

Parálisis cerebral: factores de riesgo prenatales

J.M. Pascual^{a,b}, M.R. Koenigsberger^a

CEREBRAL PALSY: PRENATAL RISK FACTORS

Summary. Prenatal risk factors causing cerebral palsy (CP), here defined as a non-progressive motor abnormality of tone or posture, are much more numerous than once believed, when a great deal of brain injury was attributed to factors surrounding delivery. Scientific advances in genetics and biochemistry, as well as clinical technical advances in, for example, amniotic fluid examination or fetal neuroimaging, has permitted us to find a multiplicity of new etiologies causing neonatal encephalopathy, most of which were formerly attributed to perinatal hypoxia-ischemia. This article reviews an expanded list of etiologies, including asphyxia, which has been found to cause only 6-10% of CP in full term infants, and periventricular leukomalacia, which is associated with 30-50% of CP in premature births. We also review a few of the genetic causes of CP, which lead to metabolic encephalopathies in some cases, to congenital anomalies in others, and sometimes to both. We discuss maternal gestational or intrapartum infections which may affect the fetus by direct in utero contagion or by other less direct means. Inborn metabolic errors affecting the fetus, such as diabetes, are touched on, as are the effects of maternal medications or recreational drugs on the fetus. Finally, we briefly cite the curious phenomenon occurring in multiple births, namely the potential of CP in the surviving infant or infants were the others have died in utero. [REV NEUROL 2003; 37: 275-80]

Key words. Cerebral palsy. Congenital. Fetal. Intrauterine. Leukomalacia. Paraplegia. Spasticity.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) del feto es muy vulnerable durante su estancia en el útero materno. La lesión de la sustancia blanca, los ganglios basales y el cerebelo puede causar alteraciones patológicas estáticas que producen alteraciones del movimiento y de la postura y que se definen colectivamente como parálisis cerebral (PC), término de escasa utilidad clínica, pues se interpreta erróneamente como designativo de una sola enfermedad, aunque sigasiendo de favorito uso epidemiológico y administrativo.

En realidad, se sabe relativamente poco sobre las causas de la PC, una de las afecciones más comunes de la neurología infantil, que alcanza una incidencia de 2-3 por cada 1.000 nacimientos a término [1, 2] pero que no se restringe a este grupo poblacional. En los prematuros, la incidencia es, de hecho, mucho más alta, ya que alcanza entre 12 y 64 por cada 1.000 niños nacidos prematuramente [3].

A pesar de los descubrimientos que se han realizado en el último siglo, y en especial en la última década, con respecto a diversos aspectos genéticos, bioquímicos y radiológicos, sólo es posible sospechar la causa de la PC en una fracción de los casos. Para el neuropediatra, que se enfrenta comúnmente con neonatos con disminución del nivel de conciencia y convulsiones tras partos complicados, es especialmente difícil entender que la asfixia no representa la causa principal de la PC, sino sólo un 6 a un 10%, como han puesto de manifiesto diversos estudios [4]. Una expli-

cación de este fenómeno, la encefalopatía neonatal, que comúnmente se acompaña de escasa puntuación en la escala de Apgar, es el resultado de fenómenos que se parecen a la asfixia pero no lo son, como las infecciones placentarias u otras (muy diversas) enfermedades metabólicas y genéticas [5].

Como consecuencia del desconocimiento de las causas de la parálisis cerebral, es difícil anticipar los posibles riesgos prenatales a los cuales se someten el embrión y el feto desde el momento de la concepción hasta su exposición al medio extrauterino de 160 a 280 días después. No obstante, se ha experimentado cierto progreso y se han aclarado algunos errores que han mejorado la comprensión del grupo heterogéneo de procesos agrupados bajo el término PC. En algún caso, se han desarrollado tratamientos específicos como consecuencia del descubrimiento de su fisiopatología. En este trabajo exponemos los procesos prenatales hereditarios, en especial los tratables, y repasamos los mecanismos anóxicos, infecciosos, tóxicos y vasculares, algunos de los cuales son mejor conocidos, y otros de importancia reconocida en tiempos más recientes.

INSUFICIENCIA CIRCULATORIA Y LESIÓN ISQUÉMICA FETAL

Numerosos estudios han vinculado concluyentemente la deficiencia de perfusión cerebral con la degeneración de su sustancia blanca (leucomalacia), especialmente en la zona periventricular, que aloja los axones que descendían hacia el tracto piramidal y que conecta con las motoneuronas inferiores del huso lumbar medular [6]. Los vasos cerebrales de los recién nacidos prematuros son especialmente vulnerables a los cambios de presión arterial, especialmente antes de las 32 semanas de gestación y cuando coexisten otras enfermedades. La circulación cerebral pierde su capacidad autorreguladora y el flujo sanguíneo refleja entonces la presión arterial media directamente, que es de por sí lábil, incluso en ausencia de otros factores mórbidos [7]. La interrupción de la circulación conlleva la necrosis de la zona periventricular, con la correspondiente liberación al espacio extracelular de ácido glutámico, el cual actúa sobre los receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), probablemente amplificando la lesión original

Recibido: 11.03.03. Aceptado: 12.03.03.

^a Division of Pediatric Neurology, Columbia University, Children's Hospital of New York. ^b Colleen Giblin Laboratories for Pediatric Neurology Research, Neurological Institute of New York, Nueva York, Estados Unidos.

Correspondencia: Dr. Juan M. Pascual, Division of Pediatric Neurology, Columbia University, Children's Hospital of New York, 180 Fort Washington Avenue, New York, NY 10032, USA. E-mail: verynervous@neuro.columbia.edu.

Agradecimientos. Dedicamos este trabajo a nuestros pacientes y sus familias y agradecemos el apoyo institucional de los departamentos de Neurología y Pediatría de la Universidad de Columbia.

JMP recibe apoyo del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NS0169), la Colleen Giblin Foundation, la Spinal Muscular Atrophy Foundation y la Park Foundation.

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

[8]. El mecanismo patológico común a diversos tipos celulares conlleva la acumulación intracelular de calcio [9] a través, en un principio, del receptor de NMDA. El tipo celular más vulnerable es el oligodendrocito [10].

Un factor asociado es la dependencia del cerebro fetal de la glucólisis anaerobia, que se ve directamente limitada por la disponibilidad de glucosa intravascular, dada la escasa capacidad del cerebro humano para acumular glucógeno [11, 12]. La deficiencia de sustrato para la glucólisis causa una disminución de la concentración de ATP, que a su vez conlleva la detención de la ATPasa de Na^+yK^+ , con el equilibrado del gradiente iónico de concentración que existe a través de la membrana celular [13]. De hecho, la asociación de hipoglucemia con hipoperfusión ejerce un efecto multiplicativo devastador sobre el cerebro humano en desarrollo, que no siempre se tiene suficientemente en cuenta en la práctica. Por todas estas razones, se considera que no puede existir encefalopatía hipóxicoisquémica sin depresión del sistema nervioso detectable clínicamente. Con base en estas observaciones, ciertos inhibidores del receptor de NMDA y de otros canales iónicos asociados con la regulación de la excitabilidad celular y, por tanto, con el mantenimiento de la concentración de calcio intracelular, proporcionan un cierto grado de protección contra la necrosis en modelos animales de encefalopatía hipóxica e isquémica [14, 15]. No obstante, el uso de estos fármacos en la clínica es impracticable, debido a la carencia de métodos fiables para la determinación del estado circulatorio y metabólico cerebral. Un limitado estudio clínico de la nicarpidina en los recién nacidos afligidos por asfixia tuvo que interrumpirse a causa de la aparición de insuficiencia cardíaca y circulatoria [16]. De valor comparablemente incierto es la inducción de hipotermia tras la aparición de encefalopatía [17], que parece enlentecer el proceso degenerativo pero no sus consecuencias finales [15].

ENFERMEDADES GENÉTICAS

Es fundamental el conocimiento detallado de estas enfermedades, pues su diagnóstico permite ofrecer consejo genético y, en algunos casos, tratamiento eficaz mediante la intervención dietética o farmacológica sobre el metabolismo. Las enfermedades que se confunden con más frecuencia con la PC se citan a continuación, aunque la lista que aquí se ofrece no es exhaustiva [18] (Tabla).

Síndrome de Angelman

Este síndrome lo causa frecuentemente (aunque no siempre) una delección del cromosoma 15. Cursa con episodios convulsivos menores, actitud jocosa constante, defecto grave del lenguaje y ataxia, y no es progresivo. En todos los casos debe realizarse un análisis cromosómico, incluido un estudio de disomía paterna del cromosoma 15 [19].

Síndrome de Rett

El curso de este síndrome es lento e insidioso, y simula la PC especialmente cuando se asocia a espasticidad. Sin embargo, la deceleración del perímetro cefálico, los movimientos estereotípicos de las manos en la línea media somática, las convulsiones, los episodios de hiperventilación y la pérdida de la ambulación son sugestivos, especialmente –aunque no exclusivamente– cuando se trata de niñas, y deben investigarse mediante un análisis del gen MeCP2 [20].

Distrofias musculares congénitas

En estos síndromes, que comúnmente se asocian a alteraciones estructurales cerebrales detectables radiológicamente, destaca la

Tabla. Enfermedades que se confunden con la parálisis cerebral. Se incluyen procesos que simulan la parálisis cerebral y que deben excluirse de este diagnóstico mediante su sospecha clínica, seguida de los estudios confirmativos apropiados. La lista se divide en dos grupos, según la disponibilidad de métodos de diagnóstico genético de uso clínico (aunque numerosas enfermedades en el segundo grupo pueden diagnosticarse en laboratorios de investigación) [54]. Ambos se han ordenado de acuerdo con la relativa frecuencia con que los autores han diagnosticado estas enfermedades, sin pretender implicaciones epidemiológicas.

Enfermedades diagnosticables genéticamente
Malformaciones cerebrales
Aneuploidías
Embolismo cerebral prenatal
Enfermedades mitocondriales (NARP)
Síndrome de Angelman
Deficiencia de la deshidrogenasa del ácido pirúvico ^a
Síndrome de Rett
Ataxia telangiectasia
Aciduria glutárica tipo 1 ^a
Paraplejía espástica progresiva hereditaria
Ataxia espinocerebelosa ligada al cromosoma X
Enfermedades diagnosticables mediante análisis químico o estructural
Malformaciones cerebrales
Embolismo cerebral prenatal
Enfermedades mitocondriales no sindrómicas ^a
Leucodistrofia metacromática
Enfermedad de Krabbe
Gangliosidosis GM1
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
Lipofuscinosis ceroides neuronal tipo Jansky-Bielschowski
Deficiencia de la coenzima Q10 ^a
Deficiencia de la isomerasa de la fosfomanosa
Adrenoleucodistrofia
Enfermedad de Segawa ^a
Síndrome de Lesch-Nyhan ^a
Síndrome de Walker-Warburg
Deficiencia de arginasa ^a
Adrenomieloneuropatía
Deficiencia de sintetasa de la holocarboxilasa ^a
Distrofia neuroaxonal infantil
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
Aciduria 3-metilglutacónica
Deficiencia de la carboxilasa del 3-metilcrotonil coenzima A

^a Enfermedades para las que se recomienda un tratamiento específico.

hipotonía y la hiporreflexia, aunque varios de ellos cursan con malformaciones cerebrales agudas (heterotopias, paquigiria y microgiria, leucoencefalopatía), hidrocefalia y disfunción de la motoneurona superior (por ejemplo, el síndrome de Walker-Warburg). En un grupo de estas enfermedades, como la que causa la deficiencia de merosina, la disfunción neurológica es mínima, mientras que en otros tipos la disfunción cerebral estática constituye el síndrome dominante. El uso de nuevos marcadores genéticos, junto con las características radiológicas típicas, ha permitido dilucidar una gran parte de estos síndromes [21].

Paraplejías hereditarias

Estas enfermedades se asocian a la espasticidad y pueden afectar al nervio óptico, al cerebelo y al desarrollo intelectual. Aunque su curso es a veces insidioso y casi indetectablemente progresivo, el carácter familiar de la enfermedad sugiere el diagnóstico, que se ha asignado, en numerosos casos, a loci cromosómicos [22].

Enfermedades mitocondriales

La combinación de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP), junto con el análisis del ADN mitocondrial, permiten el diagnóstico [23] de estas enfermedades, mientras que otras alteraciones no sindrómicas de la cadena respiratoria pueden también cursar con una disfunción neurológica relativamente estática. En el momento presente, el diagnóstico de muchas de estas enfermedades está restringido a centros altamente especializados, debido a su heterogeneidad clínica y a la complejidad de la metodología necesaria para su estudio.

Deficiencia de la deshidrogenasa del ácido pirúvico

La principal deficiencia de esta enzima mitocondrial se debe a la mutación del gen que codifica la subunidad E1 α , que se localiza en el cromosoma X [24]. La variante que se confunde con la PC afecta a niñas oligosintomáticas, que presentan alteraciones faciales similares a las que se documentan en el síndrome alcohólico fetal, acidosis láctica y agenesia del cuerpo caloso. A veces se asocian convulsiones. El tratamiento mediante suplementos de tiamina y la dieta cetogénica pueden mejorar la enfermedad significativamente.

Enfermedad de Segawa (disonía tratable con dopa)

El defecto de la ciclohidrolasa del GTP, heredable de manera autosómica dominante, produce disonía que empeora durante el curso del día y que simula la diplejía espástica. El diagnóstico se realiza por medio del análisis del metabolismo de la dopa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la enfermedad responde adecuadamente al tratamiento con L-dopa, sin que influya la edad en el momento del diagnóstico o la duración de su administración [25].

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Esta enfermedad, heredable de forma autosómica recesiva, cursa con diversas malformaciones somáticas y cerebrales leves y retraso mental, asociados a bajos niveles plasmáticos de colesterol, que se detectan en análisis rutinarios y, en algunos casos leves, simula la PC [26].

Aciduria glutárica tipo 1

Este síndrome conlleva una deficiente opercularización cerebral, con un ensanchamiento de la fisura de Silvio y la exposición de la ínsula, disonía y excreción de ácido glutárico con predisposición a hematomas subdurales y la ocupación extraaxial de la cavidad craneal por líquido, lo que causa macrocefalia. El diag-

nóstico debe incluir el estudio de la actividad de la deshidrogenasa del glutaril-coenzima A en los fibroblastos, pues no siempre se excreta ácido glutárico en la orina en cantidades anormales. Se han confundido varios casos con traumatismo craneal intencional, especialmente cuando no se reconoce el retraso mental y la disonía subyacente que suelen mostrar estos niños. El tratamiento con carnitina y riboflavina (en casos especiales) y la restricción de lisina y triptófano previenen la manifestación de la enfermedad cuando se detecta en su estadio presintomático [27].

Síndrome de Lesch-Nyhan

En sus estadios iniciales, la deficiencia de la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa se presenta con retraso mental y disonía. Posteriormente, aparece espasticidad y, a veces, convulsiones. El diagnóstico se realiza mediante la detección de una concentración alta de ácido úrico sanguíneo [28]. El tratamiento con alopurinol no ofrece ninguna mejoría neurológica, pero previene los efectos de la hiperuricemia en otros tejidos.

Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y otras leucodistrofias

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher es una leucodistrofia que se asocia a la mutación del cromosoma X causada por la mutación de la proteína proteolípida, que puede ser muy lentamente progresiva, aunque el nistagmo precoz ayuda a diferenciarla de la PC [29]. La adrenoleucodistrofia, también asociada al cromosoma X, se diagnostica por medio del análisis de ácidos grasos plasmáticos. El curso de ambas puede ser muy lento o casi estático, pero las alteraciones radiológicas son características; predomina la leucoencefalopatía confluyente de la sustancia blanca occipital. El tratamiento es, por el momento, insatisfactorio [30].

Deficiencia de arginasa

Este síndrome causa diplejía espástica y se acompaña a veces de atetosis y convulsiones con hiperamonemia. A diferencia de otros trastornos del ciclo de la urea, las crisis dietéticas y metabólicas no son frecuentes. El tratamiento dietético con restricción del consumo proteico ofrece cierta protección neurológica [31].

INFECCIONES

Las infecciones intrauterinas afectan al feto mediante dos mecanismos principales; el primero es el proceso de la infección materna que invade por vía placentaria, vaginal o sanguínea al feto; el segundo, aún especulativo, propone que la infección materna afecta al feto de manera indirecta. Es bien sabido que la infección materna puede producir un parto prematuro que, naturalmente, expone al niño al riesgo de una hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular (LPV) durante las primeras semanas del posparto. Varios trabajos recientes [32,33] han explorado la ya establecida noción [33] de que la infección materna produce citocinas que se asocian al desarrollo de LPV. Se ha propuesto que estos factores, entre los cuales se encuentran las interleucinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), pueden causar encefalopatía en el neonato a término que posteriormente desarrolla PC (ver más adelante), aunque la evidencia disponible es asociativa y no causal.

Infecciones directas del feto

En los casos de invasión directa desde la madre al feto, la lesión depende del momento de la infección en el contexto de la gestación. Por ejemplo, la rubéola causa graves anomalías en el primer trimestre en múltiples sistemas, como el corazón (malformación), huesos

(destrucción), ojos (cataratas) y cerebro, lo que resulta en microcefalia con retraso mental y PC. Durante los últimos meses de la gestación, la rubéola puede aún causar mínimas lesiones cerebrales. La infección fetal por citomegalovirus (CMV) o sífilis puede producir daño grave al comienzo de la gestación, o solamente seropositividad, sin que afecte al recién nacido, cuando la infección tiene lugar al final del embarazo. La infección por herpesvirus II (más común que la del virus tipo I) sólo afecta al feto al final del parto. La toxoplasmosis causa daño intrauterino cerebral y ocular que continúa durante el período posnatal si no se instaura un tratamiento. De todas estas enfermedades, la toxoplasmosis y la sífilis son tratables. La toxoplasmosis y la encefalopatía por CMV deben documentarse siempre adecuadamente mediante tomografía computarizada (TAC) cerebral, (que debe revelar calcificaciones periventriculares), examen oftalmológico y demostración de inmunoglobulinas IgM específicas. La infección intrauterina por VIH puede afectar al feto por la ruta vertical, es decir, vaginal. La invasión del feto da lugar, tarde o temprano, a un síndrome neurológico cuyos rasgos principales son el retraso mental y la PC, aunque la enfermedad es progresiva en la mayoría de casos sin tratamiento. En las madres con sida, la transmisión del virus disminuye significativamente cuando la madre recibe tratamiento antirretroviral durante el embarazo [34].

Infecciones sin invasión fetal

Desde hace más de dos décadas, se sabe que la sepsis causada por gérmenes gramnegativos se asocia a un riesgo siete veces mayor de LPV que en condiciones asépticas [35]. De hecho, la inyección experimental de endotoxinas bacterianas se asocia a la producción cerebral de interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8 y factor de necrosis tumoral. Semejante producción de mediadores inflamatorios tiene lugar cuando las vías respiratorias fetales son colonizadas por *M. hominis* y *U. urealyticum*, los cuales pueden acelerar el parto prematuramente y contribuir al desarrollo de la enfermedad pulmonar crónica (broncodisplasia pulmonar) del lactante [36]. La presencia de LPV se asocia a la elevación de los factores inflamatorios que se citan en el área de la lesión. La coexistencia con infección intrauterina se sigue de un aumento en la densidad de estos factores en el cerebro fetal, y sugiere la asociación entre las infecciones extraneurológicas y la PC, especialmente la LPV en prematuros [37]. Cálculos recientes sitúan la prevalencia de corioamnionitis entre el 10 y el 20% de todos los embarazos [38], aunque puede ser asintomática en la mitad de los casos, pero detectable mediante el examen histológico placentario y el cultivo del líquido amniótico.

MALFORMACIONES CEREBRALES

Numerosas malformaciones macroscópicas o microscópicas causan encefalopatía estática que puede asociarse con la hidrocefalia o la epilepsia. Un número creciente de éstas las causan enfermedades metabólicas, como la deficiencia de la dehidrogenasa del ácido pirúvico, el síndrome de Zellweger, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz o la hiperglicinemia no cetónica [39]. Del resto, una creciente proporción se debe a trastornos genéticos de la migración neuronal, que se define como el proceso celular que determina la histogénesis de la corteza cerebral, en el que participan las fibras de la glía radial, varios receptores, ligandos y señales químicas locales de detención de la migración neuronal. Se han descrito mutaciones genéticas causantes de la lisencefalia, la heterotopia subcortical en banda y la heterotopia nodular periventricular [40]. Una parte de estas malformaciones se pone de manifiesto mediante resonancia magnética cerebral (RM), mientras que otras, que cur-

san con un número ligeramente excesivo de neuronas ectópicas en la sustancia blanca o con displasia celular, permanecen indetectables con la resolución actual habitual de 1,5 a 3 T [41].

Una malformación detectable en el útero y potencialmente tratable precozmente es la espina bífida, que cursa con una concentración elevada de alfafetoproteína en el líquido amniótico y es visible mediante una ecografía prenatal, así como cuando se asocia a la ventriculomegalia y al meningomielocelo. Esta malformación puede operarse en el útero, con el resultado de una menor incidencia de hidrocefalia progresiva y de secuelas de la malformación de Chiari tipo II en el recién nacido [42]. Un factor de gran importancia por su frecuencia es la edad materna. El embarazo por encima de los 35 años se asocia a cromosomopatías como las trisomías 13, 18 y 21 y a aneuploidías de los cromosomas sexuales. Estas enfermedades se pueden asociar a diversas malformaciones del SNC que causan PC, así como a quistes del plexo coroideo. La amniocentesis, seguida de la determinación de la concentración de alfafetoproteína y de la integridad del cariotipo, combinada con la ecografía, es el método diagnóstico más eficaz para estas anomalías. Hasta un 81% de los fetos con alteraciones cromosómicas presentan malformaciones detectables mediante ecografía, que pueden ser de ayuda para planificar el curso del embarazo o del parto [43].

INFARTOS CEREBRALES PRENATALES Y PERINATALES

Los infartos cerebrales afectan a 1 de 4.000 niños nacidos a término. La mitad de éstos desarrollan PC de tipo hemipléjico que a veces no se manifiesta hasta meses después del parto. La incidencia de los infartos prenatales ha sido más caracterizada desde la instauración de la ecografía y la RM cerebral prenatales y postnatales. En la mayor parte de los casos, se desconoce la causa del infarto cerebral, excepto cuando es consecuencia de la asfisia. En contraste con lo que se ha supuesto tradicionalmente, el embolismo placentario causa una minoría de los infartos isquémicos cerebrales [44], mientras que las enfermedades genéticas de la coagulación sanguínea constituyen un grupo de causas en expansión [45]. La evaluación de todo posible infarto isquémico prenatal incluye: determinación de la actividad de las proteínas C y S y de la antitrombina, evaluación de la resistencia a la proteína C activada, determinación del factor V de Leiden, de mutaciones o polimorfismos en el gen de la protrombina, de la existencia de la variante de la reductasa del ácido metiléntetrahidrofólico, así como la cuantificación de anticuerpos contra la anticardiolipina y el anticoagulante del lupus, y un análisis detallado de la historia familiar, con especial referencia a los tromboembolismos [46].

INTOXICACIONES Y FÁRMACOS

El feto puede intoxicarse en el útero de varias maneras. Las toxinas ambientales pueden ser ingeridas o respiradas por la madre, como en el caso del metilmercurio, mientras que numerosos fármacos y drogas, como la cocaína, se ingieren o inhalan intencionalmente. Por último, ciertas enfermedades metabólicas de la madre en las que existe carencia o exceso de metabolitos, como el iodo en el hipotiroidismo o la glucosa en la diabetes, se asocian con malformaciones o con PC.

Metilmercurio

En varias ocasiones, y en distintos continentes, el mercurio, en su forma metilada, se ha vinculado con la PC. En la bahía de Minima-

ta, en Japón, hubo 2.500 envenenamientos por el metilmercurio acumulado en los peces; produjo temblores, ataxia y neuropatía periférica en los adultos que se intoxicaron [47]. El estudio anatómico de una niña que nació en 1957 y a la que se le diagnosticó con PC y convulsiones, demostró atrofia cerebral y cerebrosa, así como desmielinización de los nervios periféricos [48].

Hidantoína

Un fármaco que los epilépticos usan comúnmente es la hidantoína. La incidencia de grandes malformaciones del sistema nervioso (como la holoprosencefalia, asociada al retraso mental) y de otros sistemas (hipertelorismo, nariz ancha y deprimida, nariz corta y uñas hipoplásticas) aumenta con el consumo de esta medicación durante el primer trimestre, frecuentemente antes de la detección del embarazo. Este riesgo aumenta cuando la madre recibe fenobarbital simultáneamente. De hecho, todos los fármacos antiepilépticos conllevan un cierto riesgo de malformación fetal grave [49]. Desde un punto de vista histórico, la trimetadiona, usada durante muchos años para el *petit mal* epiléptico, fue el primer fármaco anticonvulsivo que se asoció a un síndrome malformativo.

Cocaína

Hay pocos estudios sólidos sobre la asociación entre las drogas y la disfunción cerebral infantil, en parte a causa de que las madres adictas frecuentemente exponen al feto a varias drogas, y complican los efectos del consumo de alcohol y tabaco. No obstante, los hijos de madres que consumen cocaína pueden ser microcefálicos y manifestar un tono muscular anormalmente elevado [50]. No se sabe con qué frecuencia esta alteración del tono es transitoria y cuántos de estos niños desarrollan PC.

Diabetes maternal

La macrosomía es uno de los muchos riesgos que sufren los hijos de madres con diabetes gestacional. La asociación neurológica malformativa mejor conocida es la de la regresión caudal con disgenesia sacra. A ésta se unen grandes malformaciones del SNC cuando la concentración de glucosa materna no se controla durante

las primeras semanas de la gestación. Al concluir la gestación, la hipoglucemia que estos niños muestran puede producir convulsiones neonatales con serias consecuencias neurológicas [51].

Embarazo múltiple

Es bien conocido que la incidencia de PC es más alta en los gemelos que en los niños producto de embarazos individuales. La incidencia aumenta, en el primer caso, de 2-3/1.000 a 7-12/1.000 gemelos nacidos. El riesgo de PC es mayor en los gemelos monocoriónicos que en los dicoriónicos, y este aumento de la incidencia es más alto que el que se espera si sólo se asociara a la prematuridad o al bajo peso neonatal. El riesgo de PC en el único niño superviviente de un parto gemelar es también significativamente más alto. Las razones de este fenómeno se desconocen, aunque se han propuesto alteraciones hemodinámicas (transfusión entre gemelos) o metabólicas, por las cuales ciertos hipotéticos productos tóxicos procedentes del gemelo destruido dañan el cerebro del superviviente. Con frecuencia, los niños con PC son producto de embarazos gemelares en los que uno de los fetos se elimina en fases tempranas de la gestación. Se sugiere, finalmente, la posible contribución de alteraciones genéticas que afectan al desarrollo intrauterino y acaban con la vida del gemelo menos favorecido o más gravemente afectado y limitan el desarrollo del superviviente [52,53].

CONCLUSIONES

La mayor contribución al estudio y tratamiento de la parálisis cerebral ha sido proporcionada por el descubrimiento de múltiples enfermedades genéticas, metabólicas o lentamente degenerativas que antes se incluían bajo estarúbrica inespecífica. Como consecuencia del conocimiento de las alteraciones moleculares subyacentes en muchas de estas enfermedades, algunas de ellas reciben un tratamiento que, en algunos casos, es eficaz. Una parte de éstas se diagnostican mediante métodos genéticos, y su patrón hereditario o diagnóstico prenatal puede servir de referencia para planificar o modificar el curso de futuros embarazos, con la reducción del peso que estas enfermedades ejercen sobre la familia y sobre la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics* 2002; 110: 1220-5.
2. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 146-50.
3. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 135-51.
4. Vannucci RC. Experimental biology of cerebral hypoxia-ischemia: relation to perinatal brain damage. *Pediatr Res* 1990; 27: 317-26.
5. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 1991; 145: 1325-31.
6. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant—current concepts of pathogenesis and prevention. *Biol Neonate* 1992; 62: 231-42.
7. Pryds O. Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann Neurol* 1991; 30: 321-9.
8. Choi DW, Monyer H, Giffard RG, Goldberg MP, Christine CW. Acute brain injury, NMDA receptors, and hydrogen ions: observations in cortical cell cultures. *Adv Exp Med Biol* 1990; 268: 501-4.
9. Siesjo BK, Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 127-40.
10. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001; 50: 553-62.
11. Siesjo BK, Plum F. Cerebral energy metabolism in normoxia and in hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1971; 45: 81-101.
12. Forsyth R, Fray A, Boutelle M, Fillenz M, Middleditch C, Burchell A. A role for astrocytes in glucose delivery to neurons? *Dev Neurosci* 1996; 18: 360-70.
13. Stys PK. Anoxic and ischemic injury of myelinated axons in CNS white matter: from mechanistic concepts to therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 2-25.
14. Meldrum BS, Evans MC, Swan JH, Simon RP. Protection against hypoxic/ischaemic brain damage with excitatory amino acid antagonists. *Med Biol* 1987; 65: 153-7.
15. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998; 102: 885-92.
16. Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D. The use of a calcium-channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 567-74.
17. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997; 99: 248-56.
18. Gupta R, Appleton RE. Cerebral palsy: not always what it seems. *Arch Dis Child* 2001; 85: 356-60.
19. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003; 40: 87-95.
20. Shahbazian MD, Zoghbi HY. Rett syndrome and MeCP2: linking epigenetics and neuronal function. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1259-72.
21. Dubowitz V. Congenital muscular dystrophy: an expanding clinical syndrome. *Ann Neurol* 2000; 47: 143-4.
22. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Clin* 2002; 20: 711-26.
23. Zeviani M, Bonilla E, De Vivo DC, DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Neurol Clin* 1989; 7: 123-56.

24. Robinson BH, MacKay N, Chun K, Ling M. Disorders of pyruvate carboxylase and the pyruvate dehydrogenase complex. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 452-62.
25. Segawa M, Nishiyama N, Nomura Y. DOPA-responsive dystonic parkinsonism—pathophysiologic considerations. *Adv Neurol* 1999; 80: 389-400.
26. Opitz JM, Gilbert-Barness E, Ackerman J, Lowichik A. Cholesterol and development: the RSH ('Smith-Lemli-Opitz') syndrome and related conditions. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21: 153-81.
27. Hoffmann GF, Zschocke J. Glutaric aciduria type I: from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 381-91.
28. Nyhan WL. The recognition of Lesch-Nyhan syndrome as an inborn error of purine metabolism. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 171-8.
29. Bouloche J, Aicardi J. Pelizaeus-Merzbacher disease: clinical and nosological study. *J Child Neurol* 1986; 1: 233-9.
30. Yool DA, Edgar JM, Montague P, Malcolm S. The proteolipid protein gene and myelin disorders in man and animal models. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 987-92.
31. Iyer R, Jenkinson CP, Vockley JG, Kern RM, Grody WW, Cederbaum S. The human arginases and arginase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998; 21 (Suppl 1): S86-100.
32. Kadhim H, Tabarki B, Prez CD, Sebire G. Cytokine immunoreactivity in cortical and subcortical neurons in periventricular leukomalacia: are cytokines implicated in neuronal dysfunction in cerebral palsy? *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 105: 209-16.
33. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 553-8.
34. Sánchez PJ. Perinatal infections and brain injury: current treatment options. *Clin Perinatol* 2002; 29: 799-826.
35. Eklind S, Mallard C, Leverin AL, Gilland E, Blomgren K, Mattsby-Baltzer I, et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1101-6.
36. Ghezzi F, Gómez R, Romero R, Yoon BH, Edwin SS, David C, et al. Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 5-10.
37. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 25-9.
38. Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1417-24.
39. Nissenkorn A, Michelson M, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T. Inborn errors of metabolism: a cause of abnormal brain development. *Neurology* 2001; 56: 1265-72.
40. Ross ME, Walsh CA. Human brain malformations and their lessons for neuronal migration. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1041-70.
41. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719-32.
42. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 1999; 282: 1819-25.
43. DeVore GR. The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 2001; 21: 40-5.
44. Burke CJ, Tannenber AE. Prenatal brain damage and placental infarction—an autopsy study. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 555-62.
45. Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. *Clin Perinatol* 2002; 29: 693-724, vi-vii.
46. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001; 50: 163-8.
47. Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol* 1995; 25: 1-24.
48. Mendola P, Selevan SG, Gutter S, Rice D. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 188-97.
49. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41: 1436-43.
50. Chiriboga CA, Vibbert M, Malouf R, Suárez MS, Abrams EJ, Heagarty MC, et al. Neurological correlates of fetal cocaine exposure: transient hypertension of infancy and early childhood. *Pediatrics* 1995; 96: 1070-7.
51. Vaarasmaki MS, Hartikainen A, Anttila M, Pramila S, Koivisto M. Factors predicting peri- and neonatal outcome in diabetic pregnancy. *Early Hum Dev* 2000; 59: 61-70.
52. Blickstein I. Cerebral palsy in multifoetal pregnancies. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 352-5.
53. Malone FD, Craigo SD, Chelmow D, D'Alton ME. Outcome of twin gestations complicated by a single anomalous fetus. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 1-5.
54. University of Washington-National Institutes of Health. GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online): www.geneclinics.org. Fecha última consulta: 05.06.2003.

PARÁLISIS CEREBRAL: FACTORES DE RIESGO PRENATALES

Resumen. Los factores de riesgo de la parálisis cerebral (PC) de origen prenatal, definida como anomalía permanente y no progresiva del movimiento y la postura, son más numerosos de lo que antes se creía, cuando a menudo se suponía que la PC se debía a dificultades perinatales y, en especial, a las que acontecían durante el parto. Los avances en genética y bioquímica, asistidos por desarrollos técnicos, como el examen del líquido amniótico y las técnicas radiológicas, han permitido descubrir nuevas causas de las encefalopatías neonatales que antes se atribuían a la isquemia perinatal. Repasamos varias nociones antiguas y nuevos mecanismos de la PC, entre ellas el hipóxico o asfíxia, que sólo causa el 10% de la PC en niños nacidos a término, y se manifiesta como la bien conocida leucomalacia periventricular, causante predilecta de la PC del niño prematuro. Además, presentamos diversas enfermedades genéticas que producen alteraciones bioquímicas en unos casos y malformaciones congénitas en otros, y que en ocasiones producen los dos casos. Se mencionan los factores infecciosos de la madre, que parecen asociarse con la PC en el recién nacido, aunque esto no esté demostrado. También citamos ejemplos de toxinas maternas, bien causadas por alteraciones metabólicas de la madre, como la diabetes, bien por el consumo de medicinas o drogas, que pueden producir PC. Concluimos citando los embarazos múltiples, en los que se puede dar PC, especialmente en los supervivientes de partos donde uno o más de los fetos fallece durante el embarazo. [REV NEUROL 2003; 37: 275-80]

Palabras clave. Congénito. Espasticidad. Fetal. Intrauterino. Leucomalacia. Parálisis cerebral. Paraplejía.

PARALISIA CEREBRAL: FACTORES DE RISCO PRÉ-NATAIS

Resumo. Os factores de risco da paralisia cerebral (PC) de origem pré-natal, definida como anomalia permanente e não progressiva do movimento e da postura, são mais numerosos do que anteriormente se julgava, quando se supunha que a PC era atribuível a dificuldades perinatais e, em especial, às que ocorriam durante o parto. Os avanços em genética e bioquímica, assistidos pela evolução das técnicas, como por exemplo o exame do líquido amniótico e as técnicas radiológicas, permitiram descobrir novas causas das encefalopatias neonatais que antes se atribuía a isquemia perinatal. Revemos várias noções antigas e novos mecanismos da PC, entre elas a hipoxia ou asfíxia, que apenas causa 10% da PC em crianças de termo, e manifesta-se como, a bem conhecida leucomalacia periventricular, causador predilecto da PC da criança prematura. Além disso, apresentamos diversas doenças genéticas que produzem alterações bioquímicas em uns e malformações congénitas em outros, e ocasionalmente verificam-se os dois casos contemporaneamente. Mencionam-se os factores infecciosos da mãe que parecem associar-se à PC no recém-nascido, embora isto não esteja demonstrado. Também citamos exemplos de toxinas maternas, causadas quer por alterações metabólicas da mãe, como a diabetes, quer pelo consumo de medicamentos ou drogas, que podem produzir PC. Concluimos citando as gravidezes múltiplas, e nas quais pode ocorrer a PC, especialmente nos sobreviventes de partos onde um ou mais fetos falecem durante a gravidez. [REV NEUROL 2003; 37: 275-80]

Palavras chave. Congénito. Espasticidade. Fetal. Intra-uterino. Leucomalacia. Paralisia cerebral. Paraplegia.