



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICAS DE LOS  
PACIENTES CON DISGENESIAS DE CUERPO CALOSO  
EVALUADOS EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE ENERO DE 2009 A  
DICIEMBRE DE 2018.**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**AUTOR:**  
DR. CARLOS GENARO GARCIA CARRANZA

**TUTOR:**  
DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
DRA. BLANCA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ – CO-TUTOR  
DR. GILBERTO GOMEZ GARZA – CO-TUTOR



CIUDAD DE MÉXICO, 2019.



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.

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICAS DE LOS  
PACIENTES CON DISGENESIAS DE CUERPO CALLOSO  
EVALUADOS EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE ENERO DE 2009 A  
DICIEMBRE DE 2018.**

DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
TUTOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitir la culminación de mi trabajo de investigación y mis metas.

A mi esposa y familia por su apoyo incondicional

A mis asesores de tesis por la guía brindada en la elaboración de este trabajo

A mis catedráticos por la gran formación profesional y a mis compañeros por su amistad y todo el apoyo brindado.

A mis pacientes ya que por ellos me he formado.

A la Agencia Mexicana de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AMEXCID) de la secretaria de relaciones exteriores de el gobierno de México, por el apoyo económico a través del programa de becas.

## INDICE

1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	2
3. Justificación	3
4. Objetivos	4
5. Marco teórico	
5.1. Antecedentes	5
5.2. Epidemiología	6
5.3. Etiología	7
5.4. Clasificación	9
5.5. Manifestaciones clínicas	10
5.6. Diagnóstico	12
5.7. Tratamiento	13
6. Metodología	
6.1. Características del estudio	14
6.2. Población elegible	14
6.3. Criterios de selección	15
6.4. Muestra	15
6.5. Consideraciones éticas	15
6.6. Análisis estadístico	16
6.7. Operacionalización de las variables	17
7. Resultados	20
8. Discusión	26
9. Conclusiones	31
10. Anexos	32
11. Bibliografía	34

## 1. INTRODUCCIÓN

El cuerpo caloso (CC) es el tracto de sustancia blanca más grande en el cerebro humano, contiene unos 200 millones de axones que conectan la neocorteza con ambos hemisferios cerebrales, tienen funciones inhibitorias como excitatorias. Las anomalías del CC son resultado de anomalías provocadas por procesos intrauterinos como exposición a teratógenos, trastornos metabólicos, aberraciones genéticas.

*Objetivo:* Este estudio tiene como objetivo describir las características clínico-radiológicas de los pacientes con disgenesia de CC evaluados en el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2018.

*Métodos:* estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo, heterodémico, muestreo no probabilístico, a través de la revisión de expedientes. Se realizó una base de datos en el sistema epi info versión 7.2 y el coeficiente de correlación de Spearman.

*Resultados y conclusiones:* Las alteraciones del cuerpo caloso son entidades de baja prevalencia, se pueden sospechar y diagnosticar desde la etapa intrauterina. La relación de sexo es de 1.3-1 en el femenino. El diagnóstico se estableció de manera tardía con rango de 1 mes a 16.1 años con una media de edad de 7.1 años. Las principales manifestaciones clínicas son la discapacidad intelectual, alteraciones del tono muscular, epilepsia y dismorfias. La resonancia magnética es el método estándar de oro para identificar las displasias de CC y las malformaciones asociadas. En esta serie la hipoplasia se presentó mas frecuente, seguido de agenesia total y agenesia parcial. Las disgenesias complejas fueron mas frecuentes y de estas, las alteraciones asociadas mas frecuentes son los quistes aracnoideos y trastornos de la migración celular. La presentación sindrómica se encontró en el 48% y los síndromes mas frecuentes fue el síndrome de Aicardi y la displasia septo óptica.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CC es la comisura mayor del cerebro, una masa arqueada de la sustancia blanca que se sitúa en el fondo del surco longitudinal, formada por fibras transversales que conectan ambos hemisferios cerebrales. Se desarrolla entre las 8 y las 20 semanas de gestación. La agenesia del CC es una malformación congénita por una alteración en el desarrollo embrionario, que puede dar origen a una ausencia parcial o total de este. Se ha relacionado con causas ambientales, genéticas, metabólicas y vasculares. Sin embargo, forma parte, con frecuencia, de una alteración compleja multisistémica.

La prevalencia estimada de alteraciones del CC 0,3 a 0,5% en población general y de un 2,3% en individuos con discapacidad, en México no hay una prevalencia estimada en la población pediátrica. La resonancia magnética nuclear (RMN) permite confirmar el diagnóstico. Las anomalías comisurales aisladas son poco frecuentes, la mayoría de los casos se asocian a anomalías viscerales y a otras malformaciones cerebrales. Forman parte de más de 50 síndromes congénitos en los humanos con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, desde leves a devastadoras. La disgenesia de CC aislada no es habitual, lo cual podría deberse a que realmente su prevalencia es rara o a que los afectados no presentan síntomas clínicos manifiestos.

Es importante conocer la historia natural de esta patología, la prevalencia, las formas de presentación clínica mas frecuentes y el curso evolutivo en los pacientes que atendemos en nuestro servicio. Del cual surge nuestra pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y por imagen de los pacientes con disgenesia de CC atendidos en el servicio de Neurología pediátrica del Instituto nacional de pediatría en el periodo comprendido entre enero de 2009 a diciembre de 2018?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

En el Instituto Nacional de Pediatría por ser un hospital de tercer nivel se atienden pacientes con patologías genéticas raras y con síntomas de difícil control, las disgenesias cerebrales y en particular nuestro motivo de estudio, forman una entidad que se caracteriza por manifestaciones muy heterogéneas, como déficit cognitivos y del neurodesarrollo graves, así como síndromes epilépticos de difícil control, las cuales representan un verdadero desafío para llevar al paciente a tener la mejor calidad de vida posibles. A pesar de conocer, según la literatura, las manifestaciones clínicas de los pacientes atendidos en nuestro servicio, no existe una caracterización general de estos pacientes, consideramos con este estudio que es importante conocer las presentaciones clínicas y su correlación imagenológica para poder con esto establecer patrones de manejo y pronóstico de los pacientes con disgenesias de cuerpo calloso atendidos en nuestro servicio. Los resultados que se obtengan de este estudio aportaran conocimiento de esta patología y trataremos de establecer una clasificación y flujograma de abordaje para estas entidades.



#### **4. OBJETIVOS**

Objetivo General:

- Describir las características clínico-radiológicas de los pacientes con disgenesia de CC evaluados en el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2018.

Objetivos específicos:

- Determinar las características clínico-demográficas y por imagen de los pacientes con disgenesia de CC.
- Describir las presentaciones sindromáticas y aisladas y realizar una correlación clínico-radiológica en los pacientes con disgenesia de CC
- Establecer cuales son las etiologías de los pacientes con disgenesia de CC.

## 5. MARCO TEÓRICO

### 5.1 Antecedentes

El cuerpo calloso (CC) es el tracto de sustancia blanca más grande en el cerebro humano, contiene unos 200 millones de axones que conectan la neocorteza con ambos hemisferios cerebrales, (2-3% de todas las fibras corticales). Esta comunicación interhemisférica es importante para la integración sensorial, información motora y visomotora, así como, funciones cognitivas superiores como el lenguaje y el razonamiento abstracto; sus fibras tienen funciones inhibitorias como excitatorias. (1)

El CC se divide en cuatro regiones anatómicas: rostrum o rostro, genu o rodilla, cuerpo y esplenio o rodete. Embriológicamente, se deriva de la lámina terminalis de en la porción del tubo neural cefálico al neuroporo rostral. (2) En los humanos, el desarrollo del CC comienza en la semana 8 de gestación. El número de fibras se determinan al nacer, pero continúan los cambios estructurales a lo largo del desarrollo postnatal, sobre todo durante la infancia y la adolescencia. Las fibras CC se originan de neuronas de las capas II, III, V y VI de la corteza cerebral, mientras que los axones pioneros se originan de la corteza del cíngulo. Estudios recientes de neuroimagen y neuro embriología muestran que a las 13 a 14 semanas de edad post-concepcional las fibras callosas comienzan a cruzar la línea media, y luego, crecen bidireccionalmente durante las semanas 18 y 19. A las 20 semanas edad post concepcional el CC muestra su forma final, aunque exuberante, el crecimiento axonal continúa hasta 2 meses después del nacimiento. (3)

El desarrollo de CC está influenciado por una serie de complejos eventos altamente regulados (proliferación celular, migración, maduración post-migratoria, y mielinización axonal). Las anomalías del cuerpo calloso son el resultado de una anomalía de estos eventos provocada por procesos intrauterinos como exposición a teratógenos, trastornos metabólicos, aberraciones genéticas. (4) Alrededor del 20% de las disgenesias de cuerpo calloso son causadas por mutaciones de genes

simples o múltiples aberraciones cromosómicas. Las causas autosómicas dominante, recesiva y ligadas a X también han sido descritas. Muchos casos son aparentemente esporádicos, por lo que es posible que una proporción significativa de los casos se causada por la mutación de novo. (5) (6)

## **5.2 Epidemiología**

Las disgenesias de CC tienen una prevalencia estimada de 0.3 a 0.7% en pacientes sometidos a estudios de neuroimagen en la población general y 2.3% de los niños con discapacidad o alteraciones en el neurodesarrollo. Se asocia a prematuridad y a una edad materna avanzada. Se encuentra cuatro veces más en neonatos prematuros si se compara con aquellos con más de 37 semanas de gestación. Existe una razón hombre-mujer de 2:1 y el consumo de alcohol en la madre durante el embarazo ha sido reconocido como un factor de riesgo. (7) Para aproximadamente 30-45 % de los individuos con agenesia del cuerpo calloso la causa es identificable aproximadamente el 10 % tiene anomalías cromosómicas mayores y el 20-35 % restante tiene síndromes genéticos reconocibles. (8)

Pueden ser clasificadas por las imágenes de resonancia magnética (IRM) en agenesia (ausencia completa o parcial) e hipoplasia (adelgazamiento pero con extensión normal) del cuerpo calloso. Las alteraciones del cuerpo calloso pueden ser aisladas u ocurrir en asociación con lesiones cerebrales adicionales y/o anomalías congénitas (displasia cortical, trastornos de la migración neuronal, y anomalías del tronco del encéfalo). Aunque las imágenes prenatales por ultrasonido pueden ayudar con el diagnóstico, los resultados clínicos en pacientes con CCA son bastante impredecible y variables, desde formas asintomáticas a trastornos leves o graves del desarrollo neurológico. (9) (10) (11)

### 5.3 Etiología

Muchos factores genéticos y ambientales pueden interferir con el desarrollo normal del cuerpo calloso. Las anomalías genéticas del CC en humanos son variables y reflejan la complejidad subyacente del desarrollo de este. Para aproximadamente el 30-45% de individuos con trastornos del CC, la causa es identificable, 10% tienen anomalías cromosómicas (por ejemplo: trisomía 13, 15, 18) y el 20–35% restante tienen síndromes genéticos reconocibles. Sin embargo, si solo consideramos individuos con agenesia completa del CC, entonces el porcentaje de pacientes con síndromes reconocibles desciende a 10-15%, y por lo tanto 75% no tienen una causa identificada. Menos comúnmente puede resultar por infecciones prenatales, vasculares o insultos tóxicos, y es cada vez más reconocido que las disgenesias aisladas, pueden ser poligénicas en muchos casos, debido a la interacción de un número "modificador" de factores genéticos y ambientales. (12)

Todas las formas de herencia genética han sido implicadas, incluyendo ligada a X, autosómico recesivo, y autosómico dominante. Las aberraciones cromosómicas han sido identificadas como una causa importante y la edad materna avanzada está particularmente asociada con una mayor prevalencia de disgenesias de cuerpo calloso CC debido a trastornos cromosómicos. Las anomalías callosas pueden ser asociadas a trisomías cromosómicas, reordenamientos cromosómicos estructurales citogenéticamente visibles y un creciente número de variantes de copias submicroscópicas de cromosomas. (1)

Vías en la formación del cuerpo calloso:

La formación del CC implica la proliferación normal de células neuronales y gliales (neurogénesis), un patrón de línea media, migración neuronal y especificación, guía de axones y desarrollo post-orientación. De allí que nadie ha unificado una vía genética subyacente para la disgenesia de CC, sino más bien múltiples complejos que interactúan para que estas ocurran. (1)

La placa comisural puede subdividirse anatómicamente en masa comisural a través del cual pasa la comisura posterior cerca del hipocampo, y el área septalis a través del cual pasa la comisura anterior. Las neuronas callosas se originan de las capas II, III, V y VI de la corteza, aunque el cruce de la línea media de las neuronas neocorticales tanto en ratones como en humanos están precedidas por el cruce de axones pioneros procedentes de la corteza del cíngulo. Alrededor de las Semanas 13 y 14 post-concepción, axones pioneros comenzar a cruzar la línea media; Las secciones anteriores comienzan a crecer por las semanas 14 y 15, mientras que el crecimiento de las secciones posteriores ocurre durante las semanas 18 y 19. (12)

El desarrollo aparentemente retrasado de las secciones callosas posteriores y más anteriores condujeron a el supuesto de que la perturbación temprana del desarrollo del cuerpo calloso resulta en agenesia completa del CC y las alteraciones del desarrollo posteriores resultan en agenesia parcial confinada a regiones posteriores de este. Sin embargo, los datos actuales indican que las conexiones son hechas primero en dos loci separados: la comisura anterior y la comisura del hipocampo. Primeros la expansión de la corteza frontal da lugar al desplazamiento posterior de la comisura del hipocampo junto con el esplenio calloso asociado, mientras que la sección anterior del CC se expande, por lo tanto, se ha sugerido que la ausencia de la parte posterior conlleva a agenesia parcial de este con mayor frecuencia, resultados de la expansión dorsoventral fallida del esplenio. A las 20 semanas posteriores a la concepción, la forma final del cuerpo calloso está completa, aunque el exuberante crecimiento axonal continúa hasta 2 meses después del nacimiento; esto es seguido por actividad molecular y axonal. Aunque el número de fibras callosas está más o menos determinado al nacer, los cambios estructurales continúan a lo largo del desarrollo postnatal y son los más marcados durante la infancia y la adolescencia. (12)

## 5.4 Clasificación

Los trastornos de la estructura del CC incluyen la agenesia completa (ausencia completa); agenesia parcial (ausencia de algunas partes del CC), en estos casos la ausencia debe ser evidente desde el nacimiento y no ser representativos de una condición degenerativa; hipoplasia del CC en la cual, está totalmente formado, con todas sus estructuras en su longitud antero posterior pero es más delgado de lo esperado para la edad y sexo del individuo. (5) (6)

Estos trastornos estructurales se asocian a menudo con otras anomalías del sistema nervioso central, como la malformación de Arnold-Chiari, desarrollo anormal del cerebelo y médula oblonga, esquizencefalia, mielomeningocele, encefalocele y alteraciones de la migración neuronal. También existen alteraciones callosas aisladas que por lo general son asintomáticas. La topografía y alcance de estas malformaciones asociadas se consideran responsables de la heterogeneidad de síntomas clínicos y pronóstico neurológico definitivo. (5) (13) (14) (15)

La tarea de identificar la condición genética subyacente para pacientes con disgenesia de CC es desalentador, con más de 200 condiciones genéticas sindrómicas asociadas. Muchas de estas condiciones tienen fenotipos muy variables y puede haber miembros de la misma familia con la misma mutación genética que tienen agenesia parcial o completa, hipoplasia o un CC aparentemente normal. Adicional, las características clínicas, neuroanatómicas y comorbilidades también pueden ser muy variables dentro y entre las familias. (1)

Actualmente la identificación del diagnóstico subyacente se logra en menos del 50% del tiempo. Los avances en la identificación de genes y diagnósticos genéticos han mejorado el rendimiento diagnóstico. Estas técnicas son particularmente útiles cuando el paciente no tiene características “típicas” de una condición sindrómica con un genotipo conocido o incluso donde la gama de presentaciones para una particular causa genética actualmente no está clara. El rendimiento diagnóstico para

pacientes con disgenesias aisladas de CC "no sindrómico" es particularmente baja en la actualidad. (12)

El abordaje completo del genoma incluyendo secuenciación del genoma y del exoma, puede representar el futuro de la investigación genética para pacientes con disgenesias de CC; hay limitaciones y desventajas de tales enfoques, incluida la identificación de variantes de significado desconocido y mutaciones genéticas "coincidentales" que predisponen al inicio en la edad adulta a condiciones potencialmente incurables. Estas pruebas todavía no son generalmente de primera línea; las pruebas dirigidas y la orientación clínica siguen siendo las principales y más apropiadas.

## **5.5 Manifestaciones clínicas**

El espectro de características clínicas que aparecen en pacientes con disgenesias de CC son extremadamente variables y están más relacionados a las malformaciones cerebrales o extracerebrales asociadas que a la propia disgenesia. (9) Muchos de los síndromes genéticos asociados con disgenesia de cuerpo calloso tienen variables neurológicas y neuroanatómicas altamente características, que pueden variar desde esencialmente "no sindrómico" con discapacidad intelectual limítrofe a profunda. También es sorprendente que muchos síndromes genéticos tienen características clínicas asociadas, como anomalías oculares particulares y anomalías congénitas de "línea media" que incluyen hipertelorismo, labio y paladar hendido, anomalías cardíacas congénitas y las anomalías urogenitales que son características en muchas condiciones sindrómicas diferentes asociadas con trastornos de la formación del cuerpo calloso. Esto puede reflejar aspectos comunes en las vías de desarrollo afectando el patrón de la línea media. (1)

En general, signos y síntomas clínicos de trastornos en la estructura del CC varían ampliamente y su severidad depende fuertemente de la presencia de otras malformaciones del encéfalo. Niños y adolescentes con alteraciones del CC aislado

(sin otras anomalías cerebrales) pueden presentar cualquiera de las características descritas a continuación, pero su funcionamiento global y el pronóstico futuro es mucho mejor. Por otro lado, la comparación entre agenesia completa y parcial del CC ha revelado datos contradictorios, con estudios múltiples que no muestran diferencias en resultados conductuales y médicos entre las dos condiciones, aunque en los casos de disgenesia completa si se ha demostrado un peor pronóstico para la vida. (16) (17)

Niños con disgenesias callosas experimentan deficiencias en la motricidad tales como hipotonía, espasticidad, coordinación motora deficiente y parálisis cerebral. (1) La epilepsia es más frecuente en estos niños y adolescentes, con la prevalencia reportada variando de 27 Al 86% según la población estudiada. Los investigadores también han informado alteraciones en la mecánica de la deglución y reflujo gastroesofágico. Además, el retraso en el desarrollo es bastante común con una prevalencia del 60 a 80%. Algunos niños pueden exhibir retrasos en el desarrollo motor, lenguaje y los hitos cognitivos y a menudo logran entrenamiento en el baño a una edad mucho más tardía que sus pares. Es difícil predecir resultados de desarrollo en estos pacientes. (18) (19) (20)

Las personas con alteraciones en CC también pueden presentar déficit sensitivos, visuales, auditivos, reacciones anormales al tacto e inadecuada tolerancia al dolor, este ultimo pudiendo poner en riesgo la vida cuando hay lesiones significativas. Frecuentemente presentan anomalías cognitivas, dificultades para integrarse, alteraciones en el razonamiento complejo, pensamiento abstracto, resolución de problemas, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, bajo rendimiento académico y trastornos del lenguaje. (21)

Además, pueden presentar falta autoconciencia y la capacidad de reconocer sus propias limitaciones déficits generales en el juicio social y la mala interpretación de señales sociales, aislamiento social, dificultades en situaciones de creatividad,



flexibilidad y toma de iniciativa características actualmente englobadas como trastornos del espectro autista. (22) (23)

Los trastornos emocionales o del comportamiento extremos son raros, sin embargo, se ha reportado condiciones de menor severidad como depresión, ansiedad o cambios rápidos de humor. Los individuos con ausencia congénita de CC parecen ser afectados de manera diferente a aquellos a los que se les practica callosotomía como tratamiento de la epilepsia, ya que estos últimos más frecuentemente exhiben un síndrome de desconexión que implica la falta completa de transferencia interhemisférica e integración sensorial y la información motora presentada de forma independiente a cada uno de los hemisferios cerebrales. Es posible que los niños con ausencia congénita del cuerpo caloso puedan beneficiarse más de la plasticidad neural temprana, que permite alternar el desarrollo de vías neuronales. (21) (23)

## **5.6 Diagnóstico**

La evaluación ecográfica, realizada en el segundo trimestre del embarazo puede ser el primer paso diagnóstico, la cual debe sospecharse con el hallazgo de signos ecográficos como ausencia de cavum del septum pellucidum, ventriculomegalia, colpocefalia, paralelización de los ventrículos laterales y engrosamiento de la fisura interhemisférica. (24)

El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante una ecografía o resonancia magnética a partir de la semana 20 de gestación. Para el asesoramiento prenatal, es muy importante identificar los casos de agenesia del CC aislada o asociada a síndromes genéticos, debido a que un 72,2 % de los pacientes con agenesia aislada presentan neurodesarrollo cercano a lo normal, y solo el 7 % de los casos asociados a síndromes genéticos tienen buen pronóstico con respecto a tener un neurodesarrollo adecuado. (25) (26)

El diagnóstico posnatal puede llevarse a cabo mediante la realización de ecografía, tomografía computarizada o IRM cerebral. Es ideal el uso de la IRM cerebral ya que tiene mayor sensibilidad y especificidad, principalmente para encontrar anomalías anatómicas asociadas. No siempre los hallazgos imagenológicos se correlacionan con la clínica del paciente, puesto que puede ocurrir que pacientes con agenesia del CC no desarrollan ningún tipo de manifestación clínica y presentan un desarrollo cognitivo normal. (27)

El electroencefalograma en la disgenesia del CC no tiene características distintivas. En el período neonatal o el primer año los rasgos más característicos son la asincronía continua de los husos de sueño después de los 18 meses de edad, sin embargo, esta asincronía no es una asimetría general y la morfología y número de husos en los dos hemisferios son relativamente iguales en una extensión de la etapa 2 del sueño. En disgenesia callosa aislada, se observa actividad de onda aguda o incluso complejos epileptiformes y se correlaciona con una incidencia mas alta de convulsiones. En Síndrome de Aicardi es frecuente encontrar hemihipsarritmia o hipsarritmia alternante secundaria a agenesia de CC. (5)

## **5.7 Tratamiento**

No existe un tratamiento específico. Esta indicado la rehabilitación teniendo en cuenta que, a pesar de la ausencia congénita del CC, están íntegros los procesos de plasticidad neural que llevan a que en algunos casos se compense la reducción de la transferencia de información. Dentro de la rehabilitación se incluye la terapia del lenguaje, fisioterapia, terapia ocupacional, educativa. (28)

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1 Características del estudio.**

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Se trata de un estudio, observacional, descriptivo y transversal, a través de la revisión de expedientes clínicos completos.

- Intervención: Observacional
- Direccionalidad: No aplica
- Seguimiento: Transversal
- Comparación: Analítico
- Tipo de Comparación: No aplica
- Fuente de Datos: Retrolectivos
- Muestra: Heterodémica
- Tipo de Muestreo: No probabilístico
- Asignación: Sin asignación
- Tipo de Medición: Abierta

### **6.2 Población elegible:**

Expediente de pacientes pediátricos de 0 a 18 años del Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad De México, entre el año 2009 al 2018.

Población Objetivo: Expedientes de pacientes de 0 a 18 años del Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de disgenesia de cuerpo caloso en la Ciudad De México del año 2009 al 2018.

### **6.3 Criterios de Selección**

Criterios de inclusión:

- Pacientes con estudio de IRM cerebral que demuestren alteración estructural de CC aislada o compleja
- Expedientes que tengan información clínica y de gabinete suficiente para ser clasificados.

Criterios de exclusión:

- Que no se tenga acceso al expediente completo.
- Que no se tenga imagen de resonancia para revisión por tesista y radiólogo.

### **6.4 Cálculo de tamaño de muestra**

Se realizó muestreo por conveniencia a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de disgenesia de CC durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2018.

### **6.5 Consideraciones éticas**

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48<sup>a</sup> Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52<sup>a</sup> Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000. También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de

Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad. Se solicitaron los expedientes médicos con el archivo de expediente clínico, de acuerdo a las normas indicadas en el Instituto Nacional de Pediatría, los datos que se obtengan serán confidenciales.

## **6.6 Análisis estadístico**

Se realizó una base de datos en sistema epiinfo versión 7.2 con gráficos en Excel 2016 donde se encuentran los pacientes en los últimos diez años con diagnóstico de disgenesia de CC del servicio de neurología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría del 2009 al 2018. Se inició con la obtención de las estadísticas descriptivas de las variables de interés, lo que permitió conocer las características generales de la población bajo estudio, como la frecuencia y distribución de edades y sexo. En el caso de variables dicotómicas como presencia o ausencia de enfermedad los datos se expresan como proporción y en el caso de variables continuas como medidas de tendencia central (media, mediana, moda). Este análisis se hizo a través del programa estadístico epiinfo versión 7.2. Para el análisis estadístico se utiliza el coeficiente de correlación de rangos de Spearman.

## 6.7 Operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida	Escala
<b>Características epidemiológicas</b>				
<b>Sexo</b>	Sexo biológico al que pertenece.	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Femenino -Masculino	Examen físico
<b>Edad</b>	Edad en años a momento del diagnóstico.	Cuantitativa Continua	Años	Calendario
<b>Antecedente familiar</b>	Presencia en la historia médica de casos similares a disgenesias de cuerpo calloso en familiares.	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Si -No	Historia clínica
<b>Factor de riesgo perinatal</b>	Características que pueden presentarse en un periodo de 28 días previos y 28 días posteriores al parto, que incrementan la probabilidad de estructurar una secuela del desarrollo.	Cualitativa Nominal Politómica	-Tóxicos (alcohol, drogas, tabaco) -Traumas -Hemorragia -TORCH	Historia clínica
<b>Características clínicas</b>				
<b>Síndrome dismórfico</b>	Anomalías en la forma de alguna parte del cuerpo de un ser vivo producida durante su desarrollo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Dismorfias menores -Dismorfias mayores	Historia clínica
<b>Alteraciones del Perímetro cefálico</b>	Alteraciones en el tamaño de la circunferencia cefálica según OMS, consignados al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Continua	-Normal -Microcefalia -Macrocefalia	Cinta métrica
<b>Alteraciones del tono muscular</b>	Alteraciones en el estado permanente de contracción parcial, pasiva y continua de los músculos.	Cualitativa Nominal	-Hipotonía -Hipertonía -Distonía	Historia clínica

<b>Trastorno generalizado del desarrollo</b>	Grupo de trastornos caracterizados por alteraciones cualitativas de las interacciones sociales recíprocas y modalidades de comunicación así como por un repertorio de intereses y de actividades restringido, estereotipado y repetitivo.	Cualitativa Nominal	-Retraso psicomotor -Discapacidad intelectual -TDAH Trastornos del espectro autista	-Historia clínica -Valoración por neuropsicólogo
<b>Epilepsia</b>	Actividad eléctrica anormal cortical y/o subcortical que provoca paroxismos epilépticos.	Cualitativa Nominal Politómica	-Sin epilepsia -Epilepsia focal -Epilepsia generalizada -Síndrome epiléptico	Historia clínica
<b>Características de imagen</b>				
<b>Hallazgo por Ultrasonido transfontanelar</b>	Hallazgo de neuroimagen a nivel de USG que sugieran disgenesias cerebrales u otras alteraciones estructurales.	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Si -No -Cuales	Ultrasonido
<b>Hallazgo por Tomografía axial computarizada</b>	Hallazgo de neuroimagen a nivel de TAC que sugieran disgenesias cerebrales u otras alteraciones estructurales.	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Si -No -Cuales	Tomógrafo
<b>Hallazgo por Resonancia magnética cerebral</b>	Hallazgo de neuroimagen a nivel de resonancia magnética cerebral compatibles con disgenesia de CC.	Cualitativa Nominal Politómica	-Agenesia total -Agenesia parcial -Hipoplasia	Resonador magnético
<b>Malformaciones neurológicas asociadas</b>	Alteraciones anatómicas cerebrales que ocurren en la etapa intrauterina	Cualitativa Nominal Politómica	Hidrocefalia Calcificaciones Trastornos de la migración neuronal	Resonador magnético

	en ubicación distinta al CC.		Cerebelo Otras	
<b>Diagnóstico genético</b>	Estudios que permitan el diagnóstico de determinadas enfermedades hereditarias basándose en la genética.	Cualitativa Nominal Politómica	-Cariotipo -Micro-arreglos -Secuenciación del exoma	



## 7. Resultados

### Características sociodemográficas y antecedentes.

EL total de pacientes en este estudio fue de 56. Se encontró que 31 fueron del sexo femenino. La distribución por sexo y grupos grupo etario al diagnostico se muestra en la tabla 1. El rango de edad fue de 1 mes hasta 16.1 años, con una media de edad de 7.1 años, desviación estándar de 4.7 años, mediana de 6.7 años y moda de 11 años.

*Tabla 1. Distribucion por sexo y edad de pacientes con disgenesias de cuerpo calloso*

		Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Grupo Etario	Lactante	6	4	10
	Preescolar	7	5	12
	Escolar	14	11	25
	Adolescente	4	5	9
	Total	31	25	56

Del total de los pacientes se encontramos que 35 proceden del área urbana, siendo en su mayoría de la Ciudad de México, el resto proceden de áreas rurales, en su mayoría de el estado de Puebla y Guerrero.

De los antecedentes familiares (tabla 2) encontramos que 3 tenían antecedente de consanguinidad y 4 antecedente de endogamia. 12 tienen antecedentes familiares de patologías neurológicas, de estos 6 tienen familiares con retraso del neurodesarrollo o discapacidad intelectual, 4 tienen familiares con síndromes dismórficos y 2 algún familiar con epilepsia; además, 2 tienen antecedentes de muertes perinatales relacionadas a trastornos neurológicos.

*Tabla 2. Antecedentes familiares de patologías neurológicas.*

<b>Antecedentes familiares</b>	<b>No=56</b>
<b>Retraso del neurodesarrollo o discapacidad intelectual</b>	6
<b>Dismorfias</b>	4
<b>Epilepsia</b>	2
<b>Muertes perinatales</b>	2

De los factores de riesgo perinatales (tabla 3), encontramos que 31 tenían al menos un factor de riesgo, 14 fueron prematuros, 12 tuvieron hemorragias en la etapa gestacional, 5 tenían antecedente de hipertensión gestacional, 4 antecedente de asfixia perinatal, 3 diagnóstico de TORCH en la gestación y 1 antecedente de ingesta de tóxicos materno.

*Tabla 3. Factores de riesgo perinatales.*

<b>Factor de riesgo</b>	<b>N=31</b>
<b>Prematurez</b>	14
<b>Hemorragias prenatales</b>	12
<b>HTA gestacional</b>	5
<b>Asfixia perinatal</b>	4
<b>TORCH</b>	3
<b>Diabetes gestaonal</b>	3
<b>Tóxicos</b>	1

### **Características clínicas.**

54 presentaban algún tipo de retraso o trastorno del neurodesarrollo, 41 tenían dismorfias, 33 tenían epilepsia, 25 microcefalia y 10 macrocefalia y 41 alteraciones del tono muscular.

De las dismorfias, 8 pacientes presentaron dismorfias faciales menores, 34 presentaron dismorfias mayores siendo estas craneofaciales, de estos 5 tenían malformaciones genitales con criptorquidia y 7 presentaron malformaciones en la línea media facial; también se encontró 3 pacientes con malformaciones en columna vertebral.

La epilepsia se presentó en 36 pacientes, 33 presentaban de inicio focal y 3 generalizada. De estos, 10 tenían control de crisis epilépticas con mas de dos fármacos antiepilépticos. En 7 pacientes se diagnosticó Síndrome de West, 6 de ellos con Síndrome de Aicardi; y 1 paciente con Síndrome Lennox Gastaut. De los pacientes con alteraciones del tono muscular, 14 presentaron hipotonía, 26 hipertonia y 1 distonías.

Las alteraciones del neurodesarrollo o discapacidad intelectual fueron severas en 29, 9 moderados y leve en 16 de los cuales 4 presentaban también trastorno por déficit de atención e hiperactividad asociado. Estos hallazgos se describen en la tabla 4.

*Tabla 4. Variables clínicas y subtipos de disgenesia de cuerpo calloso.*

	<b>Hipoplasia N=23</b>	<b>Agenesia parcial=13</b>	<b>Agenesia total=20</b>
<b>Dismorfias</b>	13	10	18
<b>Alteraciones del perimetro cefalico</b>			
Microcefalia	8	9	7
Macrocefalia	2	1	8
<b>Alteraciones del tono muscular</b>			
Hipotonia	8	2	4
Hipertonia	9	8	9
Distonias	0	1	0
<b>Epilepsia</b>			
Focal	8	11	11
Generalizada	1	0	2
Controlada	2	5	3
Farmacorresistente	7	6	10
<b>Trastorno generalizado del desarrollo</b>			
Retraso o discapacidad intelectual	21	13	20
TDAH	2	1	1
<b>Pueba genética</b>	4	3	2
<b>Anormalidades extracallosas</b>	16	10	10

### Características radiológicas.

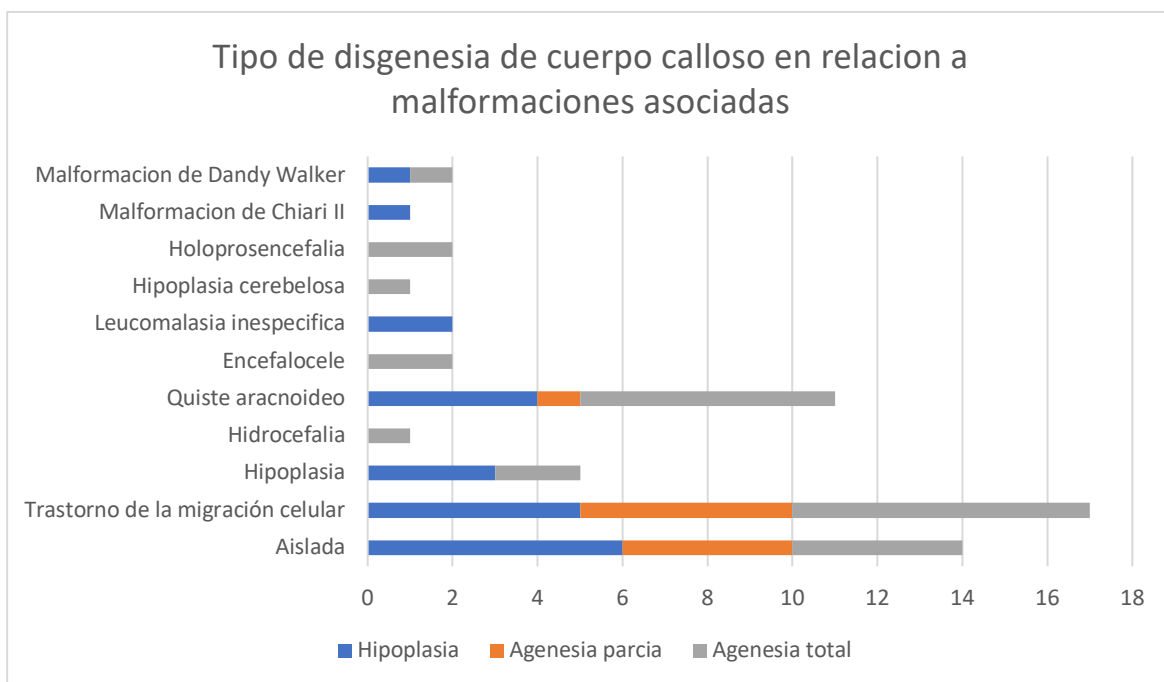
La evaluación por neuroimagen se realizó en diferentes etapas de la vida. El ultrasonido prenatal se realizó a 51 pacientes, 17 se reportaron con anormales; de estos, 7 se reportaron con disgenesia de CC, 9 con hidrocefalia y 1 con labio y paladar hendido. 34 pacientes con ultrasonido prenatal normal presentaron alteraciones del CC al realizar resonancia magnética cerebral, 8 agenesia parcial, 10 agenesia total y 16 hipoplasia. A pacientes 7 se les realizó TAC cerebral reportándose hallazgos de atrofia cortico subcortical, ventriculomegalia y holoprosencefalia.

La resonancia magnética cerebral mostró hipoplasia de CC en 23 pacientes, agenesia parcial en 13 y agenesia total del CC en 20 pacientes; encontrándose 14 casos con disgenesia aislada y 42 casos con disgenesia compleja.

Los pacientes con disgenesia compleja de CC presentaron: 17 trastornos de la migración celular (5 heterotopias, 4 paquigira, 2 polimicrogira, 2 lisencefalia 1 esquissencefalia 1 agiria), 11 quistes aracnoideos, 5 atrofia de nervios ópticos e hipoplasia hipofisaria y 4 hidrocefalia. Se encontraron otras malformaciones asociadas que se describen en la tabla 5.

*Tabla 5. Disgenesias de cuerpo calloso y alteraciones asociadas.*

		Hipoplasia N=23	Agenesia parcial N=13	Agenesia total n=20
<b>Aislada</b>		6	4	4
<b>Compleja</b>	<b>Trastorno de la migración celular</b>	5	5	7
	<b>Hipoplasia</b>	3	0	2
	<b>Hidrocefalia</b>	0	0	1
	<b>Quiste aracnoideo</b>	4	1	6
	<b>Encefalocele</b>	0	0	2
	<b>Leucomalasia</b>	2	0	0
	<b>Hipoplasia cerebelosa</b>	0	0	1
	<b>Holoprosencefalia</b>	0	0	2
	<b>Malformacion de Chiari II</b>	1	0	0
	<b>Malformacion de Dandy Walker</b>	1	0	1



*Grafico 1. Disgenesias de cuerpo calloso en relacion al tipo de malformaciones cerebrales asociadas.*

27 tuvieron diagnóstico sindromático, el síndrome de Aicardi se diagnosticó en 6 pacientes y 5 con Displasia Septo óptica. En 9 se confirmó el diagnóstico mediante pruebas genéticas. En los pacientes con diagnósticos sindromáticos se encontraron hallazgos variables de disgenesias de cuerpo calloso aisladas y complejas (tabla 6).

*Tabla 6. Síndromes reconocibles con disgenesias de cuerpo calloso hallazgos por imagen.*

Diagnostico sindromático (n= 27).	Prueba confirmatoria	Disgenesia aislada de CC	Disgenesia compleja de CC	Tipo de disgenesia de CC	Hallazgos asociados por IMR
<b>Síndrome de Aicardi (6)</b>	-	-	+	Agenesia total	Quiste aracnoideo
<b>Displasia septo óptica (5)</b>	-		+	Hipoplasia	Hipoplasia hipofisiaria y de nervios ópticos; Paquigiria
<b>TORCH (2) Citomegalovirus congénito (1)</b>	+	+	-	Agenesia total	-
<b>No especificado (1)</b>	-	-	+	Agenesia parcial	Calcificaciones

<b>Displasia fronto nasal (1)</b>	-	-	+	Hipoplasia	Malformación de Dandy Walker
<b>Fetopatía diabética (1)</b>	-	-	+	Agenesia total	Sintelencefalia
<b>Pseudotrisomía 13 (1)</b>	-	+	-	Agenesia parcial	-
<b>Síndrome de Optiz-Kareggia (1)</b>	-	+	-	Hipoplasia parcial	-
<b>Síndrome de alcohol fetal (1)</b>	-	-	+	Hipoplasia; agenesia parcial; agenesia total	Quistes aracnoideos; heterotopías.
<b>Síndrome de Anderman (1)</b>	-	+	-	Hipoplasia	-
<b>Síndrome de Down (1)</b>	SLC12A6 exón 7	+	-	Agenesia parcial	-
<b>Síndrome de Lin Getting (1)</b>	Trisomía 21 regular	+	-	Hipoplasia	-
<b>Síndrome de Miller Dieker (1)</b>	Microdelección 17q21.31	-	+	Agenesia parcial	Displasia cortical
<b>Síndrome de Pierre Robin (1)</b>	-	-	+	Agenesia parcial	Lisencefalia
<b>Síndrome de Proud-Levine-Carpenter (1)</b>	Delección cromosoma 1(p22-p31.1)	-	+	Agenesia total	Esquisencefalia
<b>Síndrome de Rubenstein Taybi (1)</b>	-		+	Hipoplasia	Quiste de cisterna magna
<b>Síndrome de Schillbach Rott (1)</b>	-		+	Hipoplasia	Paquigiria fronto-temporo-parietal
<b>Síndrome de Wiedermann Steiner (1)</b>	-	+	-	Agenesia parcial	-

## 8. DISCUSIÓN

Este estudio esta constituido por una muestra de 56 pacientes, la literatura internacional describe que la prevalencia es menor del 1% de la población en general que se somete a estudios de resonancia magnética cerebral (7) y otros autores como Glass et al quienes describen una incidencia de 1 en 3000 nacidos vivos. (29)

La gran mayoría de las series de casos y estudios de cohorte existentes describen una razón de 1.5-2 veces mas frecuente este tipo de disgenesias en el sexo masculino, independiente de la presentación clínica sindrómica o no, en esta población se encontró mayor prevalencia en el sexo femenino 1:3-1. Sin embargo, el estudio de Margari et al, en donde se analizan las características clínicas de las anomalías del CC en niños encontraron con un mayor porcentaje de prevalencia en el sexo femenino del 52%. (3)

La mayoría de los casos fueron diagnosticados en la etapa escolar y preescolar, con una media de edad de diagnostico de 7.1 años, discrepa con la literatura en la que el diagnostico se realiza antes del año de edad de acuerdo a la sospecha clínica por alteraciones en el neurodesarrollo y el espectro de manifestaciones clínicas neurológicas asociadas y confirmado mediante la realización de RM cerebral. Estos datos podrían indicar sesgo de población ya que los pacientes son referidos tardíamente a este centro, lo que podría constituir un factor de retraso en el diagnóstico. (29)

Existen factores de riesgo genéticos y ambientales importantes en relación, a las disgenesias de CC, existiendo todos los tipos de herencia (autosómica, recesiva y ligada a X). En el estudio de Glass et al (29) de 630 niños con disgenesia del CC, se menciona la edad materna avanzada como un factor de riesgo, lo cual no fue identificado en nuestra población; Lagares et al, (10) en su análisis tras 15 años de experiencia, no encontraron ningún antecedente familiar que se pudiera definir

como factor de riesgo por su frecuencia. En esta serie se identificaron 12 personas (21%) con antecedentes familiares de trastornos neurológicos.

Otros factores de riesgo importantes son los eventos patológicos durante la gestación, ya que estos pueden alterar la estructura cerebral durante la neurulación y desarrollo fetal posterior; la literatura internacional describe como principal factor de riesgo a la prematuridad, Glass et al, (29) establece un incremento de 3.7 veces de padecer de disgenesia de CC en prematuros (14/56 en esta serie); Peterson et al, (30) describen la asociación entre prematuridad y asfixia, lo que disminuye el volumen del CC. Moes et al, describen en su serie que el 42% de las madres reportaron embarazos anormales para sus hijos con agenesia de CC, en comparación con el 19% de los hermanos. (31)

Consistente con la amplia gama de factores genéticos involucrados en las disgenesias de CC, las manifestaciones neurológicas son variables en tipo e intensidad, las más frecuentes son trastornos generalizados del desarrollo (discapacidad intelectual, trastornos del lenguaje, coordinación, aprendizaje, TDAH y espectro autista), epilepsia, trastornos del tono y movimiento. En esta serie las alteraciones clínicas asociadas fueron 54/56 con discapacidad intelectual, 41/56 alteraciones del tono y movimiento y 36/56 con epilepsia.

El papel del CC en las funciones cognitivas está bien documentado en la literatura. Estudios recientes muestran que la ausencia de un desarrollo completo de este interfiere con las interacciones funcionales intra e inter-hemisféricas entre las áreas del cerebro involucradas en algunos procesos cognitivos (funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y habilidades para la resolución de problemas). (31)

Algunos autores (32) informan que el neurodesarrollo, resultado de individuos diagnosticados antenatalmente con agenesia de CC (sin anomalías de RMN posnatales adicionales) puede variar desde un desarrollo normal en alrededor del 75% de los casos a diferentes grados de discapacidad intelectual; en la serie de Margari et al (3) el 72.1% de los pacientes tenían discapacidad intelectual y



alrededor del 12% tenían discapacidad intelectual severa siendo mas frecuente en los pacientes del subgrupo de disgenesia compleja de CC, en esta serie fue mas común la forma severa 29/54 asociada principalmente a disgenesias complejas y ausencia total del CC. Encontramos 4 pacientes con TDAH.

Además de información sensitiva, las fibras del cuerpo calloso también están involucradas en información motora entre hemisferios. En el estudio de Moes et al, (31) se confirma que las actividades motoras cotidianas son afectadas por disgenesias de CC, en su serie el 72% de los pacientes con agenesia completa del CC caminaron después de los 4 años, sin encontrar diferencias significativas entre las agenesias parcial y completa.

La comorbilidad con síndromes epilépticos se ha descrito en las disgenesias de CC en los niños. (33) (34) (35) En este estudio la epilepsia estuvo presente en 33 pacientes (60%), siendo mas frecuente en aquellos con agenesia parcial o total; como se informó en una revisión la agenesia de CC no es indicativa de trastornos epilépticos específicos, de hecho, la epilepsia en general puede sugerir una patología adicional; dado que las estructuras de sustancia blanca no incluyen neuronas de disparo y no pueden actuar como focos epilépticos. (36) Por lo tanto, las lesiones extra-callosas, como las displasias corticales, pueden ser el origen del foco epiléptico y el CC puede estar involucrado solo en la difusión anormal de la actividad eléctrica desde un hemisferio hasta el hemisferio contralateral. (36) (37) Gudrun et al, (38) en su serie describen la epilepsia focal en 21 pacientes (87.5%) y resto de tipo generalizada, en esta serie 30 (90%) tenían epilepsia focal y 3 epilepsia generalizada, sin embargo, es importante mencionar que todos los pacientes con síndrome de Aicardi tuvieron antecedente de espasmos infantiles y síndrome de West.

Las disgenesias de CC se ha sido asociado con varios síndromes con diferentes modos de herencia. (39) (40) Dada la prevalencia incierta de disgenesias de CC, es difícil establecer la frecuencia de síndromes genéticos subyacentes. La búsqueda

de “agenesia de CC y síndromes” en OMIM (siglas en inglés de Herencia Mendeliana del Hombre en Línea) resultó en 412 entradas, encontrando las presentaciones sindromáticas más frecuentes como síndrome de Aicardi y síndrome de Andermann. (41) Bedeschi et al, (42) estudiaron 63 casos de agenesia de CC con trastornos neuropsiquiátricos y encontró que el 33% tenía un síndrome reconocible. Schell-Apacik et al, (39) estudiaron 41 pacientes y encontró que el 32% tenía síndromes genéticos. Al-Hasim et al, (9) en un estudio de correlación clínico-radiológica de anomalías de CC encontraron que 37% de su cohorte tenía diagnósticos identificables incluyendo solo trastornos genéticos, variantes de número de copia, o un síndrome. Esta serie se identificó en 48% pacientes un síndrome clínico reconocible, siendo los más frecuentes Aicardi en 6 y displasia septo óptica en 5, encontramos además otros síndromes genéticos menos frecuentes y a 9 de estos se le realizó estudio genético confirmatorio (tabla 6). Otros síndromes importantes incluyen al alcohol fetal y trastornos metabólicos, así como infecciones congénitas por citomegalovirus, toxoplasmosis, rubéola e influenza virus; el valor de la detección de estas infecciones en disgenesias aisladas es incierto. (16) (20) (43) (44)

Las anomalías callosas pueden ser diagnosticadas desde las 20 semanas de gestación. (45) La capacidad de las imágenes fetales para diagnosticar correctamente disgenesias de CC variará dependiendo de una serie de factores, el más importante probablemente sea el tiempo de gestación, otras variables incluyen: la claridad de las imágenes obtenidas por ultrasonido y la experiencia de los operadores involucrados, el protocolo de imagen utilizado y el uso de IRM cerebral. (41) (46) (47) (48) (49) Las disgenesias de CC pueden acompañarse de otras malformaciones cerebrales asociadas (complejas), y en algunos casos de malformaciones extracerebrales. (16) (20) En esta serie 41 de los pacientes presentaban malformaciones extracerebrales. La IRM permitió identificar malformaciones estructurales o complejas en 42 pacientes; quistes aracnoideos (11/42) asociados frecuentemente a Síndrome de Aicardi, defectos de migración neuronal 17/42 que resultaron en heterotopias y displasias corticales focales. El

síndrome de Dandy-Walker en 2 y malformación de Arnold-Chiari 2, atrofia de nervio óptico e hipoplasia hipofisaria en 4/42 en en los que se diagnosticó displasia septo óptica. Otros hallazgos fueron hidrocefalia en 4 pacientes, 2 encefalocele, 2 holoprosencefalia. Bird et al en su serie de 105 pacientes encontró que 35 teníanquistes aracnoideos interhemisféricos y Steven et al, encontró una frecuencia de 14% con esta asociación en una serie de 144 pacientes. (13)

Estas diferencias se pueden explicar por el tamaño de muestra, tipo de estudio y heterogeneidad de individuos muestreados.

La función del lenguaje, función ejecutiva y cognición social, dominios que merecen interés especial no fueron evaluados debido a que es un estudio transversal. La investigación sobre este tema requiere una cuidadosa evaluación neuropsicológica, junto con medidas funcionales como el EEG, estudios de resonancia magnética funcional, así como estudios genéticos. Por último, el énfasis en el CC en esta revisión no debe restar valor al hecho de que este, aunque es el tracto de asociación de sustancia blanca mas grande, no es el único, por lo que debe tener en cuenta para futuros estudios las conexiones estructurales a otros tractos adicionales. (9)

## 9. CONCLUSIONES

- Las alteraciones del cuerpo calloso son entidades de baja prevalencia, se pueden sospechar y diagnosticar desde la etapa intrauterina.
- La relación de sexo es de 1.3-1 en el femenino.
- El diagnóstico se estableció de manera tardía con rango de 1 mes a 16.1 años con una media de edad de 7.1 años.
- Las principales manifestaciones clínicas son la discapacidad intelectual, alteraciones del tono muscular, epilepsia y dismorfias.
- La resonancia magnética es el método estándar de oro para identificar las displasias de CC y las malformaciones asociadas. En esta serie la hipoplasia se presentó en 23/56 pacientes, seguido de agenesia total en 20/56 y agenesia parcial en 13/54.
- Las disgenesias aisladas fueron menos frecuentes que las formas complejas y de estas, las alteraciones asociadas más frecuentes son los quistes aracnoideos y trastornos de la migración celular.
- La presentación sindrómica se encontró en el 48% y los síndromes más frecuentes fue el síndrome de Aicardi encontrando en estos, agenesia total de CC y la displasia septo óptica encontrando en estos, hipoplasia de CC.

## 10. ANEXOS: Instrumento de recolección de datos

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA - POSTGRADO DE NEUROLOGÍA PEDIATRICA**

*“Caracterización clínico-radiológica de los pacientes con disgenesias de cuerpo calloso evaluados en el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2018”*

Registro: \_\_\_\_\_

No. Cuestionario: \_\_\_\_\_

### Características epidemiológicas

-Sexo: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

-Edad: \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_ meses

-Fecha de nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

-Lugar de origen: \_\_\_\_\_

### -Antecedentes heredofamiliares

-Consanguinidad: Si \_\_\_ No \_\_\_

-Alteraciones del SNC parecidas: Si \_\_\_ No \_\_\_

*Si la respuesta es sí:*

-Retraso psicomotor \_\_\_\_\_

-Epilépsia \_\_\_\_\_

-Dismorfismo \_\_\_\_\_

-Diagnóstico \_\_\_\_\_

-Muertes perinatales: Si \_\_\_ No \_\_\_

### -Antecedentes perinatales:

-G \_\_\_ P \_\_\_ A \_\_\_ Eutócico \_\_\_\_\_ Distócico \_\_\_\_\_

-APGAR: \_\_\_\_\_ 1' y \_\_\_\_\_ 5'

-Tóxicos \_\_\_\_\_ Asfixia \_\_\_\_\_ Hemorragia \_\_\_\_\_ TORCH \_\_\_\_\_

### Características clínicas

-Síndrome dismórfico: Si \_\_\_ No \_\_\_

-Si la respuesta es si: Menores \_\_\_ Mayores \_\_\_

-Describa \_\_\_\_\_

-PC: Normal \_\_\_ Microcefalia \_\_\_ Macrocefalia \_\_\_

-Alteraciones del tono muscular: Hipertonía \_\_\_ Hipotonía \_\_\_ Distonía \_\_\_

-Trastorno generalizado del desarrollo: Si \_\_\_ No \_\_\_

*Si la respuesta es sí, responda:*

-Retraso psicomotor: Leve \_\_\_ Moderado \_\_\_ Severo \_\_\_

-Discapacidad intelectual: Leve \_\_\_ Moderado \_\_\_ Severo \_\_\_

-TDAH: Si \_\_\_ No \_\_\_

-Trastorno del espectro autista: Si \_\_\_ No \_\_\_

-Epilepsia: Si \_\_\_ No \_\_\_

-Si la respuesta es sí: -Focal \_\_\_

-Generalizada \_\_\_

-Síndrome epiléptico \_\_\_

-Controlada: Si \_\_\_ No \_\_\_

### **Características de imagen**

-Ultrasonido transfontanelar: Si \_\_\_ No \_\_\_

-TAC cerebral: Si \_\_\_ No \_\_\_ Hallazgo \_\_\_\_\_

-IRM cerebral: -Agenesia: parcia \_\_\_ total \_\_\_

-Hipoplasia \_\_\_

-Alteraciones asociadas:

-Hidrocefalia \_\_\_

-Calcificaciones \_\_\_

-Trastornos de la migración celular \_\_\_\_\_

-Cerebelo \_\_\_

-Otras \_\_\_\_\_

**Diagnóstico genético:** Si \_\_\_ No \_\_\_

**Diagnóstico final:** Sindromático \_\_\_ No sindromático \_\_\_

Cual \_\_\_\_\_

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Palmer E, Mowar D. Agenesis of the Corpus Callosum: A clinical approach to diagnosis. *American Journal of Medical Genetics Part C*. 2014; 999 (9): 1-14.
2. Aljure-Reales V, Carrillo J, Ramos D, Rodriguez-Bermúdez J, Rodríguez J. Agenesia del cuerpo calloso: un tema poco conocido Agenesis of the corpus callosum: a little-known topic. *CES Medicina*. 2018; 31 (2): 172-179.
3. Margari L, Palumbi R, Campa M, Operto F, Buttiglione M, Craig F, Matricardi S, Verrotti A. Clinical manifestations in children and adolescents with corpus callosum abnormalities. *Journal of Neurology*. 2016; 263 (10): 1939-1945.
4. Moutard M. Isolated corpus callosum agenesis. *Orphanet Encyclopedia*. 2003 September.
5. Davila G. Agenesis and Dysgenesis of the Corpus Callosum. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2002 December; 9 (4): 292-301.
6. Paul L, Brown W, Adolphs R, Tyszka J, Richards L, Mukherjee P, Sherr E. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature Neurosci*. 2007; 8: 287-297.
7. Jeret J, Serur D, Wisniewski K, Fisch C. La frecuencia de agenesia del cuerpo calloso en la población con discapacidad de desarrollo, determinado por tomografía computarizada. *Pediatr Neurosci*. 1986; 12: 101-103.
8. Lynn P. Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2011; 3 (1): 3-27.
9. Al-Hasim A, Blaser S, Raybaud C, Gregor D. Corpus callosum abnormalities: neuroradiological and clinical correlations. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016; (58): 475-484.
10. Legares A, Harob A, Crespo P, Ceballos V, Rodríguez R, Conejero J. Agenesia del cuerpo calloso. Discordancia clínico-radiológica. Análisis tras 15 años de experiencia. *Rehabilitación*. 2011; 45 (3): 208-216.

11. Krupa K, Figatowska M. Congenital and Acquired Abnormalities of the Corpus Callosum: A Pictorial Essay. *BioMed Research International*. 2013; 1-14.
12. Edwards T, Sherr E, Barkovich J, Richards L. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *A Journal of Neurology*. 2014; 1-35.
13. Hetts S, Sherr E, Chao S, Gobuty S, Barkovich A. Anomalies of the corpus callosum: an MR analysis of the phenotypic spectrum of associated malformations. *Am J Roentgenol*. 2006; 187: 1343-1348.
14. Tang P, Bartha A, Norton M, Barkovich A, Sherr E, Glenn O. Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30: 257-263.
15. Kaufman J, Paul L, Manaye K, Granstedt A, Hof P, Hakeem A, Allman J. Selective reduction of Von Economo neuron number in agenesis of the corpus callosum. *Acta Neuropathol*. 2008; 116: 479-489.
16. Pisani F, Bianchi M, Piantelli G, Gramellini D, Bevilacqua G. Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: What is the neurodevelopmental outcome? *Pediatrics International*. 2006; 48: 298–304.
17. Goodyear P, Bannister C, Russell S, Rimmer S. Outcome in Prenatally Diagnosed Fetal Agenesis of the Corpus callosum. *Fetal Diagn Ther*. 2001; 16: 139-145.
18. Ng Y, McCarthy C, Tarby T, Bodensteiner J. Agenesis of the Corpus Callosum Is Associated With Feeding Difficulties. *Journal of Child Neurology*. 2004; 19 (6): 443-446.
19. Serur D, Jeret J, Wisniewski K. Agenesis of the corpus callosum: Clinical, neuroradiological and cytogenetic studies. *Neuropediatrics*. 1988; 19: 87-91.
20. Chadie A, Radi S, Tresard L, Charollais A, Eurin D, Verspyck E, Marret S. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Paediatrica*. 2008; 97: 420-424.



21. Gogou M, Stavros B. Structure disorders of corpus callosum - Clinical features in children and adolescents. *ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ*. 2011; 48: 143-145.
22. Casanova M, El-Baz A, Elnakib A, Switala A, Williams E, Williams D, Minshew N, Conturo T. Quantitative analysis of the shape of the corpus callosum in patients with autism and comparison individuals. *Autism*. 2011; 15: 223-238.
23. Doherty D, Tu S, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Child: Care, Health and Development*. 2006; 32 (3): 333-342.
24. Albinagorta R, Gutiérrez M, Coronel C. Diagnóstico prenatal de agenesis del cuerpo calloso mediante neurosonografía volumétrica-3D: una nueva alternativa para la evaluación de anomalías de la línea media. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2014; 59 (4): 289-293.
25. Da Silva S, Queiroz A, Niza N, Da Costa L, Ries L. Pediatric neurofunctional intervention in agenesis of the corpus callosum: a case report. *Revista Paulista De Pediatria*. 2014; 32 (3): 252-256.
26. Mangione R, Fries N, Godard P, Capron C, Mirlesse V, Lacombe D. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of an isolated anomaly of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37: 290-295.
27. Des Portes V, Rolland A, Velazquez J, Peyric E, Ville D, Guibaud L. Cognitive outcome of isolated agenesis of the corpus callosum diagnosed during pregnancy: A clinical follow up of 46 patients. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2015; 19: 33-34.
28. Chiappedi M, Bejor M. Corpus callosum agenesis and rehabilitative treatment. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010; 36: 64.
29. Glass H, Shaw G, Ma C, Sherr E. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A*. 2008; 146 (19): 2495-2500.

30. Peterson B, Vohr B, Staib L, Cannistraci C, Dolberg A, Schneider K, Katz K, Westervel M, Sparrow S, Anderson A, Duncan C, Makuch R, Gore J, Ment L. Regional Brain Volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*. 2000; 284 (15).
31. Moes P, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Physical, motor, sensory and developmental features associated with agenesis of the corpus callosum.. *Child: care, health and development*. 2009; 35 (5): 656–672.
32. Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review.. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206 (4): 331-337.
33. Hutchinson E, Pulsipher D, Dabbs K, Gutierrez A, Sheth R, Jones J, Seidenberg M, Meyerand E, Hermann B. Children with new-onset epilepsy exhibit diffusion abnormalities in cerebral white matter in the absence of volumetric differences. *Epilepsy*. 2010; 88 (2): 208-214.
34. Groppe G, Gallmetzer P, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Focal lesions in the splenium of the corpus callosum in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (6): 1354-1360.
35. Kim S, Lee J, Chung H, Lim S, Lee H. Alterations in white matter microstructures and cognitive dysfunctions in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Eur J Neurol*. 2014; 21 (5): 708–717.
36. Unterberger I, Bauer R, Walser G, Bauer G. Corpus callosum and epilepsies. *Seizure*. 2016; 37: 55-60.
37. Ji G, Zhang Z, Xu Q, Zang Y, Liao W, Lu G. Generalized tonic-clonic seizures: aberrant interhemispheric functional and anatomical connectivity. *Radiology*. 2014; 271 (3): 839–847.
38. Gro G, Gallmetzer P, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Focal lesions in the splenium of the corpus callosum in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (6): 1354-1360.

39. Schell-Apacik C, Wagner K, Bihler M, et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients.. *Am J Med Genet A*. 2008; 146: 2501–11.
40. Richards L, Plachez C, Ren T. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet*. 2004; 66: 276–89.
41. Santo S, D'antonio F, Homfray T, Rich P, Pilu G, Bhide A, Thilaganathan B, Papageorghiou T. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound obstet gynecol*. 2012; 40: 513-521.
42. Bedeschi M, Bonaglia M, Grasso R, et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol*. 2006; 34: 186–93.
43. Conover PT, Roessmann U. Malformational complex in an infant with intrauterine influenza viral infection. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114: 535-538.
44. Chiappini E, Galli L, Paganelli S, de Martino M. Congenital cytomegalovirus infection associated with corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol*. 2007; 36: 277.
45. Gynecology, International Society of Ultrasound in Obstetrics. Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the fetal neurosonogram. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29: 109-116.
46. Barkovich A, Norman D. Absence of the septum pellucidum: a useful sign in the diagnosis of congenital brain malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; 152: 353-360.
47. Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 25: 42-49.

48. Griffiths P, Batty R, Connolly D, Reeves M. Effects of failed commissuration on the septum pellucidum and fornix: implications for fetal imaging. *Neuroradiology*. 2009; 51: 347-356.
49. Salomon L, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen S, Kalache K, Leung K, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W. ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37: 116–126.
50. Schilmoeller G, Schilmoeller K. Filling the void: Facilitating family support through networking for children with a rare disorder. *Family Science Review*. 2000; 13: 224–233.
51. Glenn O, Barkovich J. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis: part 2. *Am J Neuroradiol*. 2006; 27: 1807–14.
52. Wang G, Shan R, Ma Y, Shi H, Chen L, Liu W, et al. Fetal central nervous system anomalies: comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis. *Chin Med J*. 2006; 119: 1272–7.
53. Lynn P, Brown W, Adolphs R, Tyszka M, Richards L, Mukherjee P, Sherr E. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature reviews Neuroscience*. 2007; 8: 287-299.