

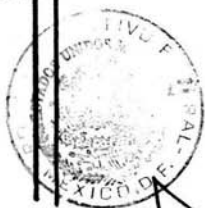


112414
 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
 DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
 HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
 SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA

MALFORMACIONES CONGENITAS DEL SISTEMA NERVIOSO
 CENTRAL. ESTUDIO DE 15 AÑOS DE AUTOPSIAS
 (1989-2003)

SECRETARIA DE SALUD
 HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
 ORGANISMO ESPECIALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S
 QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. MARIANA BARBA RUIZ

PROFESOR TITULAR: DR. JUAN ELIGIO OLVERA RABIELA
 PROFESOR ADJUNTO: DRA. LAURA G. CHAVEZ MACIAS
 ASESORES DE TESIS: DR. JUAN ELIGIO OLVERA RABIELA
 DRA. LAURA G. CHAVEZ MACIAS
 DR. MARCO A. DURAN PADILLA
 DRA. AMERICA G. ARROYO VALERIO



MARZO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROPATOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Y FACULTAD DE MEDICINA UNAM

Juan E. Olvera R.

DR. JUAN ELIGIO OLVERA RABIELA

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE NEUROPATOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Y FACULTAD DE MEDICINA UNAM

Laura G. Chavez Macías

DRA. LAURA G. CHAVEZ MACÍAS

ASESORES DE TESIS:

DR. JUAN ELIGIO OLVERA RABIELA

Juan E. Olvera R.

DRA. LAURA G. CHAVEZ MACÍAS

Laura G. Chavez Macías

DR. MARCO A. DURÁN PADILLA

Marco A. Durán Padilla

DRA. AMÉRICA G. ARROYO VALERIO

América G. Arroyo Valerio



[Handwritten signature]

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

ÍNDICE:	página
Introducción.....	1
Objetivos y Justificación.....	7
Material y métodos.....	8
Resultados.....	9
Discusión.....	17
Conclusiones.....	18
Referencias.....	19

INTRODUCCIÓN:

Las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) son de gran importancia clínica debido a su alta morbilidad y mortalidad prenatal y posnatal. La prevalencia al nacimiento es de 5 a 10 por 1,000 nacimientos (1).

En estudios hechos en países de Europa y en los Estados Unidos de Norteamérica entre 1940 y 1990 se ha encontrado que del 8-10% de los recién nacidos y 5-6% de las muertes neonatales son causadas por malformaciones del SNC (2). Además las malformaciones del SNC están presentes en alrededor del 15% de las defunciones de niños asociadas a otras malformaciones extracraneanas (3).

Las malformaciones del SNC más comunmente referidas en estudios epidemiológicos son en orden decreciente: microcefalia, hidrocefalia, macrocefalia, mielomeningocele, anencefalia y encefalocele.

El estudio de la etiología y patogenia de las malformaciones del SNC es objeto de un área creciente de investigación y es necesario considerar algunos de los mayores avances que incluyen el aislamiento de genes causales y la elucidación de mecanismos moleculares y celulares del desarrollo embrionario y fetal. (4, 5, 6, 7, 8).

Desde el punto de vista morfológico las malformaciones congénitas del SNC se dividen para su estudio en:

1. Trastornos o defectos del cierre del tubo neural (disrrafias):

Craneoraquisquisis: es la forma más grave de disrrafia espinal, en la que el encéfalo y la médula espinal están expuestos al líquido amniótico que los rodea, que da lugar a necrosis y formación de estructuras semejantes a hemangioma.

La exencefalia y anencefalia son diferentes estadios del mismo trastorno en el desarrollo, la exencefalia rara vez ha sido descrita en humanos debido tal vez a la rápida necrosis que sufre el tejido cerebral expuesto al líquido amniótico, con muerte del producto. En la anencefalia la base del cráneo se encuentra ensanchada y aplanada, y las órbitas son poco profundas. La ausencia de neurohipófisis e hipotálamo en este trastorno se asocia a hipoplasia de la corteza suprarrenal (9,10), también se han encontrado otras malformaciones asociadas como hiperplasia del timo e hipoplasia pulmonar (11). Se ha informado polihidroamnios pero su patogenia no se encuentra bien establecida. Se encuentra mayor frecuencia en mujeres que en hombres y es la malformación más común en fetos humanos (12).

Mielomeningocele: malformación grave en la que las meninges y la médula espinal se hernian a través de un defecto vertebral grande. La hidrocefalia se presenta en muchos niños con esta malformación y en asociación con la malformación de Arnold-Chiari tipo II. Pueden encontrarse en la médula espinal asociada a mielomeningocele otras alteraciones como siringomielia, hidromielia, diastematomielia, diplomelia y doble o múltiple conducto epidural central.

Encefalocele: consiste en un defecto craneano a través del cual hacen prominencia el cerebro y las meninges, ocurre más frecuentemente en la región occipital, en un 75-80% de los casos, mientras que las regiones frontales y laterales del cráneo se afectan menos. Algunas anomalías asociadas a encefalocele occipital son: alteraciones en el hipocampo, alteraciones de la comisuración, tejido neural aberrante en los ventrículos, alteraciones del tallo cerebral, agenesia de nervios craneanos, agenesia del vermis y ausencia parcial o completa de los hemisferios cerebelosos, persistencia de la vasculatura fetal en forma de plexo con vasos sanguíneos sinusoidales de paredes delgadas en las leptomeninges y en ocasiones la corteza cerebral muestra polimicrogiria. También es un componente importante del síndrome de Meckel-Gruber (encefalocele occipital, polidactilia, riñones poliústicos y fibrosis hepática con proliferación de los conductos biliares) (13). Otros

defectos asociados que se han informado son aplasia olfatoria, holoprosencefalia, defectos de estructuras mediales y trastornos de la migración como polimicrogiria (14).

Meningocele: es clasificado como una variante de espina bífida quística, la mayoría ocurre en la región lumbosacra, la medula espinal puede alcanzar su posición normal en el conducto espinal o permanecer en la posición caudal con anclaje, en ocasiones presenta hidromielia.

2. Trastornos en la separación de estructuras:

Holoprosencefalia que se divide en alobar, semilobar y lobar.

Holoprosencefalia alobar: es la forma más grave, se caracteriza por un cerebro pequeño monoventricular con ausencia de cisura interhemisférica, de circunvoluciones rectas, cuerpo calloso y septum pellucidum, aplasia de bulbos olfatorios, tractos y tubérculos (arrinencefalia) y los nervios ópticos pueden tener hipoplasia o aplasia unilateral; las masas grises centrales y tálamos se encuentran fusionados. Otras alteraciones incluyen ausencia de cuerpo estriado, cuerpos mamilares fusionados, pedúnculo cerebral único, atresia del acueducto de Silvio, heterotopia neuronal y alteraciones en el polígono de Willis (15,16).

Holoprosencefalia semilobar: es un grado intermedio de gravedad, con una estructura lobar rudimentaria y formación parcial y poco profunda de la cisura interhemisférica, se encuentran estructuras olfatorias pero pueden también estar ausentes.

Holoprosencefalia lobar: en esta forma el cerebro es de tamaño normal, y hay separación de los hemisferios con excepción de la porción rostral en donde hay continuidad de la corteza cerebral en la superficie orbitaria o sobre el cuerpo calloso (cingulo-sinapsis) (17). Pueden presentar ausencia de estructuras olfatorias, cuerpo calloso y sustancia gris heterotópica.

Estas variedades se acompañan también de alteraciones faciales como ciclopia (fusión de las órbitas con un solo ojo, o dos ojos muy cercanos entre sí o fusionados), hipotelorismo, microftalmia, ausencia de mandíbula y fusión de las orejas por debajo de los ojos (sinotia, otocefalia), nariz aplanada con un solo orificio nasal (cebocefalia) o proboscis (etmocefalia); otras alteraciones incluyen labio y paladar hendido, hipertelorismo, aplasia de hipófisis, hipoplasia suprarrenal y tiroidea, situs inversus, que pueden dar lugar a retraso psicomotor, espasticidad, periodos de apnea y alteraciones en la regulación de la temperatura (18,19,20). Se han observado como factores asociados maternos: diabetes, toxoplasmosis, sífilis, rubéola y factores genéticos en casos familiares en los que se ha encontrado herencia autosómica dominante ligada a X y autosómica recesiva, y trisomías 13 y 18.

Aplasia olfatoria: La ausencia de bulbos olfatorios, tractos, trigono y sustancia anterior perforada puede ocurrir en forma aislada y ser un hallazgo incidental posmortem no sospechado en vida. Se ha encontrado asociado a aplasia septo-óptica (ausencia de septum pellucidum, hipoplasia óptica e hipopituitarismo), síndromes de Kallman (deficiencia aislada de factor liberador de gonadotropina, asociado a hipogonadismo y anosmia) y de Apert o acrocefalosindactilia (craneosinostosis, sindactilia en dedos de manos y pies e hipertelorismo) y frecuentemente a síndrome de Meckel (componente del síndrome de Meckel-Gruber, antes descrito. El de Meckel presenta encefalocele, aplasia olfatoria, defectos de la línea media y trastornos de la migración neuronal como polimicrogiria).

3. Trastornos de formación de comisuras o comisuración:

Agenesia del cuerpo calloso: La agenesia del cuerpo calloso puede formar parte de un complejo extenso de malformaciones o bien estar parcial o totalmente presente en cerebros normales, también se ha encontrado asociada a presencia de masas mediales como meningiomas, quistes, hamartomas o lipomas (21,22). Hay síndromes bien definidos en los que la ausencia de cuerpo calloso es una característica importante como el síndrome de Aicardi dominante ligado a X (coriorretinopatía, retraso mental, alteraciones vertebrales, polimicrogiria y sustancia gris heterotópica), síndrome acrocalloso (polidactilia, macrocefalia, retraso mental) y síndromes autosómicos recesivos en los que las principales manifestaciones son crisis convulsivas y neuropatía sensoriomotora (23,24,25).

Ausencia de septum pellucidum: esta alteración puede encontrarse en forma aislada o asociada a otras malformaciones del sistema nervioso central.

Septum cavum y cavum vergae: el septum cavum es una característica constante en cerebros de fetos humanos pero tiende a obliterarse en niños de término. Es un hallazgo en estudios de autopsia en adulto y no se refiere asociación con alguna manifestación clínica u otras malformaciones.

4. Trastornos de la migración neuronal y formación de surcos:

Agiria (lisisencefalia y paquigiria): el cerebro agirico es casi completamente liso y sin surcos, con cisuras poco definidas y falta completa de la formación de opérculos. En cortes coronales el claustró y la cápsula extrema están ausentes, las circunvoluciones son muy anchas y la sustancia blanca es escasa. Microscópicamente la corteza está formada por cuatro capas y hay abundantes heterotopias neuronales en la sustancia blanca adyacente. Se asocia frecuentemente a heterotopia en olivas inferiores, hipoplasia de tractos piramidales y menos frecuentemente a displasia del giro dentado, heterotopia cerebelosa, y ectopia de células granulares (26). Puede presentarse en forma esporádica o familiar como el síndrome de Miller-Dieker (microcefalia, hueco cóncavo bitemporal, micrognatia, retraso mental y motor, hipotonía, posteriormente hipertonia y crisis convulsivas). Otro grupo incluye las asociadas a displasias cerebro-oculares llamada lisisencefalia tipo II (27) que se caracteriza por la presencia de malformaciones cerebrales, oculares y distrofia muscular. Ejemplos de éstos son la distrofia muscular congénita de Fukumaya, el síndrome de Walker-Warburg también llamado HARD+E (hidrocefalia, agiria, displasia retiniana, encefalocele) (28,29).

Polimicrogiria: el término hace referencia a circunvoluciones múltiples malformadas. Es una alteración que se presenta en forma frecuente y asociada a otras malformaciones como microcefalia, heterotopia neuronal cerebral y cerebelosa y displasia cortical. La corteza polimicrogírica puede rodear defectos porencefálicos o hidranencefálicos. La afección de la corteza perisilviana se asocia a parálisis pseudobulbar, retraso mental y epilepsia. En su etiología se incluyen ejemplos de isquemia intrauterina, lesiones encefaloclasticas, infección por citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis y varicela zoster, síndromes familiares y metabólicos. Algunas condrodisplasias también se han asociado a polimicrogiria, megalencefalia, hidrocefalia y displasia cortical de los lóbulos temporales (30).

Heterotopias neuronales: se clasifican en tres tipos: nodular, difusa y laminar, se han asociado a epilepsia y a otros trastornos como megalencefalia, displasia olivar, microcefalia, trastornos peroxisómicos y mitocondriales.

Microdisgenesias: incluyen ectopias neuronales en la capa molecular y sustancia blanca subcortical, neuronas que forman grupos en la corteza en forma desorganizada. Se asocian a epilepsia.

Displasia cortical: término usado para denominar una combinación de alteración en la migración neuronal y diferenciación neuronoglia anómala. Sin embargo debe restringirse a tres entidades específicas: displasia cortical localizada, difusa o multifocal asociada a hamartomas sistémicos que se observan en la esclerosis tuberosa y en la hemimegalencefalia.

Entre otras alteraciones se encuentran la hipoplasia del hipocampo con displasia del giro dentado que es común en la trisomía 18 y la duplicación o dispersión del giro dentado que se ha encontrado asociado a epilepsia del lóbulo temporal, tumor neuroepitelial disembrionárico del lóbulo temporal y en el síndrome de Sturge Weber (síndrome neurocutáneo caracterizado por formación de nevos en la piel en el territorio de las ramas sensitivas del V nervio craneano, angioma ocular y angiomatosis meníngea).

5. Trastornos de proliferación:

Micrencefalia: "cerebro pequeño", esta alteración ocurre en forma variable pero no poco frecuente en cerebros malformados. Es un término descriptivo que no tiene una etiología particular. Algunos autores (31) proponen dos grandes grupos: micrencefalia asociada a malformación o micrencefalia que se presenta en forma aislada, esta última se cree que puede ser secundaria a alteraciones genéticas o errores congénitos del metabolismo, en los que no se considera malformación sino efecto secundario al depósito de diversos compuestos.

Megalencefalia: es un término descriptivo que abarca varias alteraciones clínicas patológicas que no pueden ser clasificadas satisfactoriamente. Algunos autores la subdividen en primaria, secundaria y hemimegalencefalia. La primaria se encuentra en forma aislada o asociada a acondroplasia, alteraciones endocrinas o familiar, más frecuente en hombres, algunos casos presentan alteraciones citoarquitecturales, alteraciones neuronales, alteraciones macroscópicas visibles mientras que otras no muestran cambios. Se asocia a retraso mental, trastornos neurológicos como autismo (32) y heterotopia neuronal. La secundaria es la asociada a trastornos genéticos como esfingolipidosis, mucopolisacaridosis, leucodistrofias y síndromes neurocutáneos.

La hemimegalencefalia se asocia a alteraciones neurocutáneas como esclerosis tuberosa, nevo sebáceo de Jadasson (síndrome de Solomon), al síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber con múltiples hemangiomas, nevos vasculares y hemimegalencefalia con hemihipertrofia ipsilateral, morfológicamente presentan alteraciones como polimicrogiria, paquigiria y displasia cortical (33).

Malformaciones del cerebelo:

Agenesia cerebelosa: es rara, se asocia a hidrocefalia, espina bífida, epilepsia, retraso mental y sicomotor. Las estructuras asociadas como núcleos del puente y olivas inferiores son hipoplásicas o displásicas.

Aplasia del vermis: los defectos en el desarrollo que afectan el vermis (paleocerebelo) incluyen varias entidades: malformación de Dandy-Walker en la que deben presentarse tres elementos indispensables para el diagnóstico: agenesia del vermis, dilatación quística del cuarto ventrículo y agrandamiento del piso craneano (fosa) posterior. La hidrocefalia se presenta frecuentemente pero no es constante, así como múltiples malformaciones como agenesia de cuerpo caloso, polimicrogiria, paquigiria y

siringomelia entre otras. El síndrome de Joubert se caracteriza por hiperpnea episódica, movimientos oculares anormales, ataxia y retraso mental, la dilatación del cuarto ventrículo es más leve que en la malformación de Dandy-Walker, hay numerosas heterotopias en la corteza cerebelosa y displasia y segmentación del núcleo dentado. Las olivas inferiores se disponen en forma de C, hay alteraciones de los tractos piramidales y núcleos de nervios craneanos, encefalocele occipital, riñones quísticos y displasia retiniana. En la romboencefalosinapsis los hemisferios cerebelosos y núcleos dentados se fusionan en la línea media en ausencia del vermis. El síndrome de Walker-Warburg presenta ausencia parcial o completa del vermis además de displasia cerebro-ocular.

Hipoplasia pontocerebelosa: es una alteración poco frecuente que se presenta en el primer año de vida y se caracteriza por microcefalia y retraso psicomotor grave con movimientos coreiformes y crisis convulsivas, la muerte se presenta antes de los dos años de vida. El tallo es desproporcionadamente pequeño, particularmente el puente y los hemisferios cerebrales, las porciones floculonodulares y el vermis son de tamaño y forma más o menos normales.

Hipoplasia cerebelosa: puede cursar asintomática hasta la vida adulta y ser un hallazgo, se acompaña de heterotopias neuronales en la sustancia blanca cerebelosa, alteraciones en el núcleo dentado y displasia en las olivas inferiores.

Aplasia de la capa granular: es una alteración poco frecuente, el cerebelo está disminuido de tamaño y las folias se encuentran encogidas y escleróticas.

Malformaciones de Chiari:

Chiari tipo 1: elongación cónica de las amígdalas cerebelosas y partes vecinas que se extienden hacia el canal vertebral el bulbo puede encontrarse aplanado, se acompaña de hidrocefalia. Pueden presentar además platibasia, impresión basilar, displasia suboccipital y anomalía de Klippel-Feil (acortamiento del cuello con disminución en la movilidad por alteraciones de las vértebras cervicales), escoliosis, craniosinostosis y siringomielia.

Chiari tipo II (Arnold-Chiari): elongación del vermis inferior y tallo cerebral hacia el conducto espinal cervical, asociado a mielomeningocele e hidrocefalia, la fosa posterior es poco profunda, el clivus es cóncavo.

Chiari tipo III: defectos occipito cervicales o cervicales altos con hernia del cerebelo a través del defecto óseo hacia el encefalocele, se asocia a espina bífida lumbar.

Alteraciones del tallo cerebral:

Heterotopia olivar: se asocia a paquigiria y agiria, síndrome de Dandy-Walker, acidosis láctica cerebral por deficiencia de piruvato-deshidrogenasa y megalencefalia (34).

Displasia de núcleo dentado y olivar: ocurren generalmente juntas, la displasia olivar se asocia a síndrome de Joubert, trisomía 18, síndrome de Zellweger (síndrome cerebelo-hepato-renal, enfermedad peroxisómica con facies dismórfica, crisis convulsivas, hipotonía, retraso psicomotor). Se asocian a trastornos en el desarrollo y crisis convulsivas.

Síndrome de Möbius: diplegia facial congénita con parálisis bilateral del abductor produciendo una expresión de máscara con estrabismo interno bilateral.

Malformaciones de la médula espinal:

Siringomielia: Cavitación tubular de la médula espinal que se extiende a través de varios segmentos, puede resultar indistinguible de hidromielia, cuando se localiza en el bulbo se denomina siringobulbia y se asocia a siringomielia, rara vez la cavidad se extiende hasta el puente y excepcionalmente alcanza al mesencéfalo y cápsula interna.

Alteraciones del acueducto de Silvio:

La estenosis del acueducto (reducción de la luz en ausencia de alteraciones histológicas o gliosis) y la atresia (término que para algunos autores no es adecuado ya que siempre existen aunque no a simple vista algunos pequeños acuedúctulos, en ausencia de gliosis) son causa de hidrocefalia y se asocian a malformación de Arnold-Chiari y craneosinostosis. Algunos autores las consideran malformaciones del cierre del tubo neural (35). Las lesiones acompañadas de gliosis y proliferación de células ependimarias deben considerarse como oclusión posinflamatoria o poshemorrágica.

OBJETIVO:

1. Conocer el número de casos con malformaciones congénitas del SNC en los protocolos de autopsia completos del Servicio de Patología del Hospital General de México OD durante un período de 15 años, que incluye del 1989 a 2003, de acuerdo a la clasificación morfológica internacional.
2. Identificar otras malformaciones intra y extracraneanas asociadas.
3. Conocer las manifestaciones clínicas, en los casos en que éstas se presentaron.

JUSTIFICACIÓN:

Existen muy pocos estudios de autopsias, especialmente con un número grande de ellas acerca de las malformaciones congénitas del SNC.

El Hospital General de México es un nosocomio de concentración, por lo que puede reflejar lo que sucede en nuestro medio y compararlo con lo que ocurre en otros medios hospitalarios mexicanos y de otros países. Esto facilitará su estudio, en especial porque incluye adultos, lo que permite conocer la historia natural de algunos trastornos, para mejorar el diagnóstico de estas enfermedades y hacer hincapié en los asociados a diferentes síndromes y alteraciones genéticas, que ayuden a su identificación e investigación en el futuro.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

Se revisaron detalladamente 10,997 protocolos de autopsias completas en un periodo de 15 años (de 1989 al 2003) efectuadas en la Unidad de Patología del Hospital General de México. Todos los casos fueron revisados macro y microscópicamente en el momento de su clasificación por uno, dos o tres de los asesores de tesis (JOR, LCM o MDP). Se incluyeron todas aquellas autopsias que tuvieron diagnósticos de malformaciones congénitas del SNC. En total se encontraron 285 casos de los cuales se eliminaron 13 por estar incompleto el protocolo de autopsia y casos con estenosis del acueducto, en los que la presencia de gliosis hace sospechar que no corresponden a malformaciones, sino a procesos inflamatorios por infección u otras causas.

RESULTADOS:

Se presentaron malformaciones del sistema nervioso central en 272 casos de 10,997 autopsias efectuadas durante 15 años. Esta cifra corresponde al 2.5%, e incluye adultos.

De los 272 casos 117 (43%) se presentaron en niños pretérmino; 55 (20%) en niños de término; entre cero y cinco años 11 meses 32 (12%); y de seis años en adelante 68 (25%). Ocurrieron en 149 (55%) mujeres y 123 (46%) hombres, con proporción de 1.2:1. (Tabla 1)

Las malformaciones congénitas del SNC fueron: defectos de cierre del tubo neural 126 casos (46%); trastornos de separación 18 casos (7%), trastornos de formación de comisuras 48 casos (18%), trastornos de la migración neuronal 24 casos (9%), malformaciones cerebelosas 11 casos (4%), malformación de Chiari 11 casos (4%), impresión basilar dos casos (1%), estenosis del acueducto de Silvio 29 casos (11%), siringobulbia y siringomielia tres casos (1%). (Tabla 1)

Dentro de los *defectos del cierre del tubo neural*: se encontraron 82 casos de anencefalia, 28 casos de mielomeningocele, 12 casos de encefalocele, dos casos de acrania, uno de iniencefalia y uno de disrrafia espinal, lo que hace un total de 126 casos. (Tabla 1).

De los casos de mielomeningocele 16 se localizaron en la región lumbar, seis dorso-lumbar, tres cervical, uno sacro y en dos no se especifica.

De los casos de encefalocele nueve se localizaron en la región occipital, dos parieto occipitales y uno frontal.

Los dos casos de acrania, el caso de iniencefalia y la disrrafia espinal se presentaron en niños pretérmino (Tabla1).

Dentro de los *defectos de separación* se encontraron 18 casos de holoprosencefalia de los cuales 12 fueron alobares, cinco semilobares y uno lobar. (Tabla1).

Se encontraron 48 casos con *trastornos de la formación de comisuras*, de los cuales 38 presentaron alteraciones del septum pellucidum y 11 alteraciones del cuerpo calloso, de todos los casos tres presentaron tanto alteraciones del septum pellucidum como del cuerpo calloso. De las alteraciones del cuerpo calloso 30 presentaron septum cavum, cinco agenesia, dos hipoplasia y un caso presentó septum cavum y vergae. De los enfermos que presentaron alteración en el cuerpo calloso seis mostraron agenesia y cinco hipoplasia. La mayor parte de los casos ocurrieron en adultos (Tabla1).

Con trastornos de *migración neuronal* se encontraron un total de 24 casos. De estos casos siete correspondieron a heterotopia nodular, tres a heterotopia difusa, uno a heterotopia laminar, ocho a polimicrogiria, tres a micrencefalia, uno a megalencefalia y uno a displasia del núcleo dentado. (Tabla1)

La localización de las heterotopias nodulares fue: sustancia blanca parietal derecha tres casos, sustancia blanca frontal derecha dos, sustancia blanca periventricular derecha un caso, sustancia blanca temporal y vecina a la ínsula dos, columnas anteriores del fórnix un caso. Una se localizó en el pedúnculo cerebeloso medio.

De las heterotopias difusas, una se localizó en el vermis, otra en hemisferios cerebelosos e hipocampo y el resto en sustancia blanca paracortical.

Un caso de micrencefalia estaba asociado a síndrome de Apert y el de megalencefalia fue secundaria a enfermedad lisosomal con afección hepática y cardíaca.

Se encontraron cuatro casos de *hipoplasia de cerebelo*, todos en mujeres con edades de 3 años, 6, 30 y 63 años (Tabla 1)

En total se presentaron siete casos de *malformación de Dandy Walker* (Tabla 1).

Se presentaron 11 casos de *malformación de Chiari*. De los 11 casos nueve fueron tipo II, uno fue tipo I y otro tipo III. (Tabla 1).

De *impresión basilar* se encontraron dos casos: Un caso se presentó en un hombre de 61 años y el segundo en un hombre de 19 años. (Tabla 1).

Se encontraron 29 casos con *estenosis del acueducto*, de éstos 21 se presentaron en niños pretérmino y de término, seis en niños de 0 a 5 años y dos en mayores de 6 (Tabla 1)

Con *siringobulbia* y *siringomielia* se presentaron tres casos de 20, 37 y 52 años. (Tabla 1)

TABLA 1. MALFORMACIONES DEL SNC. DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD

TIPO MALFORMACIÓN	DE Femenino	Masculino	Pretérmino	Término	0-1 año 11 meses	2-5 años 11 meses	6 años ó+
Defectos de cierre del tubo neural (126 casos)							
Anencefalia	47	35	72	10	-	-	-
Mielomeningocele	17	11	5	15	4	3	1
Encefalocele	8	4	5	7	-	-	-
Acrania	2	-	2	-	-	-	-
Inienciafalia	-	1	1	-	-	-	-
Disrafia espinal	1	-	1	-	-	-	-
Trastornos de separación(18 casos)	12	6	12	6	-	-	-
Holoprosencefalia							
Trastornos de comisuración(48 casos)							
Agenesia de cuerpo calloso y Septum cavum	21	27	7	-	6	-	35
Trastornos de migración (24 casos)	14	10	1	-	4	-	19
Malformaciones cerebelosas (11 casos)							
Hipoplasia de vermis	4	-	-	-	-	1	3
M. Dandy-Walker	4	3	2	3	-	2	-
Malformación de Arnold-Chiari (11 casos)	2	9	2	-	6	-	3
Impresión Basilar (2 casos)	-	2	-	-	-	-	2
Estenosis del Acueducto(29 casos)	14	15	7	14	3	3	2
Siringobulbia(2 casos)	2	-	-	-	-	-	2
Siringomielia(1 caso)	1	-	-	-	-	-	1
TOTAL	149	123	117	55	23	9	68

De los 272 enfermos se encontraron además malformaciones extracraneanas en 135 (50%) y del sistema nervioso central en 50 (18%) casos. (Tabla 2).

De los 126 casos de *defectos de cierre del tubo neural* 86 se asociaron a malformaciones extracraneanas y 10 presentaron otras malformaciones en el SNC asociadas.

De los 81 casos de anencefalia 71 se asociaron a malformaciones extracraneanas y cuatro a otras malformaciones del sistema nervioso central. De las malformaciones extracraneanas hubo: 46 casos con hipoplasia suprarrenal, 30 con hipoplasia pulmonar, raquisquisis 22, hiperplasia de timo 21, labio y paladar hendido 13, alteraciones cardíacas 10 que fueron: comunicación interauricular cuatro casos, persistencia del conducto

arterioso tres, conducto atrio-ventricular único 1, hipoplasia de ventrículo izquierdo 1, comunicación interventricular ,hemorragia pulmonar 10, pie equino cinco casos, espina bifida cuatro, displasia renal tres, hemivértebras tres, síndrome de bandas amnióticas dos, displasia en costillas dos, hernia de Bochdaleck dos, hipoplasia de timo dos, gastrosquisis dos, alteraciones faciales dos, teratoma maduro intraespinal 1, hipertrofia pilórica 1, agenesia de sacro 1, hernia diafragmática 1, toracosquisis 1, criptorquidia 1, anisoplasia 1, arteria umbilical única 1.

Otras malformaciones del SNC asociadas a anencefalia fueron tres casos con mielomeningocele de los cuales dos fueron de localización lumbar y uno cervical, y un caso de siringomielia.

En los casos de mielomeningocele se presentaron cuatro casos con otras malformaciones extracraneanas que fueron: labio y paladar hendido dos casos, dos con alteraciones cardíacas (displasia valvular y persistencia del conducto arterioso), estenosis de uretero e hidronefrosis, displasia renal 1, facies de Potter 1, hipoplasia de húmero y fusión de costillas 1 e hiperplasia de timo 1. Presentaron otras malformaciones del SNC en tres casos y fueron: estenosis del acueducto tres, agenesia de vermis 1, siringomielia cervical 1, agenesia de septum pellucidum 1.

De los enfermos con encefalocele siete presentaron malformaciones extracraneanas que fueron labio y paladar hendido tres, pie equino 1, hipoplasia pulmonar 1, displasia renal 1, hipoplasia de glándulas suprarrenales 1, fibrosis hepática 1, hidrocefalia 1, displasia retiniana y microftalmos 1, polidactilia 1, síndrome de Meckel 1, tronco arterial común uno, síndrome de bandas amnióticas uno. Dos casos presentaron otras malformaciones del sistema nervioso central, en un caso hubo agenesia del cuerpo calloso y septum pellucidum con mielomeningocele lumbosacro y en el otro caso se encontró agenesia de cerebelo con agenesia de bulbo olfatorio y cintilla olfatoria izquierdos

De los casos de acrania : uno presentó síndrome de bandas amnióticas con adherencia del encéfalo al cordón umbilical, pie equino varo, escoliosis y labio y paladar hendido, el otro se presentó agenesia de cuello y múltiples órganos .

El enfermo con iniencefalia presentó agenesia de vértebras cervicales, occipitocervicocele, y mielomeningocele lumbar.

El caso de disrafia espinal fue un recién nacido de pretérmino de sexo femenino con asociación VATER, hipoplasia pulmonar, hipoplasia renal, ano imperforado, persistencia del conducto arterioso y enfermedad de membrana hialina. (Tabla 2).

En los 18 enfermos con *trastorno de separación* (holoprosencefalia) todos presentaron otras malformaciones extracraneanas, entre ellas se presentaron: Arrinencefalia siete casos, alteraciones cardíacas seis casos, agenesia de globos oculares en cuatro casos, agenesia de nariz cuatro, hipotelorismo cinco, hipoplasia nasal tres, microftalmia tres, hipertelorismo dos, labio y paladar hendido cinco, micrognatia tres, divertículo de Meckel dos, hipoplasia suprarrenal 1, hipoplasia de timo 1, hipoplasia de bazo 1, hipoplasia de maxilar superior, atresia y fistula traqueoesofágica 1, pie equino 1, sindactilia y polidactilia 1. De estos casos cinco casos se asociaron a trisomía 13 y uno a trisomía 18. En siete casos además presentaron otras malformaciones del SNC espina bifida en un caso, meningocele cervical 1, lumbar 1, heterotopia nodular 1, estenosis del acueducto 1, dos casos presentaron síndrome de bandas amnióticas y se acompañaron de encefalocele en un caso frontal izquierdo y en el otro frontotemporal izquierdo. (Tabla 2)

De los *defectos de comisuración* en ocho casos se presentaron otras malformaciones asociadas displasia renal dos, labio y paladar hendido tres cardiopatía congénita cinco, hipoplasia pulmonar 1, quistes renales 1, microftalmia 1, artrogriposis 1, pie equino tres, polihidramnios dos,divertículo de Meckel dos, un caso con trisomía 18, VACTER-H y Prune Belly 1.Otras alteraciones en el SNC asociadas fueron: agenesia de vermis 1 y en tres casos presentaron tanto septum cavum como agenesia de cuerpo calloso.

En los de los casos de trastornos de la migración neuronal cuatro se asociaron a malformaciones extracraneanas, uno a síndrome de Apert, cardiopatía congénita dos, atresia esofágica con paladar alto y coana izquierda impermeable uno, criptorquidia uno.

Otras malformaciones del SNC asociadas se presentaron en cuatro casos fueron: agenesia de septum pellucidum dos casos, septum cavum 1 con hipoplasia del cuerpo calloso 1, estenosis del acueducto 1 y hipoplasia de vermis 1. (Tabla 2).

En los casos informados como *hipoplasia del cerebelo* no se presentaron malformaciones extracraneanas, sin embargo uno de los cuatro casos presento estenosis del acueducto con hipoplasia del cuerpo calloso y agenesia de septum pellucidum. (Tabla 2).

De los casos de *malformación de Dandy-Walker* un caso presento malformaciones extracraneanas que consistio en disostosis espondilotoracica. En cinco casos se presentaron malformaciones del SNC agenesia del cuerpo calloso en 5 casos, agenesia de septum pellucidum 3, hipoplasia de hemisferio cerebeloso izquierdo y cerebral izquierdo en un caso. (Tabla 2)

Asociadas a *malformación de Chiari* otras malformaciones extracraneanas se presentaron en cinco enfermos: fusión de vértebras dos casos, cardiopatía congénita dos casos, hipoplasia pulmonar 1, criptorquidia bilateral 1, pie equino varo 1 y teratoma retrotraqueal 1. Se presentaron en nueve enfermos otras malformaciones del SNC: mielomeningoceles de los cuales cuatro se localizaron a nivel lumbar, uno lumbo-sacro, uno toraco-lumbar, un occipital y dos no especificados, espina bífida un caso, agenesia del cuerpo calloso y septum pellucidum en un caso y heterotopia neuronal para ventricular en un caso. (Tabla 2)

Los casos de *impresión basilar* no se asociaron a otras malformaciones extracraneanas ni a otras malformaciones en el SNC. (Tabla 2)

De los casos con *estenosis del acueducto* 13 presentaron otras malformaciones extracraneanas: hipoplasia pulmonar en tres casos, alteraciones cardiacas tres, fístula traqueo esofágica dos, divertículo de Meckel dos, hernia de Bochdaleck dos, atresia del conducto anal dos, estenosis esofágica 1, estenosis de la unión uretero pélvica 1, hipoplasia de pabellones auriculares 1, focomelia y polidactilia 1, criptorquidia 1, pie equino 1, hipoplasia suprarrenal 1, oligohidroamnios1, polihidroamnios1, síndrome de Jarcho Levin 1, un caso trisomía 13 y un caso trisomía 18. Además en 8 casos se presentaron otras malformaciones del SNC: mielomeningocele de sitio no especificado un caso, agenesia de cuerpo calloso 1, agenesia de vermis 1, micropoligiria 1, agenesia de septum tres casos y raquisquisis en un caso.(Tabla 2)

Los casos de *siringobulbia* y *siringomielia* no se asociaron a otras malformaciones extracraneanas ni a otras malformaciones del SNC. (Tabla 2)

TABLA 2. ASOCIACIONES

TIPO MALFORMACIÓN	DE Número de casos con malformaciones extracraneanas	con Número de casos con otras malformaciones del SNC
Defectos de cierre del tubo neural (126 casos)		
Anencefalia	71	4
Mielomeningocele	4	3
Encefalocele	7	2
Acrania	2	-
Iniencefalia	1	1
Disrrafia espinal	1	-
TOTAL	86	10
Trastornos de separación (18 casos)		
Holoporosencefalia	18	7
TOTAL	18	7
Trastornos de comisuración (48 casos)		
Agnesia de cuerpo calloso	8	4
Septum cavum		
TOTAL	8	4
Trastornos de migración (24 casos)		
	4	5
TOTAL	4	5
Malformaciones cerebelosas (11 casos)		
Hipoplasia de vermis	-	1
M. Dandy-Walker	1	6
TOTAL	1	7
Malformación de Arnold-Chiari (11 casos)		
	5	9
Impresión Basilar (2 casos)		
	-	-
TOTAL	0	0
Estenosis del Acueducto (29 casos)		
	13	8
TOTAL	13	8
Siringobulbia y Siringomielia (3 casos)		
	-	-
TOTAL	0	0
TOTAL 272 CASOS	135 (50%)	50 (18%)

De los 272 casos, en 89 (33%) enfermos se presentaron manifestaciones clínicas. La mayoría se manifestó como hidrocefalia (66 casos), seguida de epilepsia (10) y algunos otros síndromes (Tabla3).

De los 272 casos solo 48 recibieron tratamiento, en 36 casos se realizó DVP, plastia del mielomeningocele 13 casos, laminectomia en cuatro casos, tres con tratamiento medicamentoso, uno con callosotomia y uno con drenaje de la cavidad siringomiélica. (Tabla 3).

En los casos con *defectos de cierre del tubo neural* no se refieren manifestaciones clínicas los casos de anencefalia, acrania, iniencefalia y disrrafia espinal ya que fallecieron a las pocas horas de nacidos o bien eran óbitos. (Tabla 3)

En los casos de mielomeningocele en 26 enfermos se refiere hidrocefalia, alteraciones en los movimientos de las extremidades y control de esfínteres en un caso, dos enfermos con crisis convulsivas y en el resto no están referidos datos clínicos.

A 13 enfermos se les practicó derivación ventrículo-peritoneal (DVP), a 10 se les efectuó plastia del mielomeningocele y ventriculostomía en uno, cinco casos presentaron ventriculitis, cuatro leptomeningitis piógena y dos oclusión del acueducto de Silvio. En dos se presentó peritonitis, cinco casos presentaron neumonía, dos casos de candidiasis sistémica, enfermedad de membrana hialina 1, daño alveolar difuso 1 y necrosis cortical renal 1. (Tabla 3)

En los casos de encefalocele no se refieren manifestaciones clínicas, dos de estos casos recibieron tratamiento, en un caso se colocó DVP y en otro se reseco el encefalocele que ocasionó la muerte del producto. (Tabla 3)

En los *trastornos de la separación* en los que se encuentra la holoprosencefalia sobrevivieron pocas horas y no se refieren manifestaciones clínicas. (Tabla 3)

En los *trastornos de la comisuración* la mayor parte fueron hallazgos de autopsia, dos casos presentaron hidrocefalia y dos casos presentaron historia de epilepsia. (Tabla 3)

La causa de la muerte fue por neoplasia no relacionada en 13 casos, neumonía en siete, tromboembolia pulmonar en tres, cardiopatía isquémica en tres y otras causas fueron cirrosis 1, pancreatitis 1, tuberculosis pulmonar 2, úlcera gástrica perforada 1, angiodisplasia de la curvatura mayor gástrica 1, glomerulopatía 1, síndrome de Pickwick 1.

De los *defectos de la migración neuronal* ocho se manifestaron con epilepsia, seis presentaron retraso mental, dos parálisis cerebral y uno esquizofrenia. De los enfermos con epilepsia dos fueron tratados con medicamentos no especificados, uno con fenobarbital, un caso fue tratado quirúrgicamente con callosotomía y en uno se realizó DVP. Entre las causas de fallecimiento se encontraron neumonía un caso, dos casos de tumor germinal testicular (tumor germinal mixto y coriocarcinoma), un caso de tumor de saco vitelino en ovario, un caso de adenocarcinoma de mama. (tabla 3)

En tres de los cuatro casos con *hipoplasia cerebelosa* no se presentaron manifestaciones clínicas y las causas de fallecimiento fueron riñones terminales con daño túbulo-intersticial en un caso, adenocarcinoma del ámpula de Vater 1, disgerminoma suprasillar 1. En el caso que presentó manifestaciones clínicas también se encontró hidrocefalia, por lo que se efectuó DVP.

De los casos con *malformación de Dandy-Walker* cuatro casos presentaron hidrocefalia, en dos casos se realizó DVP y en el caso de mielomeningocele se efectuó plastia del defecto. (Tabla 3) Además se presentó neumonía en cuatro casos y enfermedad de membrana hialina en un caso.

De los casos con *malformación de Arnold-Chiari* en ocho casos se presentó hidrocefalia, en cinco casos se dio tratamiento con DVP, en dos casos se hizo plastia del meningocele, en un caso se reseco el arco posterior del atlas y en un caso se practicó laminectomía de C2. (Tabla 3) En un enfermo se presentó leptomeningitis piógena, en otro leptomeningitis tuberculosa, dos casos presentaron neumonía y un caso tromboembolia pulmonar.

De los casos de *impresión basilar* un caso se presentó en un hombre de 61 años con compresión del bulbo y médula espinal cervical ventrodorsal, se manifestó clínicamente

con parestesias y pérdida de la fuerza en extremidades, se hizo laminectomía cervical posteriormente presentó bradicardia e hipotensión, además se encontró valvulopatía reumática crónica. El segundo caso un hombre de 19 años con platibasia y compresión de la superficie ventral del puente y bulbo, se manifestó clínicamente con parestesia en las cuatro extremidades, se hizo laminectomía cervical y fijación, además se encontró hipoplasia de la arteria vertebral derecha falleció con datos de insuficiencia ventilatoria un año después de la cirugía. (Tabla 3)

En 26 enfermos con *estenosis del acueducto* se presentó hidrocefalia, trece enfermos fueron tratados con DVP, cuatro presentaron ependimitis crónica, seis casos presentaron neumonía y un caso broncoaspiración. (Tabla 3)

El caso de *siringomielia* presentó hipotrofia tenar e hipotenar, fasciculaciones, disminución de la fuerza y sensibilidad en extremidades. Se realizó drenaje de la cavidad al espacio subdural.

De los dos casos de *siringobulbia*, no se refieren datos neurológicos sin embargo una presentó cardiopatía reumática y la otra presentó artritis reumatoide de 30 años de evolución que enmascararon el cuadro, la última falleció por sangrado de tubo digestivo alto por úlcera péptica. (Tabla 3)

TABLA 3. DATOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO

TIPO MALFORMACIÓN	DE Número de casos con manifestaciones neurológicas	con Número de casos que recibieron tratamiento
Defectos de cierre del tubo neural (126 casos)		
Anencefalia	-	
Mielomeningocele	Hidrocefalia 26	DVP 13, plastía 10
Encefalocele	-	DVP 2, resección quirúrgica 1
Acrania	-	
Iniencefalia	-	
Disrrafia espinal	-	
Trastornos de separación (18 casos)		
Holoprosencefalia	-	
Trastornos de comisuración (48 casos)		
Agenesia de cuerpo calloso y Septum cavum	Epilepsia 2	
	Hidrocefalia 2	
Trastornos de migración (24 casos)	Epilepsia 8, retraso mental 6, parálisis cerebral 2, esquizofrenia 1	2 medicamento no especificado, 1 fenobarbital, 1 callosotomía y 1 DVP
Malformaciones cerebelosas (8 casos)		
Hipoplasia de vermis	Síndrome cerebeloso 1	
M. Dandy-Walker	Hidrocefalia 4	DVP 2, plastía 1
Malformación de Arnold-Chiari (11 casos)	Hidrocefalia 8	DVP 5, plastía 2, resección del arco posterior del atlas 1, laminectomía 1
Impresión Basilar (2 casos)	Parestesias y paresia 2	Laminectomía cervical 2, fijación 1
Estenosis del Acueducto (29 casos)	Hidrocefalia 26	DVP 13
Siringobulbia y Siringomielia (3 casos)	- Síndrome siringomiélico 1	Drenaje de la cavidad al espacio subdural 1
TOTAL	89	48

DISCUSIÓN:

Los defectos de cierre de tubo neural se asociaron en mayor número a malformaciones múltiples y la mayoría de los casos se presentaron en niños pretérmino (31%) o de término (13%), que fallecieron por esta causa.

En esta serie se encontraron asociadas a anencefalia, con mayor frecuencia, la hipoplasia de la corteza suprarrenal, hiperplasia del timo e hipoplasia pulmonar como han informado otros autores (9, 10, 11). La anencefalia también resultó ser la malformación congénita del SNC más frecuente en esta serie, con mayor número de casos en mujeres que en hombres (12). (Tablas 1 y 2)

En esta serie la localización más frecuente de encefalocele fue en la región occipital y en un caso se asoció a síndrome de Meckel (13).

De los casos de holoprocencefalia cinco se asociaron a trisomía 13 y uno a trisomía 18, como se ha informado en otros estudios (34) y a otras alteraciones faciales: arrinencefalia siete casos, alteraciones cardíacas seis casos, agenesia de globos oculares en cuatro casos, agenesia de nariz cuatro, hipotelorismo cinco, hipoplasia nasal tres, microftalmia tres, hipertelorismo dos, labio y paladar hendido cinco, micrognatia tres, hipoplasia de maxilar superior y otras alteraciones como, hipoplasia suprarrenal 1, hipoplasia de timo 1 que también han sido referidas (18,19,20), pero se encontraron otras que la autora no encontró referidas (Tabla 2)

Los trastornos de comisuración fueron en la mayoría de los casos hallazgos de autopsia y no se manifestaron clínicamente; al igual que los trastornos de la migración neuronal la mayor parte de los casos se presentó en mayores de un año de edad (20%).

Los enfermos con trastornos de la migración neuronal, aunque tuvieron una sobrevida mayor que con otras malformaciones, tuvieron una mala calidad de vida ya que presentaron clínicamente en su mayoría retraso mental, parálisis cerebral o crisis convulsivas. Dos de los casos con polimicrogiria se presentaron en forma concomitante con defectos porencefálicos, como se ha referido (34) y los casos de micrencefalia se presentaron en forma aislada (31)

La malformación de Dandy-Walker se asoció en la mitad de los casos a hidrocefalia (34), esto es, no todos la presentaron como generalmente se refiere; y se asoció a diversas malformaciones del SNC (Tabla 3).

En 21 casos de los 26 con estenosis del acueducto los productos fueron de término o pretérmino, al igual que los que cursaron con holoprocencefalia. Igual que los casos con anencefalia, acrania, iniencefalia y disrafia espinal fueron quienes fallecieron a temprana edad.

La mitad de los casos estudiados presentaron alguna malformación extracraneana, que contribuyó a la muerte temprana de los enfermos.

En los enfermos que sobrevivieron con malformaciones del SNC, hubo manifestaciones clínicas en el 70%.

CONCLUSIONES:

Se presentaron malformaciones del sistema nervioso central en 272 casos de 10,997 autopsias efectuadas durante 15 años. Esta cifra corresponde al 2.5%.

Se presentaron en 149 (55%) mujeres y 123 (45%) hombres.

De los 272 casos 117 (43%) se presentaron en niños pretérmino, 55 (20%) en niños de término y 100 (37%) en de un año o mas.

En esta serie los defectos de cierre del tubo neural se presentaron con mayor frecuencia (46%), seguidos en forma decreciente por los trastornos de formación de comisuras (15%), estenosis del acueducto de Silvio (11%), trastornos de la migración neuronal (9%), malformaciones cerebelosas (4%), malformación de Chiari (4%),iringobulbia y siringomielia (1%), impresión basilar (1%).

En los 272 enfermos se encontraron además malformaciones extracraneanas en 135 (50%) y dos o más en el sistema nervioso central en 50 casos (18%). (Tabla 2).

REFERENCIAS:

1. Myrianthopoulos NC. Our load of central nervous system malformations. *Birth Defects* 1979; 15: 1-18.
2. Kalter H. Five-decade international trends in the relation of perinatal mortality and congenital malformations: stillbirth and neonatal death compared. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 173-9.
3. Yang QH, Khoury MJ, Mannino D. Trends and patterns of mortality associated with birth defects and genetic diseases in the United States, 1979-1992: an analysis of multiple-cause mortality data. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 493-505.
4. Ton CCT, Hiroven H, Miwa H et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox- containing gene from the aniridia region. *Cell* 1991; 67:1059-74.
5. Des Portes V, Pinard JM, Billuart P et al. A novel SNC gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998; 92: 51-61.
6. Dieker H, Edwards RH, ZuRhein G et al. The lissencephaly syndrome. *Birth Defects Original Articles Series* 1969; 5:53-64.
7. Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995; 9: 165-72.
8. Sarnat HB et al. Etiological classification of CNS malformations: integration of molecular genetic and morphological criteria. *Epileptic disord* 2003; 5: 9-26.
9. Tsukahara M, Sugio Y, Kajii T et al. Pachygyria, joint contractures, and facial abnormalities; a new lethal syndrome. *J Med Genet* 1990; 27: 532.
10. Angevine DM. Pathologic anatomy of hypophysis and adrenals in anencephaly. *Arch Pathol* 1938; 26: 507-18.
11. Nakado KK. Anencephaly: a review. *Dev Med Child Neurol* 1973; 15: 383-400.
12. Nevin NC, Johnston WP, Merret JD. Influence of social class on the risk of recurrence of anencephalus and spina bifida. *Dev Med Child Neuro* 1981; 23: 155-9.
13. Ahdab-Barmada M, Claassen D. A distinctive triad of malformations of the central nervous system in the Meckel-Gruber syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49: 610-20.
14. Paetau A, Salonen R, Haltia M. Brain pathology in the Meckel syndrome: a study of 59 cases. *Clin Neuropathol* 1985; 4: 56-62.
15. Jellinger K, Gross H, Kaltenböck E, Grisold W. Holoprosencephaly and agenesis of the corpus callosum; frequency of associated malformations. *Acta Neuropathol (Berl)* 1981; 55: 1-10.
16. Vogel H, Gessaga EC, Horoupian DS, Urich H. Aqueductal atresia as a feature of arrhinencephalic syndromes. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 1991-5.
17. Fleming GWTH, Norman RM. Arhinencephaly with incomplete separation of the cerebral hemispheres. *J Ment Sci* 1942; 88: 341-3.
18. Leech RW, Bowlby LS, Brumback RA, Schaefer GB Jr. Agnathia, holoprosencephaly and situs inversus. Report of a case. *Am J Med Genet* 1988; 29: 438-90.
19. Pauli RM, Graham JM, Barr M. Agnathia, situs inversus, and associated malformations. *Teratology* 1981; 23: 85-93.
20. Roubieck M, Spranger J, Wende S. Frontonasal dysplasia as an expression of holoprosencephaly. *Eur J Pediatr* 1981; 137: 229-31.
21. Nelson MM, Thompson AJ. The acrocallosal syndrome. *Am J Med Genet* 1982; 12: 195-9.
22. List CF, Holt JE, Everett M. Lipoma of the corpus callosum: a clinicopathological study. *Am J Radiol* 1946; 55: 125-34.

23. Pinar H, Tatevoyants N, Singer D.B. Central nervous system malformations in a perinatal/neonatal autopsy series. *Pediatric and Developmental Pathology* 1998; 1: 42-49.
24. Menkes JH, Philippart M, Clark DE. Hereditary partial agenesis of the corpus callosum. *Arch Neurol* 1964; 11: 198-208.
25. Reiner W, Gabreels FJM, Mol L, Korten J. Agenesis of the corpus callosum, chorioretinopathy and infantile spasms (Aicardi syndrome). *Psychiat Neurol Neurochirurg* 1973; 76: 39-45.
26. Crome L. Pachygyria. *J Pathol Bacteriol* 1956; 71: 335-52.
27. Fukumaya Y, Osawa M, Suzuki H. Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukumaya type-clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* 1981; 3: 1-29.
28. Pagon RA, Chandler JW, Collie WR et al. Hydrocephalus, agyria, retinal dysplasia, encephalocele (HARD+E) syndrome: an autosomal recessive condition. *Birth defects* 1995; 14:233-41.
29. Warburg M. Hydrocephaly, congenital retinal nonattachment and congenital falciform fold. *Am J Ophthalmol* 1978;85:88-94.
30. Ho KL, Chang CH, Yang SS, Chanson JL. Neuropathologic findings in thanatophoric dysplasia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 63: 218-28.
31. Ross JJ, Frias JL, Vinken PJ, Bruyn GW. Microcephaly. In: *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: North-Holland, 1977:507-24.
32. Bailey A, Luthert P, Bolton P et al. Autism and megalencephaly. *Lancet* 1993; 341: 1225-6.
33. Gilbert JN, Jones KC, Rorke LB et al. Central nervous system anomalies associated with meningomyelocele, hydrocephalus and the Arnold-Chiari malformations. *Neurosurgery* 1986; 18: 559-63.
34. David I Graham, Peter L Lantos eds. *Greenfields Neuropathology*, seventh edition, vol 1: 356-461.
35. Haruo Okazaki. *Fundamentals of Neuropathology. Morphologic Basis of Neurologic Disorders*, Second edition 1989; 265-294.