

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

HIPOPLASIA CEREBELOSA

Reporte de tres casos en una familia

RENÉ ORTEGA * Y ALFONSO ESCOBAR ‡

Se describen tres casos de hipoplasia bilateral del cerebelo que ocurrieron en una misma familia. En los tres hermanos se asoció retraso mental a la sintomatología de déficit cerebeloso. El diagnóstico se sospechó clínicamente y se confirmó por los hallazgos radiológicos.

Anteriormente se consideraba que esta malformación podría obedecer a factores genéticos; sin embargo, por medio de estudios experimentales recientes se ha logrado establecer que el desarrollo ontogenético del cerebelo se puede afectar por los virus picodna mitocóndricos y los arenovirus (virus de la coriomeningitis linfocítica), cuya acción letal se ejerce sobre todas las estructuras nerviosas, entre ellas el cerebelo, en las que las células germinales se hallan en gran actividad. Dado que en la mayoría de los casos humanos se asocia el retraso mental, los autores de este trabajo presentan la hipótesis de que la acción de esos virus mitocóndricos, afecta también a los centros germinales periventriculares, que en el embrión humano continúan su desarrollo después del nacimiento y, al ser dañados, el nú-

* Residente en neurología. Instituto Nacional de Neurología.

‡ Académico numerario. Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Neurología.

mero de interneuronas corticales se vería muy disminuido lo que produciría retraso mental.

Las alteraciones en el desarrollo del cerebelo, ya sea agenesia completa o hipoplasia, se observan esporádicamente. En la casuística neurológica no existen datos estadísticos al respecto. Combettes¹ en 1831, parece haber sido el primero en describir la aplasia total del cerebelo en una niña de 11 años en la que se hallaban asociados deficiencia mental grave y crisis convulsivas. En otros casos se ha descrito la agenesia parcial de alguna de las estructuras cerebelosas, sobre todo del vermis o de uno de los hemisferios; en muchos de estos casos el diagnóstico fue hecho como hallazgo de autopsia ya que cursaron sin síntomas clínicos que indicasen déficit cerebeloso. Más comúnmente, sin embargo, el defecto de desarrollo se refiere a la hipoplasia cerebelosa bilateral; de estos casos la literatura es abundante.^{2*}

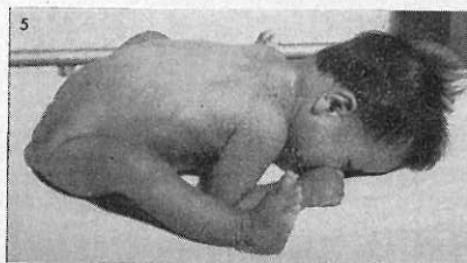
Durante mucho tiempo se consideró que en las alteraciones del desarrollo del cerebelo podría existir un factor genético, en base al hecho de que algunos casos aparecían en miembros de una misma familia o en gemelos.³ Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que el trastorno en el desarrollo del cerebelo puede resultar de una infección activa por virus⁴⁻⁸ con destrucción de la capa germinal granular del cerebelo, que en el ser humano continúa su desarrollo durante el periodo postnatal hasta aproximadamente los 8 años de edad.²

* Una revisión detallada sobre las manifestaciones clínicas y variedades de anomalías del desarrollo del cerebelo se halla en el libro de Dow y Moruzzi: *The Physiology and Pathology of the Cerebellum*. El lector interesado puede dirigirse a este trabajo monográfico.

Es el propósito de esta comunicación presentar el estudio clínico de tres hermanas con hipoplasia bilateral del cerebelo que fueron estudiados en el Instituto Nacional de Neurología de la ciudad de México.

Caso 1. FMB. Niña de 5 años. Ingresó por retraso mental y dificultad para la deambulación. Producto del tercer embarazo de evolución normal, nació a término, en parto eutócico, sin datos de hipoxia neonatal, con peso de 2 Kg. Desarrollo psicomotor: sostuvo la cabeza y se sentó hasta los dos años y medio y aún no habla. Ausencia de movimientos amplios de las cuatro extremidades y desviación interna de ambos ojos desde los tres meses de edad. Reconoce a sus padres y obedece órdenes sencillas.

Peso: 14.6 Kg., talla: 100 cm., perímetro cefálico: 49 cm., perímetro torácico: 56 cm., perímetro abdominal: 53 cm. La exploración general fue normal. Exploración neurológica: endotropía bilateral; tono muscular disminuido en los cuatro miembros (fig. 1). Marcha lenta con base de sustentación amplia; la sensibilidad superficial aparentemente está conservada; no cooperó para las pruebas cerebelosas. Reporte neuroftalmológico: endotropía variable. EEG: no muestra alteraciones significativas. Reporte del estudio psicológico: déficit de 80 por ciento con relación a su edad, con afección predominantemente motora; rendimiento a nivel de 18 meses de edad; da objetos pedidos y los reconoce por su nombre, único lenguaje "da da" o "na na". Punción lumbar, química sanguínea, análisis de orina y citología hemática normales. VDRL: negativo. Perfil tiroideo normal. Fenistix en orina negativo tres veces. Biopsia del gemelo interno: signos de degeneración secundaria. Pneumoencefalograma: el aire llena totalmente la cisterna magna que



se aprecia muy grande, sugestiva de atrofia cerebelosa bilateral; los ventrículos laterales levemente aumentados de tamaño y los surcos discretamente ensanchados probablemente por atrofia córtico-subcortical (fig. 2). Diagnóstico: hipoplasia cerebelosa y retraso mental.

Caso 2. FMM. Niña de 3 años. Ingresó al Instituto Nacional de Neurología por evi-

dente retraso mental y déficit motor acentuado con imposibilidad para la deambulacion. Producto del cuarto embarazo de término, nació en parto acelerado con oclitócicos que duró 10.30 horas, con circular de cordón pero llanto inmediato. Ictericia desde las 24 horas, sin determinación sérica de bilirrubinas. Sostuvo la cabeza a los 5 meses, no se sienta ni deambula. Crisis convul-

siva a los 12 meses, sin pérdida de la conciencia. A los 6 meses imposibilidad para sentarse, hiperextensibilidad de todas las articulaciones, con hipotonía general (fig. 3), temblor de intención en las extremidades superiores. Peso: 10.200 Kg., talla: 86 cm., perímetro cefálico: 44 cm., perímetro torácico 49 cm. Sin movimientos anormales, articulaciones coxofemorales de mayor amplitud de lo normal con postura viciosa en la deambulación asistida. Examen neurológico: hipotonía marcada de los miembros inferiores, pero normal en los miembros superiores. Reflejos osteotendinosos disminuidos en los miembros superiores y casi abolidos en los miembros inferiores. Respuesta plantar variable. Resto de la exploración neurológica normal. Estudio neurooftalmológico: normal, EEG: sin alteraciones de interés. Punción lumbar, citología hemática, química sanguínea, análisis de orina y perfil tiroideo normales. Fenistix: negativo tres veces en orina. VDRL: negativo. Biopsia del músculo gemelo interno: moderada atrofia secundaria. Pneumoencefalografía: dilatación marcada de la cisterna magna; el cuarto ventrículo discretamente dilatado. Hay discreto ensanchamiento de los surcos frontales y parietales; los ventrículos laterales y el tercero son normales (fig. 4). Diagnóstico: hipoplasia cerebelosa y retraso mental.

Caso 3. FMU. Masculino de 12 meses de edad. Es admitido por alteración en el desarrollo psicomotor, producto del 5o. embarazo, de término, nació en parto eutócico sin signos de anoxia. Pesó: 3 Kg., al nacer y presentó ictericia 8 horas después llegando al acmé varios días más tarde, sin determinación de niveles séricos de bilirrubinas. A los cinco meses sostiene la cabeza, dice papá y mamá a los 10 meses; aún no se sienta, ni controla esfínteres. Peso: 7.5 Kg., talla 84 cm., perímetro cefálico: 44 cm., perímetro torácico: 44.5 cm. En decúbito permanente. Criptorquidia bilateral. Atrofia muscular de miembros inferiores, en posición de "rana"

(fig. 5). Examen neurológico: reflejos osteotendinosos + en miembros superiores y ++ en miembros inferiores. Potencia muscular discretamente disminuida en miembros inferiores con hipotonía. Temblor de la cabeza en posición sedente. EEG: con las características correspondientes a su edad. Química sanguínea, citología hemática, análisis de orina normales. VDRL: negativo. Punción lumbar normal. Reporte neurooftalmológico sin anomalías. Biopsia de músculo gemelo interno: moderada hipotrofia. Fenistix: negativo en orina tres veces. Estudio psicológico: déficit de 60 por ciento, CI de 40 en relación a su edad. Pneumoencefalograma: cisterna magna gigante, ventrículos laterales agrandados difusamente, surcos de la corteza ensanchados. Estos hallazgos indican atrofia córtico-subcortical difusa y cerebelosa bilateral (fig. 6). Diagnóstico: hipoplasia cerebelosa y retraso mental.

Comentario

El cuadro clínico de estos tres casos denota afección difusa, atribuible sobre todo a los hemisferios cerebelosos. Por los hallazgos radiológicos que concuerdan con la descripción dada por Murphy y Arana⁹ para el diagnóstico de atrofia cerebelosa, se puede concluir que la imagen corresponde a hipoplasia cerebelosa hemisférica bilateral. Los hallazgos electroencefalográficos son totalmente inespecíficos y desde luego no relacionados con el déficit cerebeloso; es posible que estos cambios del electroencefalograma se debiesen a alteraciones difusas corticales que también fueron evidentes tanto por el retraso mental clínico como por el estudio radiológico. De especial relevancia resulta el hecho de que los tres pacientes, siendo hermanos, hijos del mismo padre y madre, induciría a pensar que pudiera tratarse de una afección familiar. Sin embargo, la

investigación de antecedentes familiares en los parientes del padre y de la madre no reveló casos similares, ni enfermedades neurológicas o mentales de ningún tipo. El cariotipo en cada uno de estos casos fue normal. Por lo tanto no fue posible apoyar el diagnóstico de un trastorno del desarrollo cerebeloso de tipo familiar.

Discusión

En la literatura neurológica, sobre todo en la primera mitad de este siglo, se hallan abundantes informes en los que se describen en gran detalle alteraciones del desarrollo del cerebelo en los seres humanos. De hecho una gran mayoría de estos casos se consideran como de origen genético ya que ocasionalmente se observan casos familiares y aun en gemelos.^{2, 3} Todavía recientemente se ha descrito agenesia del vermis cerebeloso en cuatro miembros de una familia y la etiología del padecimiento fue atribuida a un factor puramente genético.¹⁰ Sin embargo, en 1964 y 1965, Kilham y Margolis^{11, 12} mostraron evidencia experimental de que uno de los parvovirus, el virus de la rata, era capaz de producir alteraciones del desarrollo cerebeloso por inoculación en crísetos y gatos recién nacidos. Anatómicamente la lesión producida por el virus de la rata en el cerebelo inmaduro de esos animales consiste en una destrucción muy selectiva de la capa granular del cerebelo que se halla en formación, desde la capa germinal granular externa; esta lesión es exactamente igual a la que se observa en la hipoplasia cerebelosa humana.^{2, 3, 8}

Estudios posteriores de esos mismos autores⁴⁻⁶ contribuyeron a identificar otros virus que reunían características biológicas similares y que por esas características fue-

Cuadro 1 Terminología de los parvovirus

1. Virus picodna o parvovirus — Comité Internacional de Nomenclatura de los Virus
2. Virus picodna mitocóliticos cerebelopáticos o virus picodamn* — Margolis y Kilham⁶

* PICODAMN es un acrónimo formado como sigue:

- PICO = en referencia al tamaño de 200 A°.
 D = en referencia a su composición DNA.
 A = en referencia a la lesión funcional: Ataxia.
 M = en referencia al blanco, células en mitosis.
 N = en referencia a las inclusiones nucleares.

ron designados *picodna*, *picodamn*, *parvovirus* o, descriptivamente, *virus picodna mitocóliticos cerebelopáticos* (cuadro 1). Todos estos virus tienen como característica fundamental localizarse en las células que muestran división mitótica muy activa y destruirlas. En el sistema nervioso central del hombre, y de los mamíferos en general, el cerebelo es una de las estructuras que contiene neuroblastos en división activa por tiempo largo aunque variable después del nacimiento. De ahí que cuando la infección ocurra en el período perinatal los virus se localicen en el cerebelo, destruyan la capa germinal granular externa, obstaculicen la maduración y el desarrollo y aparezcan los síntomas cerebelosos aunque, como se dijo antes, en la especie humana la sintomatología puede no aparecer del todo, ser leve o verse enmascarada por otros síntomas, comúnmente el retardo mental.

Monjan y col.^{13, 14} y Cole y col.¹⁵ han contribuido al estudio de la etiología viral de la hipoplasia cerebelosa al demostrar que uno de los arenovirus, el virus de la coriomeningitis linfocítica, inoculado a ratas recién nacidas produce destrucción de la capa germinal granular externa del cerebelo, al igual que los picodnavirus.

La inoculación intracerebral de otros tipos de virus tales como el virus de las paperas en el criseto, o del virus A de la influenza en el embrión de pollo, producen estrechamiento y oclusión del acueducto de Silvio o alteraciones diversas del tubo neural.^{7, 16, 17} Estos estudios demuestran sin lugar a dudas que en un futuro próximo muchos de los conceptos para otros tipos de anomalías del desarrollo del sistema nervioso central también pueden ser cambiados y aclarados los mecanismos que los producen.

Por lo que concierne a los casos humanos de hipoplasia cerebelosa, ante la evidencia experimental en animales, antes mencionada, sería ridículo dejar de considerar también la etiología viral, aunque hasta el momento no existan casos humanos en los que se haya logrado debidamente la identificación del género de virus capaz de producir la hipoplasia cerebelosa. Si bien en los estudios experimentales se ha observado que el virus se localiza no solamente en las células neuroblásticas del cerebelo, sino también en otras áreas de los hemisferios cerebrales,⁸ ningún autor ha señalado alteraciones morfológicas apreciables en otras áreas, aparte de la lesión cerebelosa. Se menciona este hecho en vista de que en la especie humana la mayoría de casos descritos de hipoplasia cerebelosa se asocian a retraso mental y ocasionalmente a crisis convulsivas. Vale la pena considerar aquí algunas posibilidades que expliquen la asociación de esas otras manifestaciones clínicas, si se acepta de antemano la etiología viral de la hipogenesia cerebelosa. Margolis y Kilham⁹ han demostrado que los virus estudiados por ellos y que inducen la hipoplasia cerebelosa en sus animales de experimentación, son virus mitosicolíticos; esto es,

que se localizan y destruyen las células con gran actividad mitótica en el periodo postnatal inmediato. Ellos señalan que esto ocurre a nivel de la capa germinal granular externa del cerebelo, pero es bien sabido que los centros germinales periventriculares también continúan su actividad neuroblástica después del nacimiento en los mamíferos, incluyendo al hombre.¹⁸ Por lo tanto, es posible suponer que el virus o los virus mitosicolíticos se localicen no solamente en la capa germinal granular externa sino también en los núcleos germinales periventriculares, y estos últimos sufran una destrucción similar a la de la corteza cerebelosa. La destrucción de los núcleos germinales periventriculares da como resultado la disminución acentuada del número de interneuronas en la corteza cerebral. Es bien sabido que las interneuronas de la corteza cerebral son indispensables para la actividad mental y la organización de la conducta.¹⁹ De este modo se puede explicar el déficit mental que se observa en estos casos.

Por lo que concierne a las crisis convulsivas en algunos casos de hipoplasia cerebelosa, se podría argüir un mecanismo similar de destrucción de neuronas e interneuronas, que propiciaría la pérdida de mecanismos inhibitorios a nivel cortical y por ende el desarrollo de crisis convulsivas. Más aún, recientemente se ha señalado que la actividad cerebelosa es importante en la inhibición de la actividad convulsiva²⁰ tanto en animales como en el hombre.²¹

Finalmente debe señalarse que en los casos humanos y animales de hipoplasia cerebelosa, se desarrollan alteraciones morfológicas secundarias en los núcleos del tronco cerebral que conectan con el cerebelo, los cuales sufren degeneración trans-

neuronal. Estas alteraciones secundarias afectan principalmente al núcleo olivar inferior, núcleo rojo, núcleos del puente y a los del rafe de la formación reticular.²² Estas alteraciones secundarias a su vez contribuyen a las manifestaciones clínicas.

REFERENCIAS

1. Combettes: *Absence complète du cervelet, des pédoncules postérieurs et la protubérance cébrale chez une jeune fille morte dans sa onzième année.* Bull. Soc. Anat. de Paris, 5: 148, 1831. (Citado por Dow y Moruzzi.)
2. Dow, R. S. y Moruzzi, G.: *The physiology and pathology of the cerebellum.* Univ. Minn. Press, Minneapolis, 1978, Cap. II (Developmental Anomalies of the Cerebellum), pp. 416-444.
3. Weiner, L. P. y Konigsmark, B. W.: *Hereditary disease of the cerebellar parenchyma.* Birth Defects: Orig. Artic. Series, 7:192, 1971.
4. Kilham, L. y Margolis, G.: *Viral etiology of spontaneous ataxia of cats.* Amer. J. Path. 48:991, 1966.
5. Margolis, G. y Kilham, L.: *Virus induced cerebellar hypoplasia.* Nerv. Ment. Dis. 44: 113, 1968.
6. Margolis, G. y Kilham, L.: *In pursuit of an ataxic hamster, or virus-induced cerebellar hypoplasia.* En: *IAP. Monog. No. 9. The Central Nervous System.* Bailey, O. T. y Smith, D. E. (Eds.). Baltimore, Williams and Wilkins, 1968, pp. 157-183.
7. Johnson, R. T.: *Viral infections and malformations of the nervous system.* Birth Defects: Orig. Artic. Series. 7:56, 1971.
8. Wolf, A. y Cowen, D.: *Perinatal infections of the central nervous system.* En: *Pathology of the Nervous System.* Minckler, J. (Ed.). Nueva York, McGraw Hill, vol. 3, 1972, pp. 2572.
9. Murphy, J. P. y Arana, R.: *Pneumoencephalogram of cerebellar atrophy.* Amer. Roentgenol. 57:545, 1947.
10. Joubert, M. y col.: *Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements ataxia and retardation.* Neurology. 19:813, 1969.
11. Kilham, L. y Margolis, G.: *Cerebellar ataxia in hamsters inoculated with rat virus.* Science. 143:1047, 1964.
12. Kilham, L. y Margolis, G.: *Cerebellar disease in cats induced by inoculation of rat virus.* Science. 148:244, 1965.
13. Monjan, A. A. y col.: *Cerebellar hypoplasia in neonatal rats caused by lymphocytic choriomeningitis virus.* Science. 17:194, 1971.
14. Monjan, A. A. y col.: *Lymphocytic choriomeningitis virus induced cerebellar hypoplasia in neonatal rats.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 181: 202-208, 1971.
15. Cole, G. A. y col.: *Lymphocytic choriomeningitis virus: pathogenesis of acute central nervous system disease.* Fed. Proc. 30:1831, 1971.
16. Johnson, R. T. y Johnson, K. P.: *Hydrocephalus following viral infection: The pathology of aqueductal stenosis developing after experimental mumps virus infection.* J. Neuropath. Exp. Neurol. 27:591, 1968.
17. Johnson, K. P.; Klansja, R. y Johnson, R. T.: *Neural tube defects of chick embryos: An indirect result of influenza. A virus infection.* J. Neuropath. Exp. Neurol. 30:68, 1971.
18. Altman, J.: *Post-natal neurogenesis and the problem of neural plasticity.* En: *Developmental Neurobiology.* Himwich, W. A. (Ed.). Springfield, Thomas, 1970, pp. 197.
19. Escobar, A.: *Cytoarchitectonic derangement in the cerebral cortex of the undernourished rat.* En: *Early Malnutrition and Mental Development.* Cravioto, J.; Hambraeus, L. y Vahlquist, B. (Eds.). The Swedish Nutrition Foundation, Uppsala, 1974, pp. 55-59.
20. Dow, R. S.; Fernández-Guardiola, A. y Manni, E.: *The influence of the cerebellum on experimental epilepsy.* EEG Clin. Neurophysiol. 14:383, 1962.
21. Cooper, I. S.; Crighel, E. y Amin, I.: *Clinical and physiological effects of stimulation of the paleocerebellum in humans.* J. Amer. Geriatr. Soc. 21:40, 1973.
22. Escobar, A. y Dow, R. S.: *Brain stem nuclei in cerebellar hypoplasia. An anatomical study in kitten and human.* Anat. Rec. 154:344, 1966.

INFLUENCIA DEL TRABAJO EN LA MIOPIA

La debatida cuestión de la profilaxis de la miopía se reduce en realidad a dos puntos principales:

1. Evitar que en los niños que entran á la escuela con vicios de refracción que hacen su vista imperfecta, progresen estos defectos, debilitándose más y más no sólo sus facilidades para aprender, sino sus aptitudes para la futura lucha por la vida.
2. Evitar al niño emétrope,, que entra á la escuela con una vista normal, el esfuerzo y la fatiga de los ojos, que pueden conducirlo á la miopía, rodeándole de todas las condiciones de luz, distancia de trabajo, posición conveniente, etc., que preservarán las funciones del más importante de sus órganos de relación.

(Dr. Manuel Uribe Troncoso: *La higiene de la vista en las escuelas*. GAC. MÉD. MÉX. vol. V, 2a. serie, 1o. de febrero de 1905, pág. 31-42.)