanguíneo aumentan la sensibilidad del sistema nervioso a la hipoglucemia⁽⁶⁾.

Las células comprometidas

La neurona, la más vulnerable entre los integrantes del neuroepitelio, muestra cambios celulares visibles con microscopía óptica clásica a partir de las 24 horas de ocurrida la injuria. La eosinofilia citoplásmica, la pérdida de la sustancia de Nissl, y la cariólisis nuclear se suceden en el término de las siguientes 24 a 36 horas (Figura 7). Posteriormente aparecerá la microglia, luego los astrocitos hipertroficados y más tarde aún los macrófagos lipidizados mostrando los restos fagocitados del tejido cerebral⁽³²⁾ (Figura 6). Si la lesión es severa, la disolución tisular traerá aparejada la aparición de formaciones microquísticas, particularmente en la corteza cerebral. Si la opción es la apoptosis, las células disminuyen de tamaño, se condensan, y el núcleo y el

citoplasma se fragmentan para liberar los cuerpos apoptóticos que serán fagocitados por los macrófagos (Figura 1). Los cambios ultraestructurales de ambas situaciones han sido detallados en estudios experimentales⁽³³⁾.

La vulnerabilidad de la oligodendroglia, la astroglia y la microglia siguen un orden de sensibilidad descendente, aunque es conveniente aclarar que estos datos han sido obtenidos a partir de estudios realizados en cultivos de tejidos, y no en tejido nervioso humano inmaduro *in vivo*⁽⁶⁾. Además de la línea celular, la vulnerabilidad está influida, aunque no exclusivamente, por el grado de maduración y, por lo tanto, está en directa relación con la edad gestacional del paciente.

Vale la pena mencionar un concepto importante. La visualización de la corteza cerebral inmadura plantea ciertas dificultades. La muerte celular, como parte del desarrollo normal del SNC, es un fenómeno conocido; por lo tanto, se debe tener especial cuidado en no atribuir significados indebidos cuando se interpreta este tipo de imágenes⁽²⁹⁾. Además, en los niños pretérmino, el diagnóstico de los cambios característicos correspondientes a necrosis-apoptosis es más difícil debido a la apretada dispo-

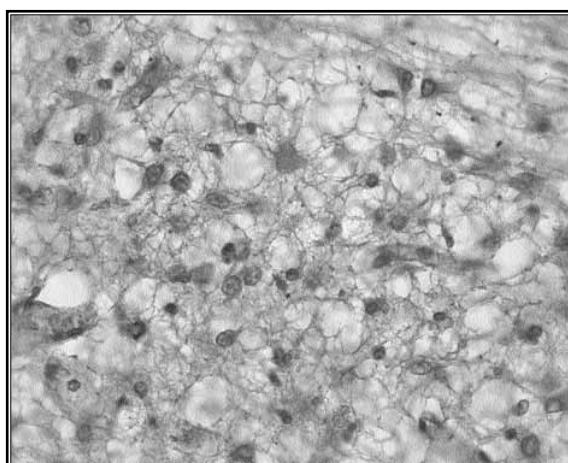


Figura 7. Sector ventral de protuberancia. Necrosis intensa con compromiso difuso del parénquima y astrocitosis reactiva. Nótese la disolución microquística inicial. HE, x 200.

sición de los neuroblastos corticales y la relativa ausencia de sustancia de Nissl ⁽⁶⁾. La autólisis, entre otros factores, también es origen de error en la evaluación de todos los casos independientemente de la edad gestacional ^(34, 35).

lesión prenatal

El ambiente intrauterino es una de las fuentes de lesión cerebral cuando, por ejemplo, la placenta ofrece una estructura anormal tal como sucede en los infartos, los desprendimientos, la trombosis, y las alteraciones del cordón o los procesos infecciosos ⁽³⁶⁾. La insuficiencia placentaria leve y crónica, y los períodos breves de hipoxemia intermitentes y repetitivos, pueden tener un importante efecto sobre neuronas aisladas o sistemas específicos cerebrales, produciendo una lesión más diseminada que la que ocasionaría un tipo de injuria con carácter continuo ^(6, 37, 38). La relación entre insuficiencia placentaria y la muerte neuronal prenatal a través de apoptosis ha sido demostrada experimentalmente por Lane y col ⁽³⁸⁾.

La lesión prenatal muy precoz puede ser difícil de diagnosticar; cuando ocurre más tardíamente se evidencian sectores con desaparición neuronal, o bien calcificación neuronal, o a veces focos de calcificación tisular de extensión variable. El compromiso del piso del cuarto ventrículo, como en el síndrome de Möbius, y el de los núcleos grises subcorticales, por citar sólo algunos casos, son ejemplos de este tipo de lesión prenatal.

Según refieren Kinney y Paterson, la patogenia del síndrome de muerte súbita infantil puede estar relacionada con episodios subclínicos de hipoxia-isquemia intrauterina ⁽³⁹⁾.

secuelas

A medida que los días pasan se deposita calcio en el interior de las neuronas y, en unas semanas, la imagen de ellas estará dada por la misma mineralización que las momifica y hace que permanez-

can en ese estado invariable durante años ⁽³²⁾. Algunas neuronas, aquellas que eligieron la vía de la apoptosis, no se calcifican y simplemente desaparecen sin dejar ningún rastro. El déficit resultante y el cuadro clínico neurológico correspondiente dependerán del sitio anatómico afectado, hecho impredecible en el momento de la injuria. Sólo el posterior examen neurológico minucioso en busca de las secuelas puede definir, y no en su totalidad, cuáles fueron las células finalmente lesionadas. Las parálisis supranucleares, el déficit de neurona motora espinal, por citar cuadros clínicos evidentemente más esporádicos, son el resultado no sólo de alteraciones genéticas, sino en muchas ocasiones de disturbios perinatales que no fueron bien investigados o evaluados durante la anamnesis.

El compromiso del sector oligodendroglial se manifestará anatómicamente como retardo de la mielinización. El sector glial, aquel que supuestamente asume el menor riesgo frente a los episodios hipóxico-isquémicos, contribuye a formar parte de la reparación, en ocasiones en forma de cicatrices (gliales o fibrogliales) más o menos extensas, y que obstaculizan futuras migraciones de elementos blásticos y la regeneración de fibras durante la reparación post-lesional.

Ya se ha mencionado que no todas las células neurales tienen igual sensibilidad frente a los estímulos nocivos. Y no sólo es cierto entre las diferentes poblaciones neuronales, sino que, como ha sido descrito, este concepto se extiende a la oligodendroglia, al gliopitelio ependimario, a los astrocitos y a sus respectivos precursores. Aquí sólo alcanza con decir que las células de la zona subventricular, neuronales y oligodendrogliales, proveedoras de futuros elementos migrantes, son afectadas por los episodios de hipoxia isquemia, y que la sensibilidad a los mismos es mayor en los progenitores que en las células madre o "stem cells"; este fenómeno implica posteriores re-arreglos estructurales corticales que contribuyen a delinear

cuadros secuelares de disgenesia cerebral ^(40, 41). La lesión del gliopitelio endimario, importante "diseñador" de la corteza cerebral, así como la de la glia radial, guía fundamental de los elementos migrantes en su ruta hacia los sitios definitivos, acarrea trastornos irreversibles en el futuro desarrollo del sistema nervioso central ⁽⁴²⁾.

La EHI es la causa más común de convulsiones neonatales, las cuales pueden evolucionar hacia la epilepsia crónica ⁽⁴³⁾. Según datos experimentales, el SNC sujeto a hipoxia de grado leve sufre un incremento en la susceptibilidad a posteriores convulsiones, tal como una impronta que ocasionara un umbral celular persistentemente disminuido, aparentemente en relación con el aumento en la expresión de receptores que regulan la permeabilidad al Ca^{2+} ^(43, 44). A su vez, la reorganización sináptica post-necrótica, una de las posibles consecuencias de la EHI perinatal, se ha asociado al desarrollo de epilepsia ⁽⁴⁵⁾. Inversamente, la combinación de estado epiléptico con hipoglucemia en algunas circunstancias, parece ser una causa agregada de necrosis neuronal ^(46, 47).

conceptos de fisiopatología celular

Los mecanismos implicados comprenden una compleja serie de cambios bioquímicos y moleculares presididos por la depleción energética de las células comprometidas ^(2, 6). La pérdida del potencial normal de membrana produce una despolarización masiva con liberación de aminoácidos excitatorios, en especial glutamato, al espacio intersináptico y, consecuentemente, su unión a los respectivos receptores post-sinápticos ^(12, 48). Ello generará una nueva onda de despolarización en el receptor post-sináptico, incrementada por la disminución de la recaptación de las moléculas de glutamato, fenómeno que ocurre, entre otros mecanismos, a instancias de la lesión glial ^(49, 50). Normalmente, los canales de Ca^{2+} son regulados por los receptores post-sinápticos de glutamato. En condiciones de

isquemia, el exceso de aminoácidos excitatorios permite la entrada masiva de moléculas de Ca^{2+} en neuronas y glia. Este acúmulo intracelular excesivo activa una serie de eventos nocivos, tales como la acción enzimática de proteasas, lipasas y endonucleasas, las cuales destruyen finalmente el esqueleto celular ⁽⁴⁸⁾, constituyéndose en la principal vía final común de muerte celular por hipoxia-isquemia ⁽⁵¹⁾.

Como puede observarse, la lesión de la actividad respiratoria mitocondrial, clave en el desarrollo de la lesión cerebral necrótica y apoptótica ^(52, 53), ha generado la caída energética de la célula con suspensión casi completa de la biosíntesis proteica cerebral. Sin embargo, si la isquemia no es absoluta ni permanente, se producirá la liberación post-isquémica de radicales oxigenados, la síntesis de óxido nítrico y la puesta en marcha de la cascada de citoquinas, lo cual sumado al desbalance entre los sistemas excitatorios e inhibitorios de neurotransmisión, así como a un mayor influjo de Ca^{2+} al compartimiento intracelular y especialmente mitocondrial, generará una segunda onda de lesión neuronal durante la fase de reperfusión ^(33, 48). La lesión por excitotoxicidad, basada en la sobre-activación de los receptores de aminoácidos excitatorios (básicamente glutamato), anuncia la muerte celular acompañada de destrucción, y precedida por la promoción de una serie de factores relacionados con la inflamación.

apoptosis

Se acepta que ambos mecanismos, muerte celular por excitotoxicidad y por apoptosis, están comprometidos en la pérdida neuronal por EHI en el SNC en desarrollo. También se ha dicho que una cantidad de factores tales como la intensidad de la lesión, el tipo celular y su etapa de desarrollo, el grado de lesión mitocondrial y la disponibilidad energética determinan el proceso de necrosis, o bien el de apoptosis. Lo que no queda claro aún es

de qué modo se relacionan el uno con el otro ⁽⁵⁴⁾. Previamente, vale la pena citar a Taylor y col. ⁽¹¹⁾: "En la necrosis, la muerte celular está desencadenada por un abrumador insulto externo que lesiona organelas celulares tales como las mitocondrias, ocasionando una pérdida de la integridad de las membranas y la salida del contenido citoplasmático hacia la matriz extracelular. Por el contrario, las células que mueren por apoptosis llevan a cabo un programa genético de muerte celular altamente ordenado, sin pérdida de la estructura de las membranas y en el cual las organelas preservan en gran parte su integridad. (...). La apoptosis es una muerte celular bioquímica y genéticamente programada, diferente de la necrosis en que requiere tiempo, energía y, en algunos casos, nuevas transcripciones y traducciones génicas. Sin embargo, (...) la distinción entre apoptosis y necrosis no siempre es clara y, en muchas circunstancias, estas dos formas de muerte celular pueden ser vistas como episodios continuados de respuesta celular frente a una misma lesión."

En directa relación con el episodio de EHI, la apoptosis podría ser desencadenada a través de un mecanismo en el cual interviene el sistema de activación de caspasas; o bien, la misma existiría como un fenómeno aparte de este sistema, y sería mediada por el factor inductor de apoptosis AIF ⁽⁵⁵⁾. En ambas situaciones, teóricamente la apoptosis es interpretada como una consecuencia inmediata de la lesión por hipoxia-isquemia. Alternativamente, la propuesta de Young sostiene que la degeneración neuronal por apoptosis es un mecanismo de muerte celular separado de la injuria por excitotoxicidad ⁽⁵⁴⁾. Destruídas las neuronas por vía de esta cascada, la apoptosis aparecería como una consecuencia fisiopatológica obligada y, de algún modo, independiente de la lesión que le dio origen. Así, la primera onda de desaparición neuronal por excitotoxicidad arrastraría consigo numerosos y potenciales blancos sinápticos, necesarios para la normal conectividad de las neuronas sobrevivientes. Tras la falla en la unión de las neuronas con su correspondiente "par-

tenaire", y privadas de cumplir con el esperado proceso de sinaptogénesis, la apoptosis se pondría en marcha como un fenómeno naturalmente diseñado en el sistema nervioso central en desarrollo. Paralelamente a la apoptosis y en relación con ella, la injuria hipóxico-isquémica induciría ciertos mecanismos de reparación ligados a la producción de neurogénesis ⁽⁵⁶⁾. La intensidad del estímulo y la duración del mismo serían importantes factores condicionantes. Jiang y col. ⁽⁵⁷⁾ demostraron que dicha respuesta incluye reacciones múltiples y simultáneas a nivel genético-molecular, tales como la intervención de las proteínas calpaína, HSP70, HSP27 y la participación de los genes c-fos y c-jun. En conjunto, ello indicaría la existencia de fenómenos de neuroprotección desencadenados por la injuria como una parte de la respuesta a la apoptosis. Si bien estos estudios han sido llevados a cabo experimentalmente, existen sólidas evidencias para sospechar que procesos semejantes puedan cumplirse en el SNC humano en desarrollo.

Conclusiones

En las circunstancias mencionadas, la muerte celular corresponde a una lesión no siempre necrótica,

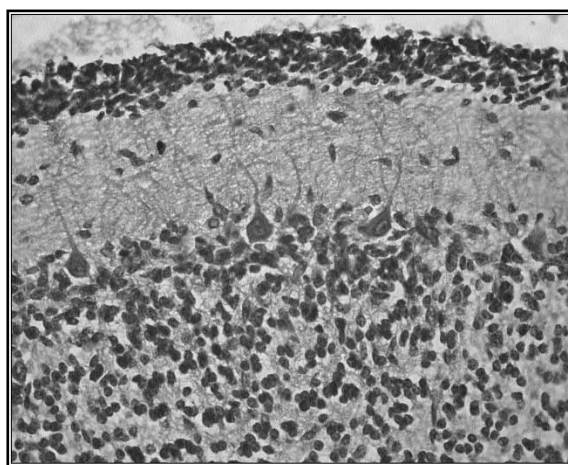


Figura 8. Necrosis de neuronas de Purkinje, con citoplasma homogéneo, fuertemente eosinófilo y núcleo con detalles escasamente visibles. HE, x 100.

y no siempre restringida a grupos de elementos neuronales pertenecientes a un lugar específico y característico del SNC. Las células pueden morir por apoptosis, y la lesión abarcar componentes no neuronales (gliales) de la serie neuroepitelial.

En el proceso selectivo de necrosis neuronal existe una incidencia regional que es atribuida, entre otros factores, a una mayor sensibilidad de algunas neuronas a la hipoxia por acumulación de aminoácidos excitatorios. Esto sería posible gracias al contacto de dichas neuronas con terminales sinápticas conteniendo los receptores para los mencionados aminoácidos. Sin embargo, la forma de muerte que las células elegirán estará influida parcialmente por los estímulos externos, a la vez que dependerá de un programa interior. La inmadurez es un factor de protección frente a la lesión por hipoxia. Aunque los programas de muerte celular están diseñados para evitar que el sistema nervioso desarrolle eventuales contactos y sinapsis anómalos durante la vida fetal normal, a la hora de responder a un episodio de injuria los mecanismos protectores se transforman en verdaderos efectos paradójales, fuentes en sí mismos de una segunda onda de lesión ⁽⁵⁸⁾.

La tendencia a relacionar la necrosis por excitotoxicidad con la severidad del insulto, y la muerte neuronal retardada por apoptosis con una injuria moderada, resulta ser un razonamiento tentador, pero que sin duda requiere una investigación más profunda. Algunos grupos neuronales se lesionan con menor frecuencia y por ende su traducción clínica es también más rara. El hipotálamo, los núcleos del tronco cerebral, y las motoneuronas medulares pueden ser el blanco de episodios de EHI, y ser causa de síndromes cuya verdadera etiología puede pasar desapercibida si no se recuerda adecuadamente esta combinación.

El arreglo estructural post-necrótico entre las zonas lesionadas y las adyacentes relativamente indemnes genera interconexiones nuevas, con un tipo morfológico y una funcionalidad diferentes los que, lejos de ser estáticos, continuarán diferenciando un patrón anómalo de formación cortical. Deletéreo

para el desarrollo neurológico y la maduración cognitiva de estos pacientes, el programa secular manifestará trastornos tales como epilepsia, retardo mental, dislexia o parálisis cerebral ⁽⁵⁹⁾.

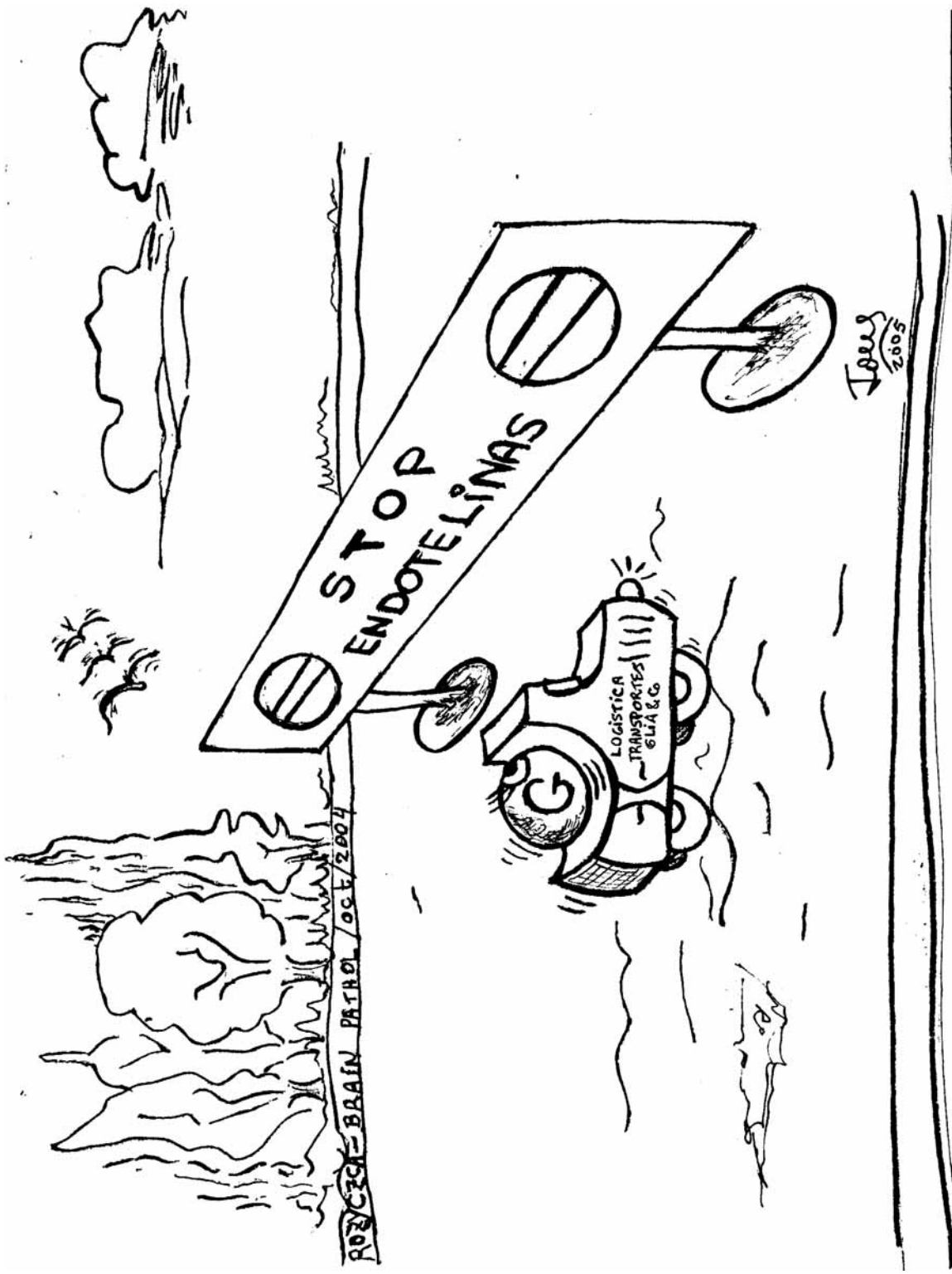
antecedente histórico

A aquellos que vieron, con una tecnología más simple, las mismas imágenes que hoy comprobamos con sofisticados recursos; a aquellos que realizaron descripciones exactas, que caben a la perfección en los hallazgos moleculares actuales; a ellos, se los recuerda con un pequeño número al final de una frase, y su nombre en las referencias. O, a veces, se les dedica además, un pequeño fragmento de historia.

En 1972, Reinhard Friede describió la necrosis de los núcleos pontinos ventrales y de las neuronas subiculares del asta de Ammon como una entidad diferente. Observó que era patrimonio de niños cuya edad oscilaba entre las 30 semanas de edad gestacional y los 2 meses de vida, y que este período sugería un rango biológico muy estrecho. La llamó Necrosis Pontosubicular, y así se la menciona hasta ahora. También observó que los hallazgos microscópicos, que él denominó "necrosis", estaban caracterizados por condensación citoplásmica y cariorrexis; que la eosinofilia citoplásmica, si bien podía estar presente, no era un rasgo conspicuo en este tipo de patología; que la respuesta glial era mínima o estaba ausente, y que a medida que pasaban los días, las neuronas mostraban una desaparición progresiva ("drop out"), dispersos algunos astrocitos y células microgliales en el tejido que, por su parte, no mostraba tendencia a la cavitación ^(18, 60).

La prolija descripción que antecede corresponde exactamente a lo que, muchos años más tarde, se denominó apoptosis ^(19, 61).

En cuanto al estrecho período de edad en cuyo rango entraban sus pacientes, y al cual él sólo se refirió con una simple mención descriptiva de los hechos, hoy es interpretado y denominado con más sofisticación como "ventanas de vulnerabilidad".



Aumentada la síntesis de las endotelinas en el cerebro lesionado, ellas promueven el daño neuronal por excitotoxicidad disminuyendo la formación de los transportadores giales de glutamato.

Agradecimiento: a las Htec. Sras. Adriana Mijalovsky y Marina Valencia, por la realización de los preparados histológicos.

referencias

1. Rorke LB. *Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury*. Brain Pathol. 1992; 2: 211-221.
2. Volpe JJ. *Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection*. Mental Retard Disabil Res Rev. 2001; 7: 56-64.
3. Vannucci RC. *Cerebral carbohydrate and energy metabolism in perinatal hypoxic-ischemic brain damage*. Brain Pathol. 1992; 2: 229-234.
4. Gilles FH. *Lesions attributed to perinatal asphyxia in the human*. En: Gluck L. *Intrauterine Asphyxia and the developing fetal brain*. Chicago/Londres: Year Book Medical Publishers; 1977. pp. 99-100.
5. Blomgren K, Zhu C, Hallin U, Hagberg H. *Mitochondria and ischemic reperfusion damage in the adult and in the developing brain*. Biochem Biophys Res Commun. 2003; 304: 551-9.
6. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 3ed. Filadelfia/Londres/Toronto: WB Saunders; 1995. pp. 211-489.
7. Nagata N, Saji M, Ito T, Ikeno S, Takahashi H, Terakawa N. *Repetitive intermittent hypoxia-ischemia and brain damage in neonatal rats*. Brain Dev. 2000; 22 :315-20.
8. Fellman V, Raivio KO. *Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia*. Pediatr Res. 1997; 41: 599-606.
9. Mallard C, Welin AK, Peebles D, Hagberg H, Kjellmer I. *White matter injury following systemic endotoxemia or asphyxia in the fetal sheep*. Neurochem Res. 2003; 28: 215-23.
10. Macaya A. *Cell death in neonatal hypoxia-ischemia*. Rev Neurol. 2000; 31:784-9.
11. Taylor DL, Edwards AD, Mehmet H. *Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury*. Brain Pathol. 1999; 9: 93-117.
12. Barks JDE, Silverstein FS. *Excitatory amino acids contribute to the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury*. Brain Pathol. 1992; 2: 235-43.
13. Parisi JE, Collins GH, Kim RC, et al. *Prenatal symmetrical thalamic degeneration with flexion spasticity at birth*. Ann Neurol. 1983; 13: 94-97.
14. Rosales RK, Riggs HE. *Symmetrical thalamic degeneration in infants*. J Neuropathol Exp Neurol. 1962; 21:372-376.
15. Cohen M, Roessmann U. *In utero brain damage: relationship of gestational age to pathological consequences*. Dev Med Child Neurol. 1994; 36: 263-270.
16. Wilson ER, Mirra SS, Schwartz JF. *Congenital diencephalic and brain stem damage: neuropathologic study of three cases*. Acta Neuropathol. 1982; 57: 70-74.
17. Jones M, Amadi MA, Passaro C, et al. *Síndrome de la silla turca vacía con panhipopituitarismo y diabetes insípida. Hallazgos de necropsia*. Ludovica Pediátrica. 2005; 7: 4-13.
18. Friede RL. *Pontosubicular necrosis in perinatal anoxia*. Arch Pathol. 1972; 94: 343-354.
19. Stadelmann C, Mews I, Srinivasan A, Deckwerth TL, Lassmann H, Brück W. *Expression of cell death-associated proteins in neuronal apoptosis associated with pontosubicular neuron necrosis*. Brain Pathol. 2001; 11: 273-81.
20. Rossiter JP, Anderson LL, Yang F, Cole GM. *Caspase-3 activation and caspase-like proteolytic activity in human perinatal hypoxic-ischemic brain injury*. Acta Neuropathol. 2002; 103: 66-73.
21. Sohma O, Mito T, Mizuguchi M, Takashima S. *The prenatal age critical for the development of the pontosubicular necrosis*. Acta Neuropathol. 1995; 90: 7-10.
22. Möbius PJ. *Ueber angeborene doppelseitige abducens-facialis. Lahmung Munchen Med Wochenschrift* 35: 91,1888.
23. Jones M, Cabrerros M, Quijano G, Drut R. *Síndrome de Möbius por lesión del tronco cerebral en un lactante con defectos congénitos múltiples. Hallazgos neuropatológicos*. Rev Arg Neurol. 1990; 15: 52-58.
24. Sarnat HB. *Watershed infarcts in the fetal and neonatal brainstem. An etiology of central hypoventilation, dysphagia, Möbius syndrome and micrognathia*. Eur J Paediatr Neurol 2004; 8: 71-87.
25. Gilles FH. *Hypotensive brain stem necrosis. Selective symmetrical necrosis of tegmental neuronal aggregates following cardiac arrest*. Arch Pathol. 1969; 88: 32-42.
26. Norman MG. *Unilateral encephalomalacia in cranial nerve nuclei in neonates: report of two cases*. Neurology (Minneap.). 1974; 23: 424-427.
27. Rutherford MA. *Magnetic resonance imaging of injury to the immature brain*. En: Squier W. (ed.). *Acquired damage to the developing brain. Timing and causation*. London: Arnold; 2002. p. 166.
28. Schneider H, Ballowitz L, Schachinger H, Hanefeld F, Droszus JU. *Anoxic encephalopathy with predominant involvement of basal ganglia, brain stem and spinal cord in the perinatal period. Report on seven newborns*. Acta Neuropathol. 1975; 32: 287-98.
29. Rorke LB. *Pathology of perinatal brain injury*. New York: Raven Press; 1982. pp. 10- 125.
30. Sladky JT, Rorke, LB. *Perinatal hypoxic-ischemic spinal cord injury*. Pediatr Pathol 1996; 6: 87-101.
31. Clancy RR, Sladky JT, Rorke LB. *Hypoxic-ischemic spinal cord injury following perinatal asphyxia*.

- Ann Neurol. 1989; 25: 185-189.
32. Keeling JW. *Fetal and neonatal pathology*, 2nd. Edn. London: Springer-Verlag; 1993.
33. Puka-Sundvall M, Gajkowska B, Cholewinski M, Blomgren K, Lazarewicz JW, Hagberg H. *Subcellular distribution of calcium and ultrastructural changes after cerebral hypoxia-ischemia in immature rats*. Brain Res Dev Brain Res. 2000;125: 31-41.
34. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 2nd. Filadelfia/Londres/Toronto: WB Saunders; 1987. p. 213.
35. Adams RD, Lee JC. *Neurons and neuronal reactions in disease states*. En: Haymaker W, Adams RD. (eds.). *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Pub.; 1982. T1, p. 176.
36. Grafe MR. *The correlation of prenatal brain damage with placental pathology*. J Neuropathol Exp Neurol. 1994; 53: 407-15.
37. Rees S, Harding R. *Brain development during fetal life: influences of the intra-uterine environment*. Neurosci Lett. 2004; 361: 111-4.
38. Lane RH, Ramirez RJ, Tsirka AE, et al. *Uteroplacental insufficiency lowers the threshold towards hypoxia-induced cerebral apoptosis in growth-retarded fetal rats*. Brain Res. 2001; 895: 186-93.
39. Kinney HC, Paterson DS. *Sudden infant death syndrome*. En: Golden JA, Harding BN (eds.). *Pathology&Genetics. Developmental Neuropathology*. Basel: ISN Neuropath Press; 2004. p. 194.
40. Romanko MJ, Rothstein RP, Levison SW. *Neural stem cells in the subventricular zone are resilient to hypoxia/ischemia whereas progenitors are vulnerable*. J Cereb Blood Flow Metab. 2004; 24: 814-25.
41. Levison SW, Rothstein RP, Romanko MJ, Snyder MJ, Meyers RL, Vannucci SJ. *Hypoxia/ischemia depletes the rat perinatal subventricular zone of oligodendrocyte progenitors and neural stem cells*. Dev Neurosci. 2001; 23: 234-47.
42. Sarnat HB. *Cerebral Dysgenesis. Embriology and clinical expression*. New York: Raven Press; 1992.
43. Sanchez RM, Koh S, Rio C, et al. *Decreased glutamate receptor 2 expression and enhanced epileptogenesis in immature rat hippocampus after perinatal hypoxia-induced seizures*. J Neurosci. 2001 ;21: 8154-63.
44. Koh S, Tibayan FD, Simpson JN, Jensen FE. *NBQX or topiramate treatment after perinatal hypoxia-induced seizures prevents later increases in seizure-induced neuronal injury*. Epilepsia. 2004; 45: 569-75.
45. Williams PA, Dou P, Dudek FE. *Epilepsy and synaptic reorganization in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia*. Epilepsia. 2004; 45: 1210-8.
46. Christiaens FJ, Mewasingh LD, Christophe C, Goldman S, Dan B. *Unilateral cortical necrosis following status epilepticus with hypoglycemia*. Brain Dev. 2003; 25:107-12.
47. Meldrum BS. *Concept of activity-induced cell death in epilepsy: historical and contemporary perspectives*. Prog Brain Res. 2002;135:3-11.
48. Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. *Perinatal brain damage-from pathophysiology to prevention*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 110 Suppl 1: S70-9.
49. Johnston MV. *Excitotoxicity in neonatal hypoxia*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2001; 7: 229-34.
50. Rozyczka J, Figiel M, Engele J. *Endothelins negatively regulate glial glutamate transporter expression*. Brain Pathol. 2004; 14:406-414.
51. Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ. *Intracellular calcium accumulation during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat*. Brain Res Dev Brain Res. 2001; 126: 117-20.
52. Wainwright MS, Mannix MK, Brown J, Stumpf DA. *L-carnitine reduces brain injury after hypoxia-ischemia in newborn rats*. Pediatr Res. 2003; 54: 688-95.
53. Puka-Sundvall M, Wallin C, Gilland E, et al. *Impairment of mitochondrial respiration after cerebral hypoxia-ischemia in immature rats: relationship to activation of caspase-3 and neuronal injury*. Brain Res Dev Brain Res. 2000; 125: 43-50.
54. Young C, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW. *Excitotoxic versus apoptotic mechanisms of neuronal cell death in perinatal hypoxia/ischemia*. Curr Mol Med. 2004; 4: 77-85.
55. Zhu C, Qiu L, Wang X, et al. *Involvement of apoptosis-inducing factor in neuronal death after hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain*. J Neurochem. 2003; 86: 306-17.
56. Daval JL, Vert P. *Apoptosis and neurogenesis after transient hypoxia in the developing rat brain*. Semin Perinatol. 2004; 28 :257-63.
57. Jiang KW, Yang CW, Shui QX, Xia ZZ, Zhang Y. *Time-course of mu-calpain activation, c-Fos, c-Jun, HSP70 and HSP27 expression in hypoxic-ischemic neonatal rat brain*. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2004; 42: 441-5 (resumen).
58. Johnston MV, Nakajima W, Hagberg H. *Mechanisms of hypoxic neurodegeneration in the developing brain*. Neuroscientist. 2002; 8: 212-20.
59. Marín-Padilla M. *Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage*. III: gray matter lesions of the neocortex. J Neuropathol Exp Neurol. 1999; 58 :407-29.
60. Friede RL. *Developmental Neuropathology*. New York/Viena: Springer-Verlag; 1975.
61. Brück Y, Brück W, Kretschmar HA, Lassmann H. *Evidence for neuronal apoptosis in pontosubicular neuron necrosis*. Neuropathol Appl Neurobiol. 1996; 22: 23-29. ♦