



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “EDUARDO LICEAGA”

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA
ROMBENCEFALOSINAPSIS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“EDUARDO LICEAGA”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:
DRA. JANEET GARDUÑO BECERRA

TUTOR
DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

Introducción.....	2
Definición	2
Antecedentes.....	2
Epidemiología.....	2
Embriología	2
Desarrollo del cerebro medio y posterior	2
Patogénesis.....	5
Clasificación de las anomalías congénitas de la fosa posterior.....	5
Malformaciones del cerebro posterior.....	6
Diagnóstico.....	6
Resonancia Magnética (RM).....	7
Diagnóstico fetal.....	7
Pronóstico.....	8
Tratamiento.....	9
Objetivos.....	10
Justificación.....	10
Material y métodos.....	10
Resultados.....	11
Discusión.....	17
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	19
Anexo Fotográfico.....	21

Introducción

Definición

La rombencefalosinapsis (RS) es una rara y esporádica malformación cerebelosa en la que la aplasia total o parcial, aplasia o hipoplasia parcial del vermis coexiste con varios grados de fusión de los hemisferios cerebelosos, pedúnculos cerebelosos y núcleos dentados, dando un aspecto característico del cuarto ventrículo en forma de ojo de cerradura.

Antecedentes

Fue descrito por primera vez por Obersteiner en 1916 a partir de una autopsia de un hombre de 28 años de edad, que fue empleado como ayudante de oficina y que se suicidó. El término RS fue introducido por Gross y Hoff en 1959.

Epidemiología

Su frecuencia se ha estimado en 0.13% por Sener a partir de una serie de 3.000 imágenes consecutivas de resonancia magnética cerebral pediátrica (MR). Un número relativamente reducido de casos pediátricos y adultos (100 casos) han sido previamente reportados en la literatura.

Embriología

Desarrollo del cerebro medio y posterior

El desarrollo del cerebro medio y posterior ocurre durante el proceso de inducción ventral en las 5^a- 10^a semanas de gestación. Se forman tres vesículas cefálicas primarias: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el romboencéfalo, después del cierre del tubo neural. Las flexiones cefálica, cervical y pontina doblan el eje del sistema nervioso central embriológico en la región de estas vesículas. La vesícula media, el mesencéfalo y la vesícula caudal el romboencéfalo formarán estructuras del cerebro medio. El romboencéfalo también dará lugar a estructuras del cerebro posterior.

A medida que se desarrolla la flexión pontina, se produce una mayor división del rombencéfalo en una vesícula superior e inferior que corresponderán al metencéfalo y el mielencéfalo. Estas estructuras se desarrollarán aún más en la protuberancia y la médula oblonga, respectivamente. La hendidura continua por la flexión pontina da como resultado el ensanchamiento y el adelgazamiento de la placa del techo y la separación de las paredes laterales del cerebro posterior, dando al romboencéfalo su forma romboidal característica. La placa expuesta representa el piso del cuarto ventrículo..

Aproximadamente a la décima semana de gestación, el tejido que se desarrolla en el plexo coroideo indenta la placa de techo adelgazada, que corresponde al techo del cuarto ventrículo. Esta hendidura representa la *plica coroidalis* y divide la placa del techo en una porción superior (el área membranosa anterior) y una porción inferior (el área membranosa posterior). El área membranosa anterior se unirá al plexo coroideo en desarrollo mientras que el área membranosa posterior se llena de líquido cefalorraquídeo y se expande caudalmente, lo que da lugar a una estructura conocida como bolsa de Blake. La bolsa de Blake eventualmente se permeabilizará y el líquido cefalorraquídeo se acumulará en el espacio inferior al cerebelo, que da como resultado la cisterna magna, que se comunica libremente con el cuarto ventrículo y el espacio subaracnoideo espinal. La bolsa de Blake entonces involucionará regresará y formará el agujero de Magendie en la línea media. Los ángulos laterales de la fosa romboidal recién formada darán lugar a los agujeros de Luschka en una etapa posterior.

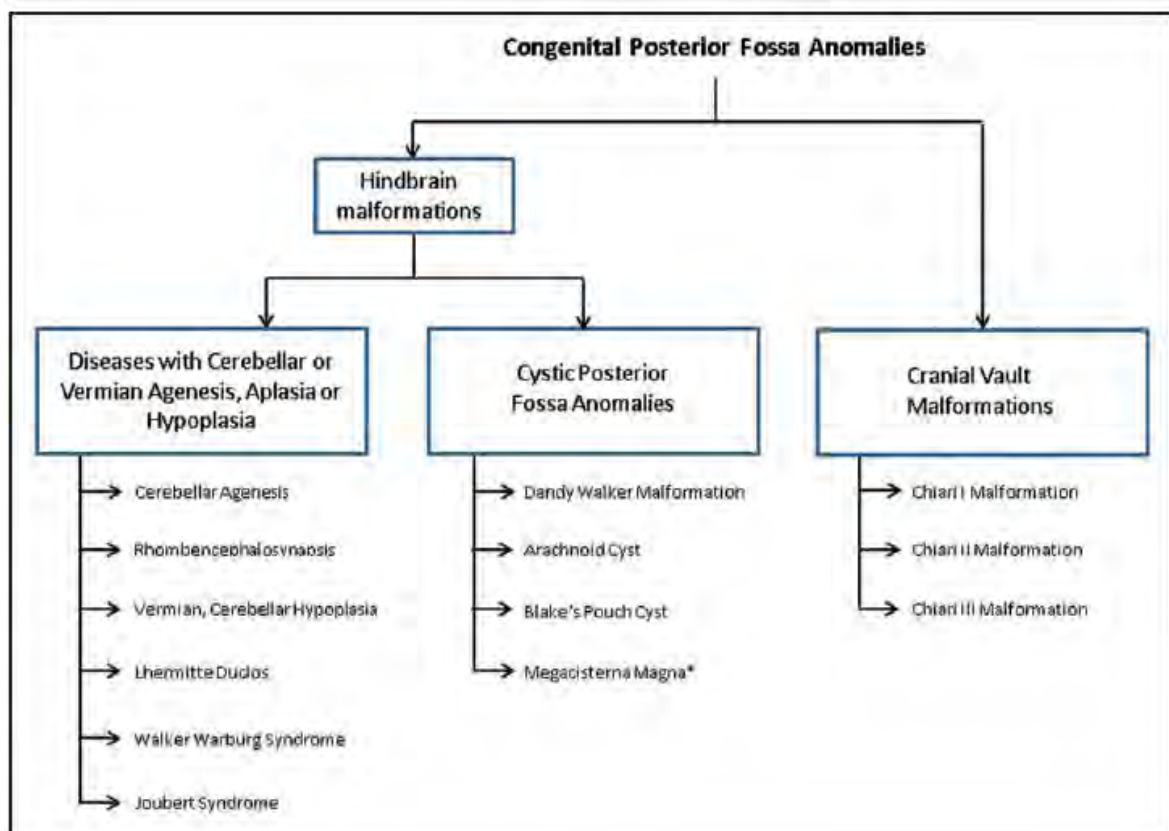
La formación del cerebelo se deriva principalmente de estructuras derivadas del rombencéfalo, con el mesencéfalo que juega un papel en el desarrollo del vermis. Durante la cuarta a la sexta semana de gestación, se forman dos áreas de engrosamiento focal a lo largo de los bordes laterales de la placa del techo, también conocidos como labios rómbicos. Estos se diferencian en los hemisferios cerebelosos a medida que se agrandan y se aproximan en la línea media, superponiendo el aspecto posterior del metencéfalo y el mesencéfalo. El desarrollo del vermis tiene lugar en la novena semana a medida que se forman los

hemisferios cerebelosos. La fusión entre los hemisferios cerebelosos en desarrollo ocurre desde la dirección craneal a la caudal, para formar el vermis cerebeloso. Concomitantemente, al final de la cuarta semana se desarrollan grupos de tejido neuronal divididos por surcos a lo largo de la placa basal del rombencéfalo, que posteriormente dan origen a los núcleos de los nervios craneales IV a XII, excluyendo el VIII nervio craneal. Estos focos de tejido neuronal representan los rombómeros.

Patogénesis

Clasificación de las anomalías congénitas de la fosa posterior

La clasificación de las malformaciones de la fosa posterior ha sido un tema polémico. Los recientes avances en genética molecular han permitido una nueva clasificación propuesta por Barkovich basada en neuroimagen, biología del desarrollo y genética molecular.



Malformaciones del cerebro posterior

El desarrollo del cerebelo comienza en la cuarta semana y da lugar al vermis y los hemisferios cerebelosos. Los hemisferios cerebelosos se desarrollan en la 5ª semana y continúan diferenciándose hasta el segundo año de vida. Se cree que la mayoría de las anomalías del cerebelo son el resultado de anormalidades de la proliferación e incluyen hipoplasias y displasias cerebelosas y pontinas.

Cuadro clínico

Los síntomas de los niños gravemente afectados incluyen retraso mental, espasticidad y epilepsia. Los niños con RS aislada pueden tener una función cognitiva y lingüística normal, al menos en la edad preescolar. Se ha informado en adultos sin discapacidad intelectual.

Las anomalías adicionales reportadas en asociación con RS son variables. La hidrocefalia o ventriculomegalia, la disgenesia del cuerpo calloso y la ausencia del septum pellucidum son las anomalías más comúnmente asociadas. En ocasiones se pueden observar fusión del tálamo, tectum y fórnix; hipoplasia de los lóbulos temporales, núcleos olivares, comisura anterior y quiasma óptico; agenesia del lóbulo posterior de la hipófisis. Las anomalías extracraneanas son muy raras y pueden afectar a los sistemas musculoesquelético, urinario, cardiovascular y respiratorio.

Los síndromes más comúnmente asociados son Gómez-López-Hernández (RS con alopecia parietal / temporal, anestesia trigeminal, turricefalia y dismorfismo) y VACTERL.

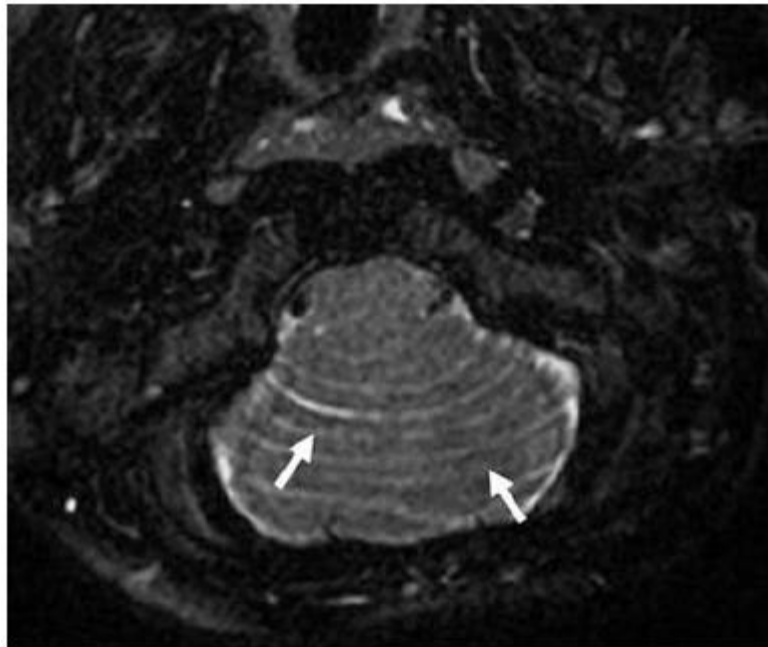
La presentación clínica y el pronóstico son extremadamente variables y generalmente depende de las anomalías supratentoriales asociadas.

Diagnóstico

La rombencefalosinapsis puede ser aislada, y diagnosticada accidentalmente en la edad adulta.

Resonancia Magnética (RM)

Muestra la agenesia vermiana y la fusión o aposición de los núcleos dentados y pedúnculos cerebelosos superiores detrás del cuarto ventrículo con forma característica de diamante (lágrima u ojo de cerradura) del cuarto ventrículo. Las otras características distintivas son una continuidad plana e ininterrumpida de la base de los hemisferios cerebelosos y folias transversalmente orientadas en el cerebelo inferior. Las imágenes coronales posteriores muestran la continuidad de los folias cerebelosas a través de la línea media.



La imagen axial en T2 muestra folias orientadas transversalmente (flechas) en el cerebelo inferior.

Diagnóstico fetal

Basado en las semanas de gestación, el diagnóstico prenatal de las anomalías morfológicas del vermis puede ser un reto. Después de las 21 semanas de gestación, las estructuras de la fosa posterior están bien definidas: el tentorio tiene su orientación definitiva y es fácil reconocer la forma sagital del tronco cerebral, así como el vermis y los hemisferios cerebelosos. La fisura primaria del vermis se puede identificar a las 21 semanas de gestación, las folias vermianas se hacen

claramente visibles después de 24 semanas de gestación, y las convoluciones de los hemisferios cerebelosos son típicamente detectables unas semanas más tarde. Por lo tanto, algunos autores creen que el diagnóstico de las anomalías morfológicas del vermis no debe realizarse antes de las 24 semanas de gestación.

El cerebelo se puede visualizar mediante ecografía o tomografía computada, aunque estas lesiones son cada vez mejor identificadas en RM. Los planos coronales y axiales son más útiles para realizar este diagnóstico. Los hallazgos sugerentes de RS en el ultrasonido prenatal son un cerebelo pequeño y ausencia del vermis o disminución del tamaño de este. Los hallazgos en los cortes coronales de la RM incluyen la visualización de hemisferios cerebelosos fusionados con vermis ausente o gravemente hipoplásico y una vallécula ausente.



Imágenes de resonancia magnética fetal, muestran una hendidura redondeada (una flecha) con ausencia de la fisura primaria en la vista sagital y un pequeño cerebelo (dos flechas) con folias transversas en la vista coronal

Pronóstico

En los pacientes vivos, el pronóstico clínico depende de la gravedad de los signos neurológicos, del retraso mental y de las funciones cognitivas a largo plazo que se

deterioran con mayor frecuencia, aunque la RS es compatible con las funciones cognitivas normales tanto en la infancia como en la adultez.

Es probable que la identificación prenatal de RS resulte útil para el asesoramiento prenatal, ya que esta lesión no es corregible y tiene un mal pronóstico.

Tratamiento

Es de soporte, mediante una ventriculostomía o derivación ventricular para el alivio de la hidrocefalia.

Objetivos

- Conocer la prevalencia de rombencefalosinapsis en los casos de autopsia del Hospital General de México
- Determinar las características macroscópicas e histopatológicas en los casos de rombencefalosinapsis
- Determinar los síntomas más frecuentes asociados a rombencefalosinapsis

Justificación

En México no existen informes sobre Rombencefalosinapsis; esto se debe a la baja prevalencia de esta entidad, seguido de la forma de presentación asintomática en la mayoría de los casos. El diagnóstico post mortem es la manera de confirmar el diagnóstico.

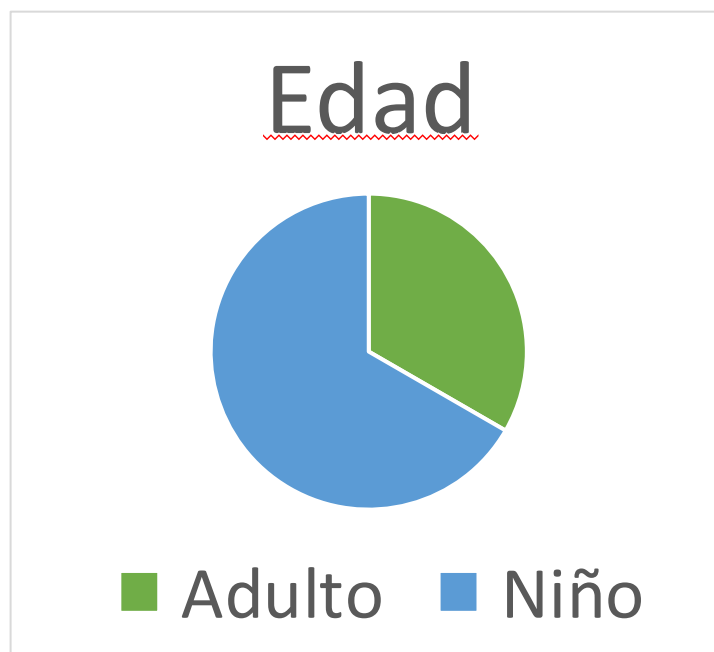
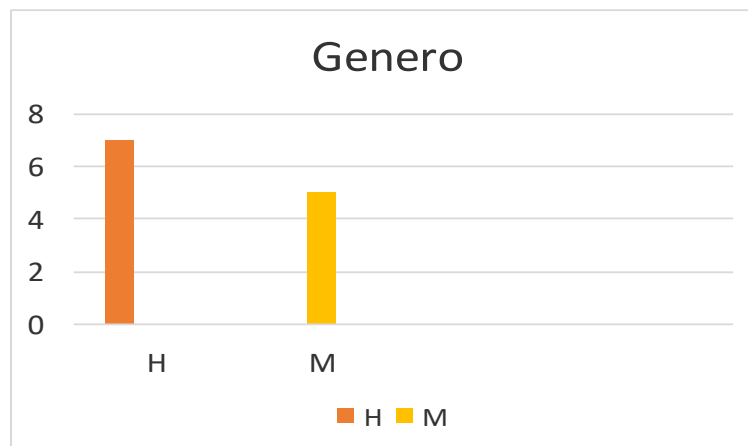
Material y métodos.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se estudiaron los casos de autopsia del Servicio de Patología Postmortem del Hospital General de México "Eduardo Liceaga" con del diagnóstico de Rombencefalosinapsis de enero del 2004 a agosto del 2017 y se obtuvieron 12 casos.

Se revisaron las fotografías macroscópicas obtenidas del archivo fotográfico del Servicio de Postmortem, posteriormente se evaluaron los cortes histológicos teñidos con hematoxilina/eosina en microscopia de luz y finalmente se revisaron los protocolos de autopsia obtenidos de la base de datos del archivo de protocolos del Servicio de Postmortem.

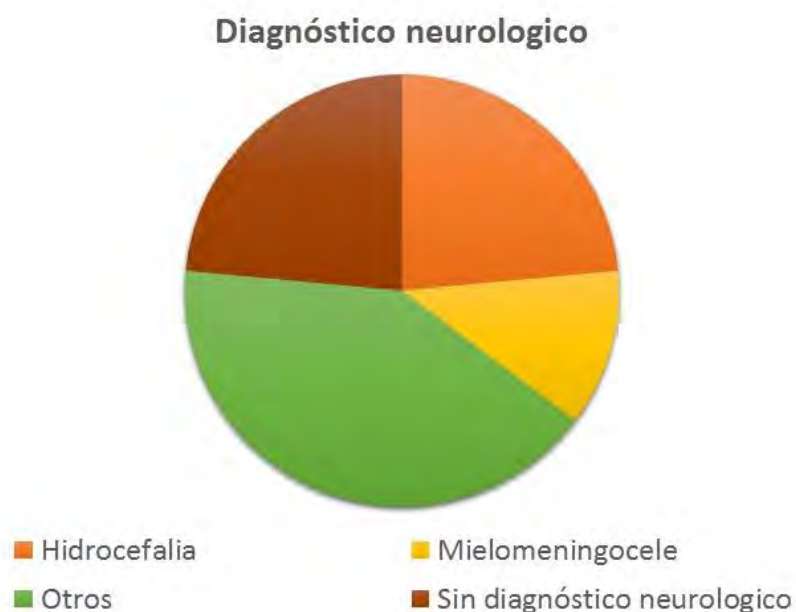
Resultados

En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” se estudiaron 12 casos de autopsia con diagnóstico de Rombencefalosinapsis, atrofia del vermis y fusión de los hemisferios cerebelosos, en el periodo comprendido de enero del 2004 a agosto del 2017. La edad de presentación oscilo de 0 días a 55 años (4 adultos y 8 niños), de estos 7 fueron hombres y 5 mujeres.



Los diagnósticos neurológicos premortem más frecuentes son hidrocefalia (4 casos), mielomeningocele (2 casos), otros diagnósticos (7 casos) y 4 casos no

tuvieron diagnósticos neurológicos. Debemos de tomar en cuenta que algunos casos presentan más de un diagnóstico neurológico.



En los adultos en los cuales se realizó el diagnóstico postmortem de Rombencefalosinansis presentaron las siguientes características clínicas asociadas con esta enfermedad.

CASO	Genero y Edad	Síntomas asociados con RS
A-14-049	Hombre de 39 años	Asintomático
A-14-207	Mujer de 55 años	Asintomático
A-15-370	Hombre de 23 años	Asintomático
A-16-151	Hombre de 31 años	Crisis convulsivas Retraso psicomotriz

Características clínicas asociadas

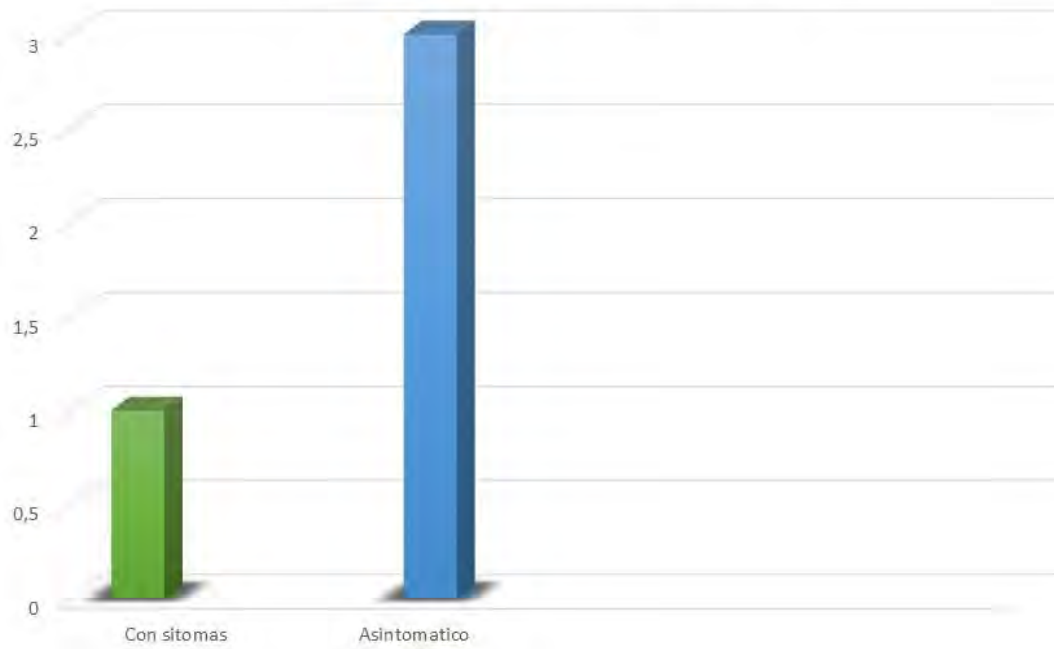


Tabla de diagnósticos

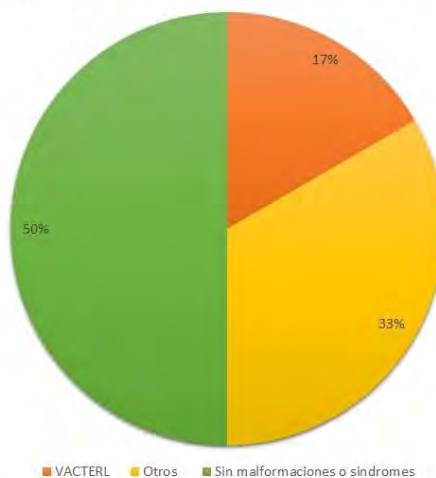
Caso	Autopsia	Diagnóstico de Neuropatología	Síndromes y malformaciones congénitas asociadas
1	A-04-49	1. Rombencefalosinapsis 2. Hidrocefalia congénita con patrón polimicrogírico cortical	
2	A-07-550	1. Estenosis del Acueducto de Silvio 2. Hidrocefalia no comunicante 3. Status pos derivación ventrículo peritoneal, 4. Rombencefalosinapsis	Asociación VACTERL

3	A-08-313	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rombencefalosinapsis 2. Ependimitis granular 3. Hidrocefalia congénita con patrón polimicrogirico cortical 4. Status postventriculostomía derecha y derivación ventricoloperitoneal a los 7 días de nacimiento 5. Historia de disfunción valvular, 6. Historia de neuroinfección (estreptococos faecalis y estafilococos epidermidis) 	Síndrome de disrupción de bandas amnióticas.
4	A-08-461	Rombencefalosinapsis	
5	A-08-482	<ol style="list-style-type: none"> 1. Holoprosencefalia alobar 2. Arrinencefalia 3. Ausencia de pares craneales I, II y VIII. 4. Fusión de hemisferios cerebelosos 5. Fusión de talamos, 6. Quiste dorsal. 	Síndrome de Patau o trisomía 13
6	A-14-049	1. Atrofia del vermis	
7	A-14-094	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemorragia de la matriz germinal bilateral 2. Rombencefalosinapsis 	
8	A-14-207	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rombencefalosinapsis 2. Cambios cerebrales seniles leve 3. Atrofia cortical leve 4. Espina bífida multioperada 	Espina bífida
9	A-15-370	<ol style="list-style-type: none"> 1. Malformación congénita del tipo de trastornos de la separación y la división 2. Malformación de Arnold Chiari tipo II 3. Romboencefalosinapsis 4. Hernia de las amígdalas 5. Hidrocefalia supratentorial 6. Polimicrogiria 7. Heterotopia neuronal 	Malformación de Arnold Chiari tipo II

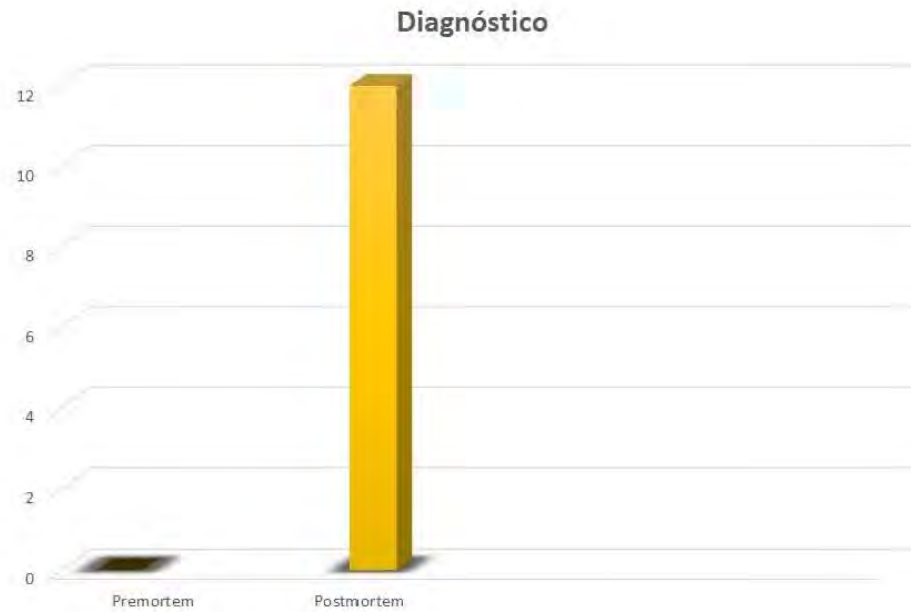
10	A-16-151	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trastornos de la separación: romboencefalosinapsis 2. Trastornos de la migración neuronal: polimicrogiria parietal izquierda 3. Trastornos de la proliferación celular: microcefalia 4. Hidrocefalia 5. Hematoma subdural subagudo parietal bilateral 	
11	A-16-290	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cráneo dolicocefalo 2. Caput succedaneo 3. Hemorragia subgaleal 4. Hemorragia cerebral periventricular escasa 5. Arrinencefalia 6. Hipoplasia cerebelosa 7. Hipoplasia del cuerpo calloso 8. Romboencefalosinapsis 	Asociación VACTERL
12	A-17-145	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mielomeningocele 2. hipoplasia del cuerpo calloso 3. hidrocefalia. 4. rombencefalosinapsis 	

De los 12 casos solo 6 están asociados a síndrome o malformaciones congénitas (2 con Asociación VACTERL, 1 con Síndrome de disrupción de bandas amnióticas 1 Síndrome de Patau o trisomía 13, 1 a Malformación de Arnold Chiari tipo II y 1 a Espina bífida.)

Síndromes y malformaciones congénitas asociadas



En ninguno de los casos se sospechó el diagnóstico de rombencefalosinapsis y por lo tanto no se realizó el diagnóstico fetal o premortem. Este diagnóstico se realizó durante la examinación macroscópica del cerebelo.



Discusión

El diagnóstico de RS como se ha reportado en la bibliografía no se sospecha fácilmente debido a su baja frecuencia (0.13%) y en algunos casos por ser asintomático. Un porcentaje de las personas afectadas por esta malformación pueden presentar síntomas, pero son inespecíficos. En los casos de autopsia del Hospital General de México "Eduardo Liceaga" se concluyó este diagnóstico debido a la examinación macroscópica del cerebelo y posteriormente mediante la evaluación de los cortes histológicos del cerebelo, los cuales solo sirven para confirmar el diagnóstico, ya que la evaluación macroscópica debe ser la principal forma de realizar el diagnóstico de esta malformación.

La ausencia del vermis, la horizontalización de las folias y la fusión de los hemisferios se puede observar mediante la examinación macroscópica y en los estudios de tomografía o resonancia magnética. El diagnóstico prenatal es aún más difícil de sospechar y nuestros casos de autopsias no se diagnosticaron.

En el Hospital General de México se analizaron 12 casos de autopsias desde enero del 2004 a agosto del 2017, de los cuales 8 fueron niños y 4 adultos, 7 hombres y 5 mujeres, el diagnóstico neurológico más frecuente fue la hidrocefalia (4 casos), los pacientes adultos son asintomáticos (3 casos), dos casos presentaron Asociación VACTERL y en todos los casos se realizó el diagnóstico porstmortem.

Conclusiones

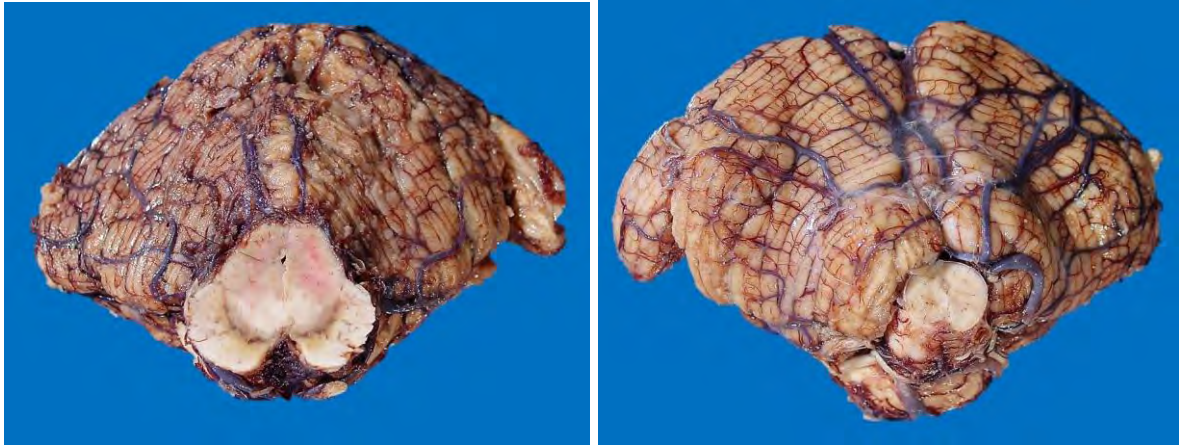
La rombencefalosinapsis es una malformación rara, de la cual no hay reportes en México, la importancia de este análisis, es conocer la prevalencia de esta malformación así como, la edad de presentación, que en nuestros casos mostro un amplio rango de edad, los síntomas, síndromes y malformaciones asociados. Esta malformación no causó la muerte de ninguno de los pacientes evaluados, debido a la asociación a otro tipo de malformaciones congénitas más graves o causas de muerte no neurológicas. El principal signo clínico asociado es la hidrocefalia, pero es muy inespecífico, y puede estar asociado a múltiples causas, por lo cual estos pacientes no recibieron el diagnóstico premortem.

Bibliografía

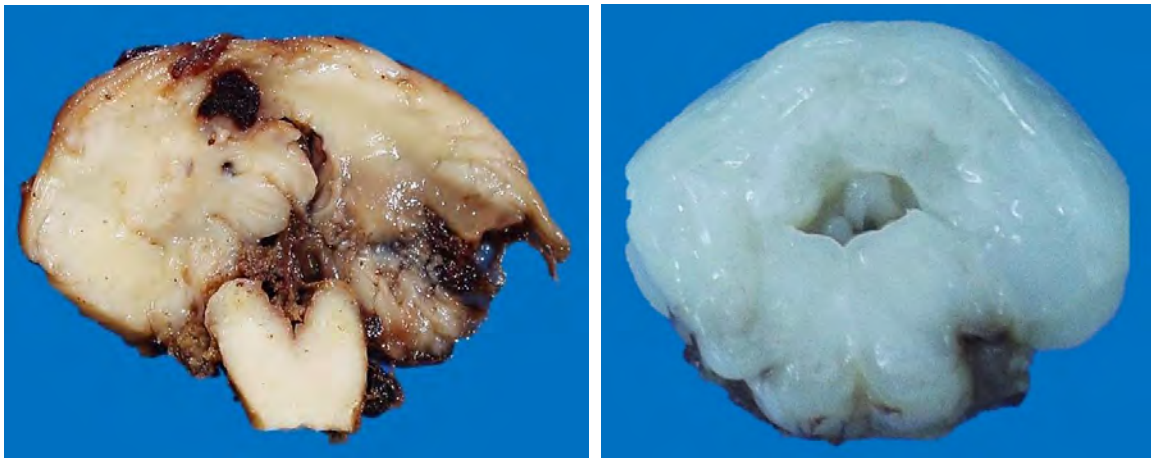
1. Cotes Claudia, Bonfante Eliana; Congenital basis of posterior fossa anomalies; *The Neuroradiology Journal*; 2015, Vol. 28(3) 238–253
2. Poretti Andrea, Boltshauser Eugen; Fetal Diagnosis of Rhombencephalosynapsis; Department of Pediatric Neurology, University Children's Hospital, Zurich, Switzerland; *Neuropediatrics* 2015;46:357–358.
3. Ahmed Abdel Khalek Abdel Razek, MD and Mauricio Castillo, MD; Magnetic Resonance Imaging of Malformations of Midbrain-Hindbrain; [J Comput Assist Tomogr.](#) 2016 Jan-Feb;40(1):14-25
4. LISA L. GUYOT, M.D., CHRIS D. KAZMIERCZAK, M.D., AND DANIEL B. MICHAEL, M.D., PH.D. Adult rhombencephalosynapsis, Case report. *J Neurosurg* 93; 2000; 323–325,
5. Monika Bekiesińska-Figatowska¹, Elżbieta Jurkiewicz², Sylwia Szkudlińska-Pawlak¹, Katarzyna Malczyk², Katarzyna Nowak. Rhombencephalosynapsis – isolated anomaly or complex malformation?. Signature: © *Pol J Radiol*, 2012; 77(3): 35-38
6. Laurent Pasquier · Pascale Marcorelles. Rhombencephalosynapsis and related anomalies: a neuropathological study of 40 fetal cases. *Acta Neuropathol* (2009) 117:185–200
7. Jalel Chemlia, Mejdi Abrouga, Kalthoum Tlilib, Abdelaziz Harbi.. Rhombencephalosynapsis diagnosed in childhood: Clinical and MRI findings. *EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY* 11 (2007) 35 – 38
9. John Weaver, B.A.,¹ Sunil Manjila, M.D., Biji Bahuleyan, M.Ch., Barbara A. Bangert, M.D.,² and Alan R. Cohen, M.D. Rhombencephalosynapsis: embryopathology and management strategies of associated neurosurgical conditions with a review of the literatura, Clinical article. *J Neurosurg Pediatrics* 11:320–326, 2013
10. F. McAULIFFE, D. CHITAYAT§, W. HALLIDAY, S. KEATING, V. SHAH, M. FINK, O. NEVO , G. RYAN, P. SHANNON and S. BLASER. Rhombencephalosynapsis: prenatal imaging and autopsy findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 542–548
11. Peter G. Barth, Rhombencephalosynapsis: new findings in a larger study. *Brain* 2012: 135; 1344–1347
12. Gouri Rao Passi MD, Shweta Bhatnagar DNB. Visual Diagnosis, Rhombencephalosynapsis. *Pediatric Neurology* 52 (2015) 651e652

13.T. Aguta,*, J. Muchartb, V. Delgadilloc y A. García-Alixa. IMÁGENES EN PEDIATRÍA Rombencefalosinapsis, una rara alteración del desarrollo del cerebelo de fácil diagnóstico. An Pediatr (Barc). 2014;81(6):e3---e4

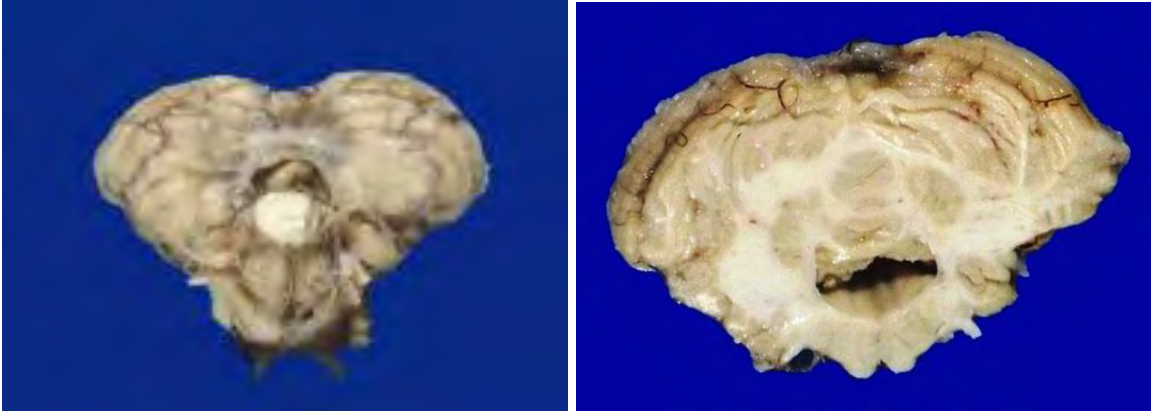
ANEXO FOTOGRAFICO



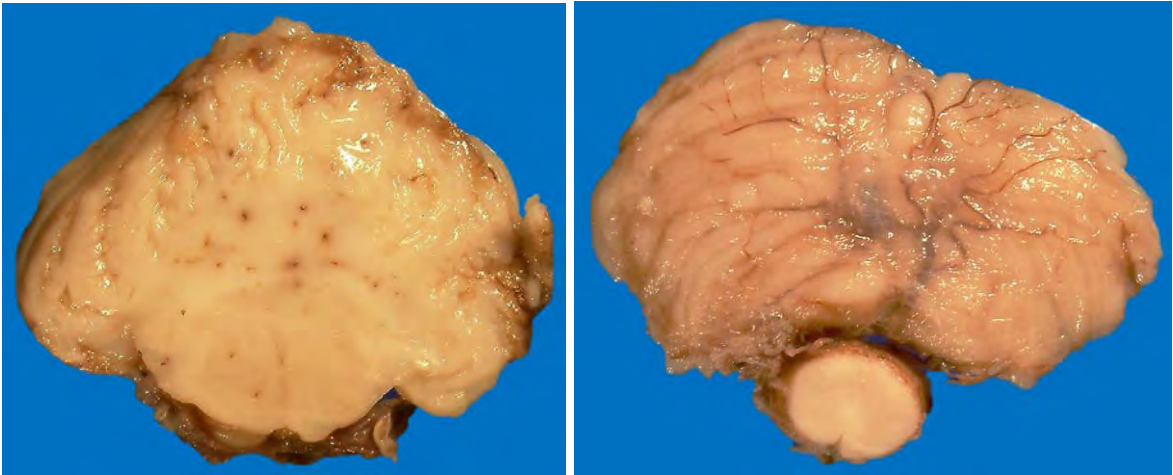
Mujer de 55 años. En la superficie externa del cerebello se observa ausencia del vermis y fusión de los hemisferios cerebelosos.



Izquierda. Recién nacido de 13 días; Derecha. Óbito de 24 semanas de gestación. En ambos cortes transversales de cerebello se aprecia la fusión de los hemisferios, así como la ausencia de vermis



Mujer de 31 años. En la foto de la izquierda se observa la superficie externa del cerebelo. La foto de la derecha corresponde a un corte transversal, donde se observa fusión de los hemisferios cerebelosos.



Niño de 40.1 semanas de gestación y 19 días de vida extrauterina. Se observan fotos del cerebelo y puente en diferente nivel de corte, el de la izquierda rostral y el de la derecha caudal, en ambos se observa, ausencia de vermis y fusión de los hemisferios cerebelosos. La foto de la derecha muestra la superficie externa en donde se observa horizontalización de las folias.