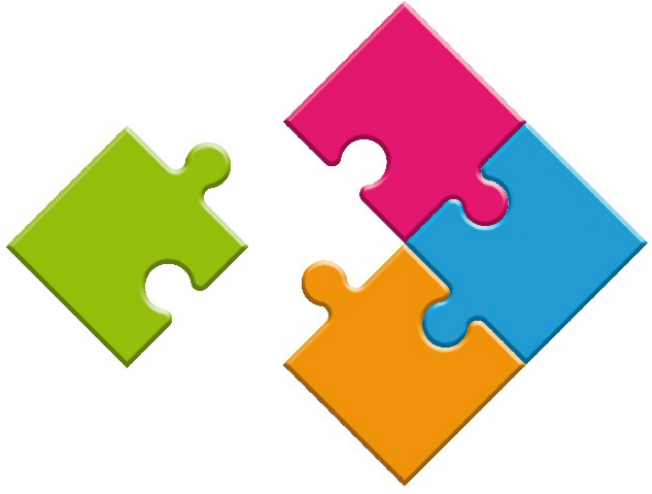
# NEUROEMBRIOLOGÍA I

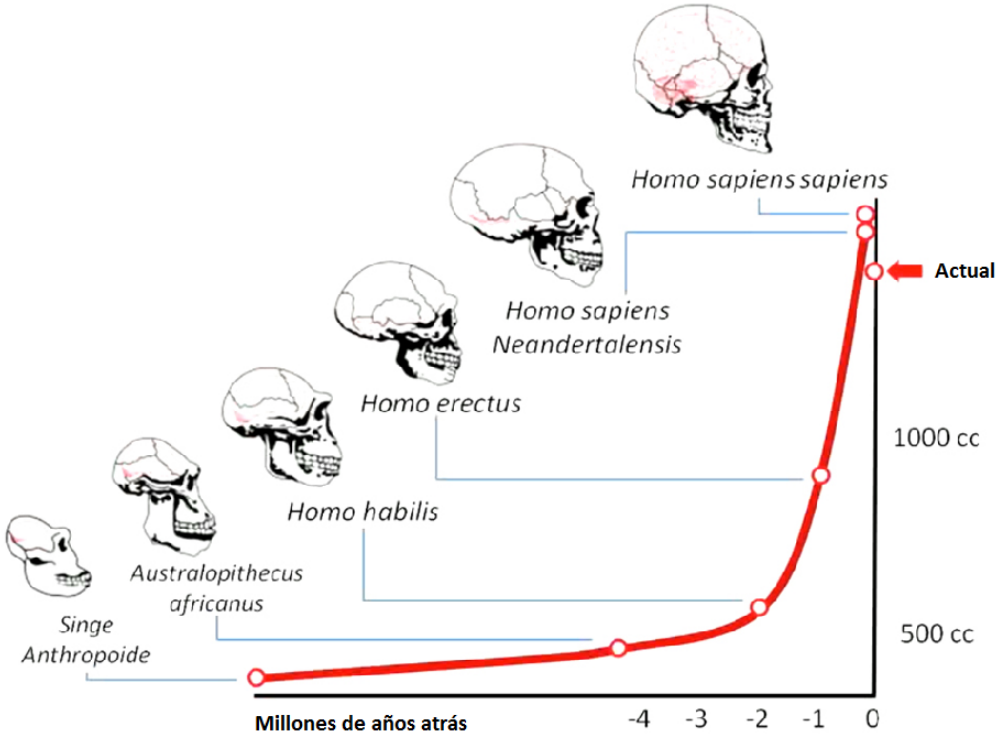
Ma. Pilar Medina - Neuropediatra

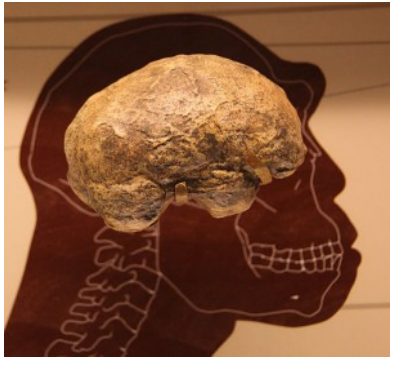
# (NEURO)DESARROLLO

- PROCESO
  - Secuencia de fenómenos biológicos
  - Interacción con el ambiente
- RESULTADO
  - Maduración cerebral
  - Adquisición de funciones superiores
  - Formación de la personalidad



# INCREMENTO DEL VOLUMEN CEREBRAL DURANTE LA EVOLUCIÓN HUMANA





| Hito en el Desarrollo del Sistema Nervioso | Fecha Pico de Ocurrencia |
|---|---|
| Neurulación Primaria y Secundaria | 3 – 4 semana de gestación |
| Desarrollo del Prosencéfalo | 2 – 3 mes de gestación |
| Proliferación Neuronal | 3 – 4 mes de gestación |
| Migración Neuronal | 4 – 5 mes de gestación |
| Organización | 5 mes gestación – años postnatal |
| Mielinización | Nacimiento – años postnatal |

# CASO 1

# ¿Por qué existe la relación entre la piel y el sistema nervioso?

- La epidermis y el cerebro derivan de la misma capa germinal, el ectodermo primordial
- El ectodermo se dividirá posteriormente en ectodermo de superficie y neuroectodermo

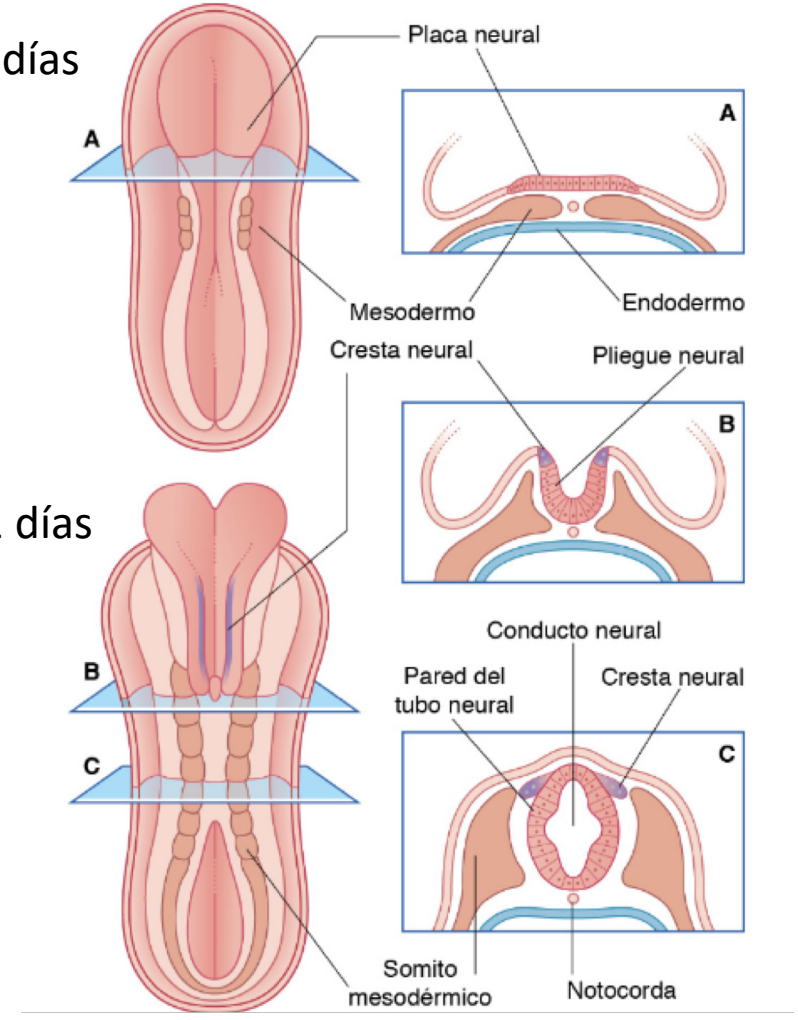
ECTODERMO
Placa neural
Neuroectodermo
SNC
Anterior
Cerebro
Vesícula óptica
Apéndices
Neurohipófisis
Glándula pineal
Posterior
Médula espinal
Cresta neural
Elementos nerviosos: sistema nervioso autónomo
ganglios raquídeos
ganglios sensitivos pares craneales
ganglios entéricos
Células de Swann
Piamadre y aracnoides
Derivados endocrinos: células cromafines médula suprarrenal
células C (calcitonina)
Melanocitos; células pigmentarias de la piel y del iris
Cartílago de los arcos faríngeos - esqueleto, mandíbula
Tejido conjuntivo cardíaco (conotruncal)
Ectodermo de superficie
Epidermis
Apéndices cutáneos
Pelo y uñas
Componentes epiteliales de las glándulas sudoríparas
Componente epitelial de la glándula sebácea y salival
Placodas
Olfatoria
Ótica
Cristalino

# EMBRIOLOGIA

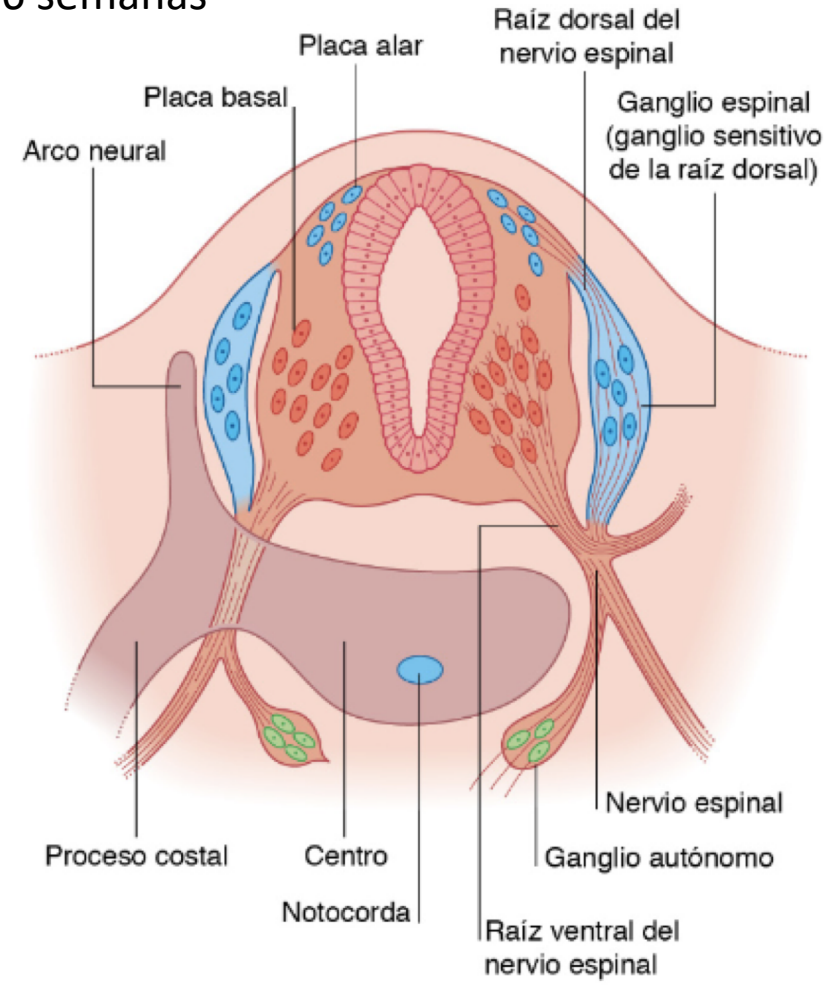
- 4-5 semana se desarrolla la placa neural del ectodermo embrionario, posteriormente el tubo neural.
- El tubo neural tanto en su extremo craneal como el caudal se encuentra temporalmente abierto hasta los 38 días cuando se cierra el extremo craneal y 40 días el extremo caudal

20 días

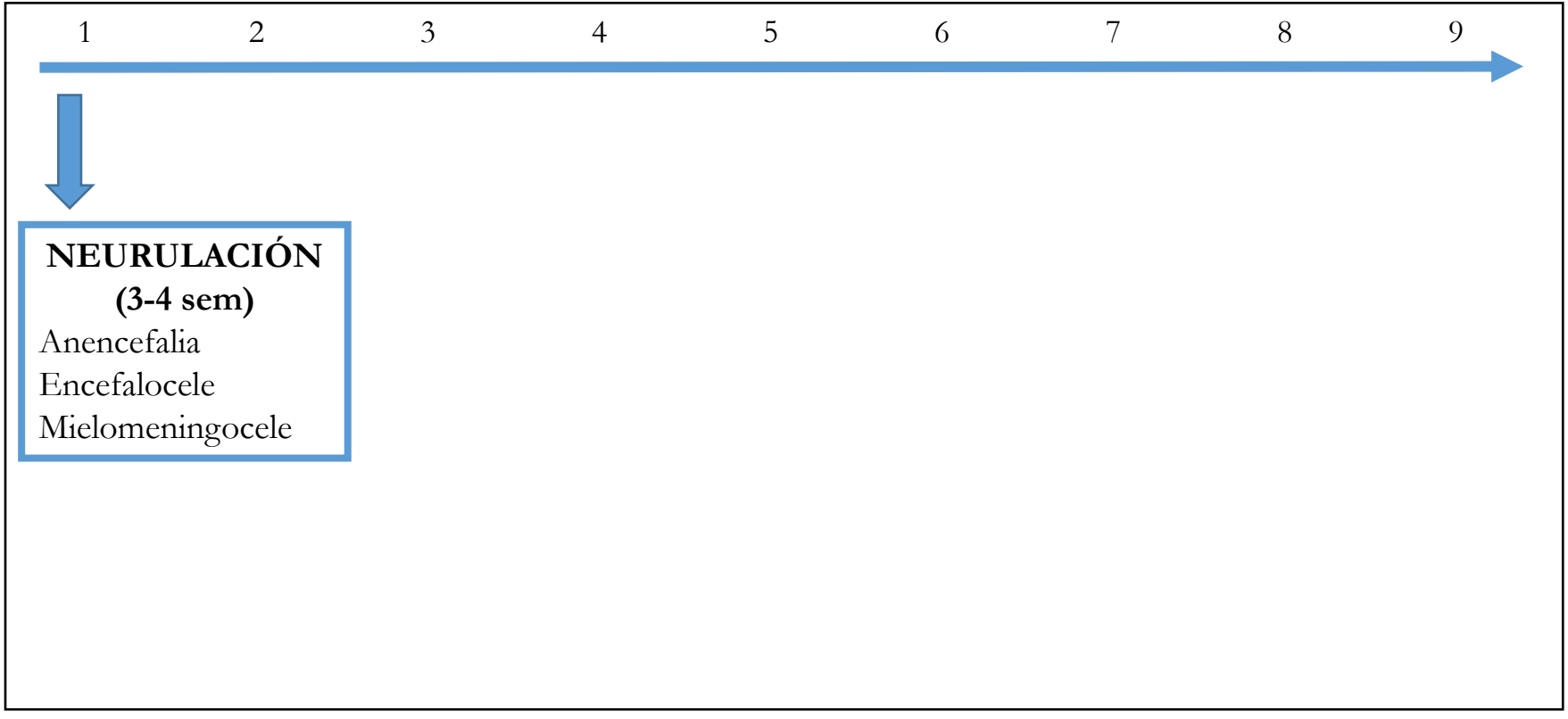
22 días




6 semanas

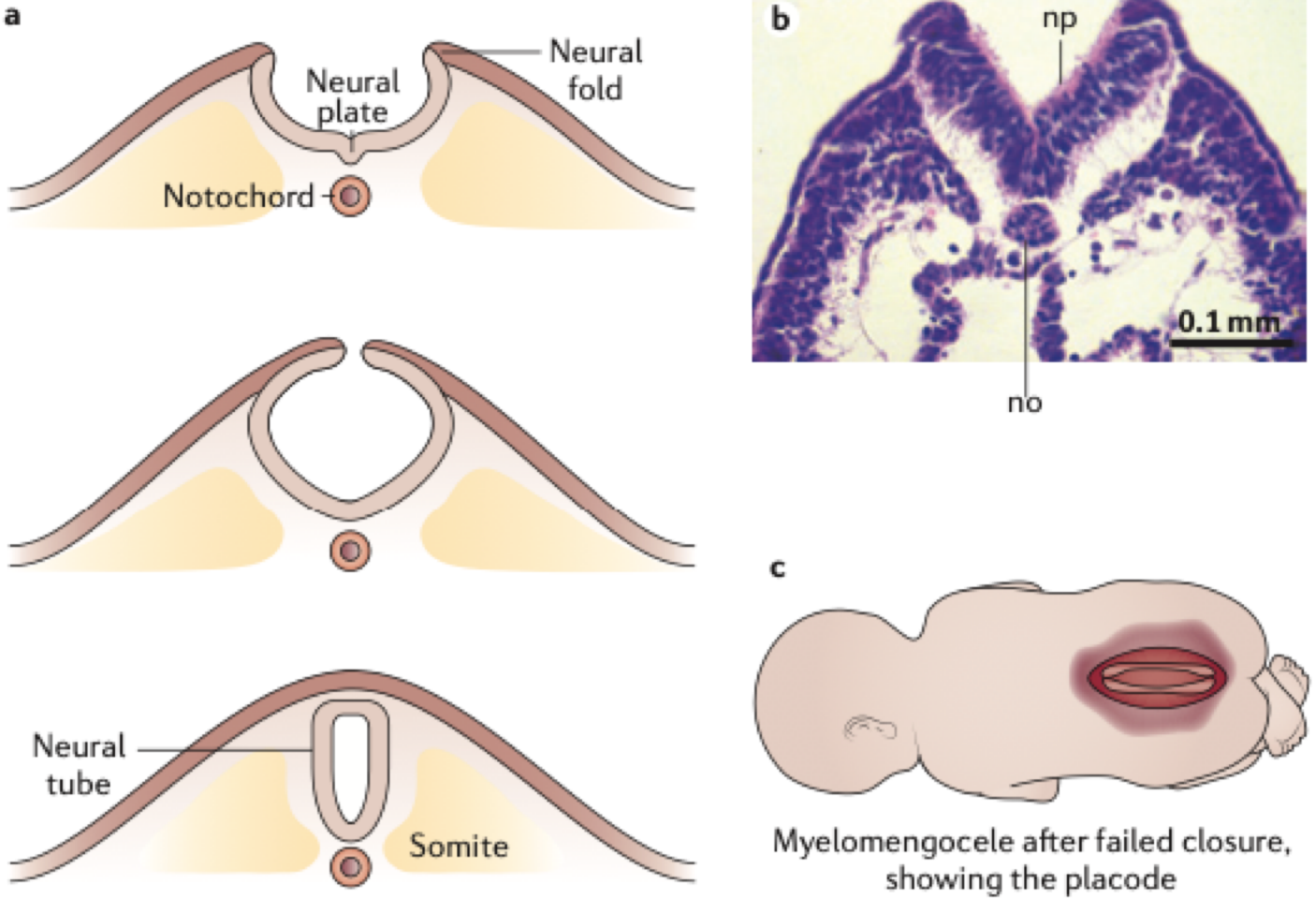


# LÍNEA DE TIEMPO
# MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

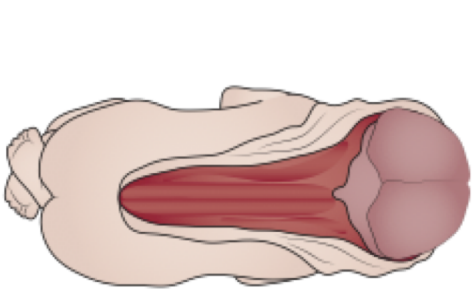


# CASO 2

# Neurulación primaria: 22 – 26 días



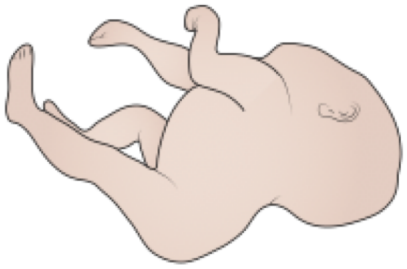

Copp A. Nature Reviews Disease Primers. doi:10.1038/nrdp.2015.7



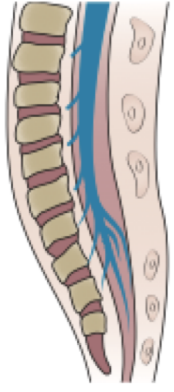
**Craniorachischisis**
Completely open brain and spinal cord

**Anencephaly**
Open brain and lack of skull vault

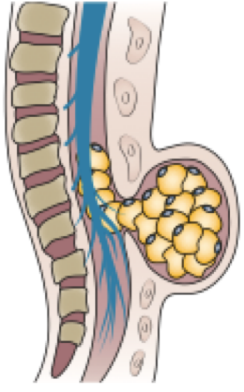
**Encephalocele**
Herniation of the meninges (and brain)



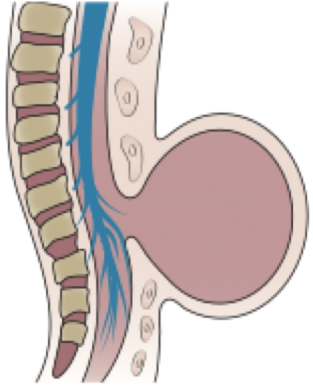
**Iniencephaly**
Occipital skull and spine defects with extreme retroflexion of the head



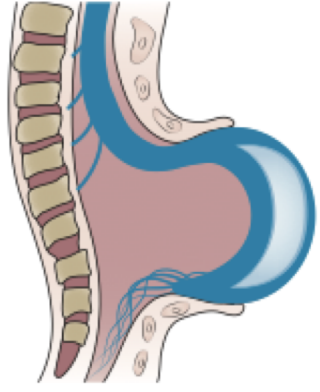
**Spina bifida occulta**
Closed asymptomatic NTD in which some of the vertebrae are not completely closed



**Closed spinal dysraphism**
Deficiency of at least two vertebral arches, here covered with a lipoma



**Meningocele**
Protrusion of the meninges (filled with CSF) through a defect in the skull or spine



**Myelomeningocele**
Open spinal cord (with a meningeal cyst)

Copp A. Nature Reviews Disease Primers. doi:10.1038/nrdp.2015.7

# CRANEORRAQUISQUISIS

- Fracaso completo del cierre cráneo-vertebral .
- Se produce cerca del día 20 - 22 postconcepción.
- Ausencia de piel ,TCSC y duramadre

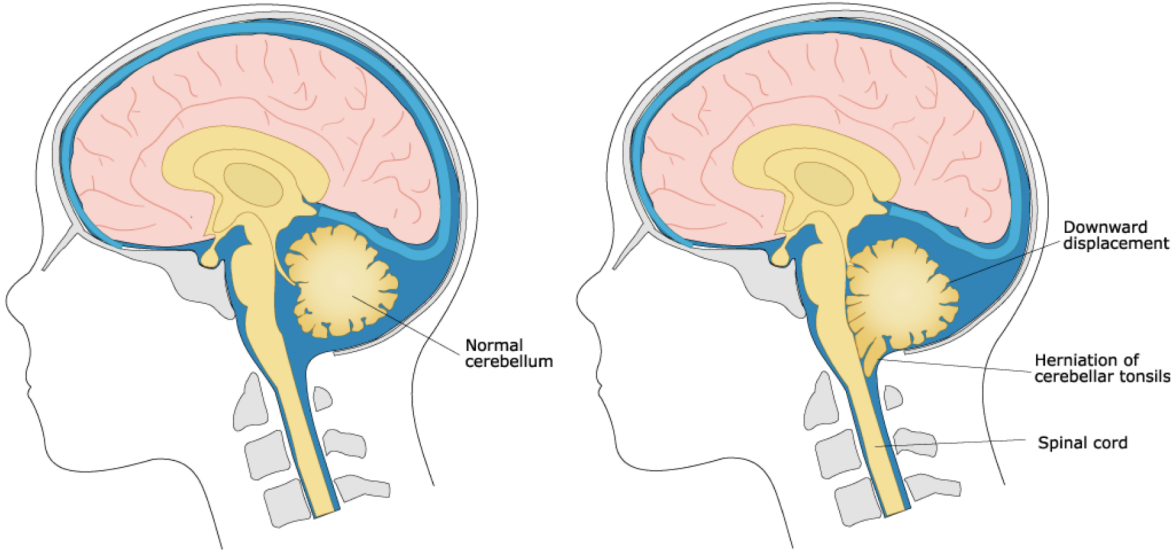
# ANENCEFALIA

- Fracaso  en el cierre de porción cefálica del tubo neuronal con afección del prosencéfalo y grado variable del tronco cerebral.
- Predominio sexo femenino.

# MIELOMENINGOCELE

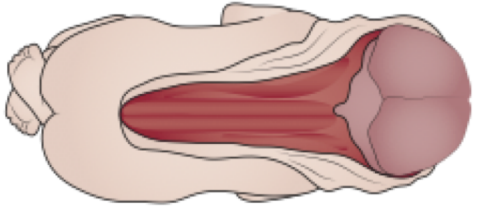
- Defecto mas común 80% .
- Ubicación más frecuente
  - Lumbosacra 59%.
  - Toracolumbar 37%
  - Sacra 4%.
- 84% asociado a hidrocefalia secundaria a malformación de Arnold Chiari II.

# MALFORMACION DE CHIARI



# CASO 3

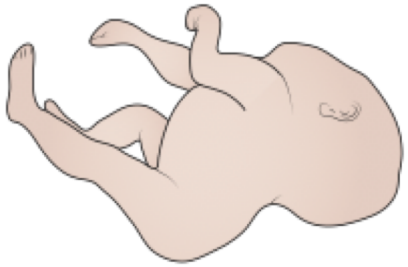
Copp A. Nature Reviews Disease Primers. doi:10.1038/nrdp.2015.7



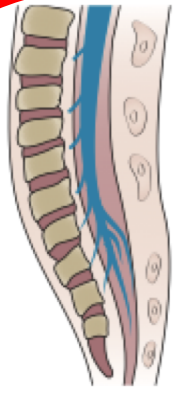
**Craniorachischisis**
Completely open brain and spinal cord

**Anencephaly**
Open brain and lack of skull vault

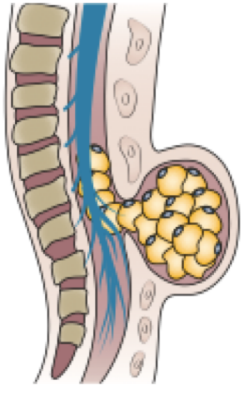
**Encephalocele**
Herniation of the meninges (and brain)



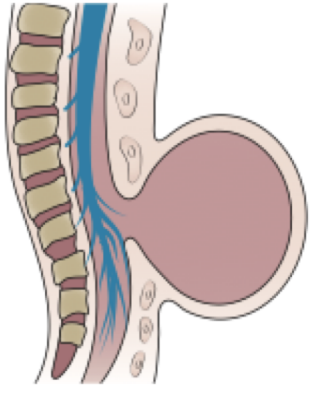
**Iniencephaly**
Occipital skull and spine defects with extreme retroflexion of the head



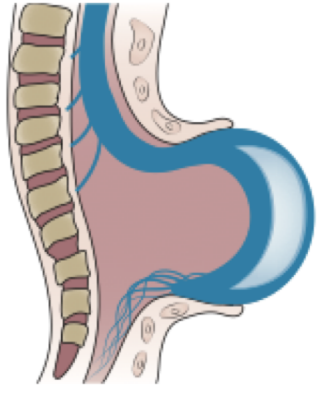
**Spina bifida occulta**
Closed asymptomatic NTD in which some of the vertebrae are not completely closed



**Closed spinal dysraphism**
Deficiency of at least two vertebral arches, here covered with a lipoma

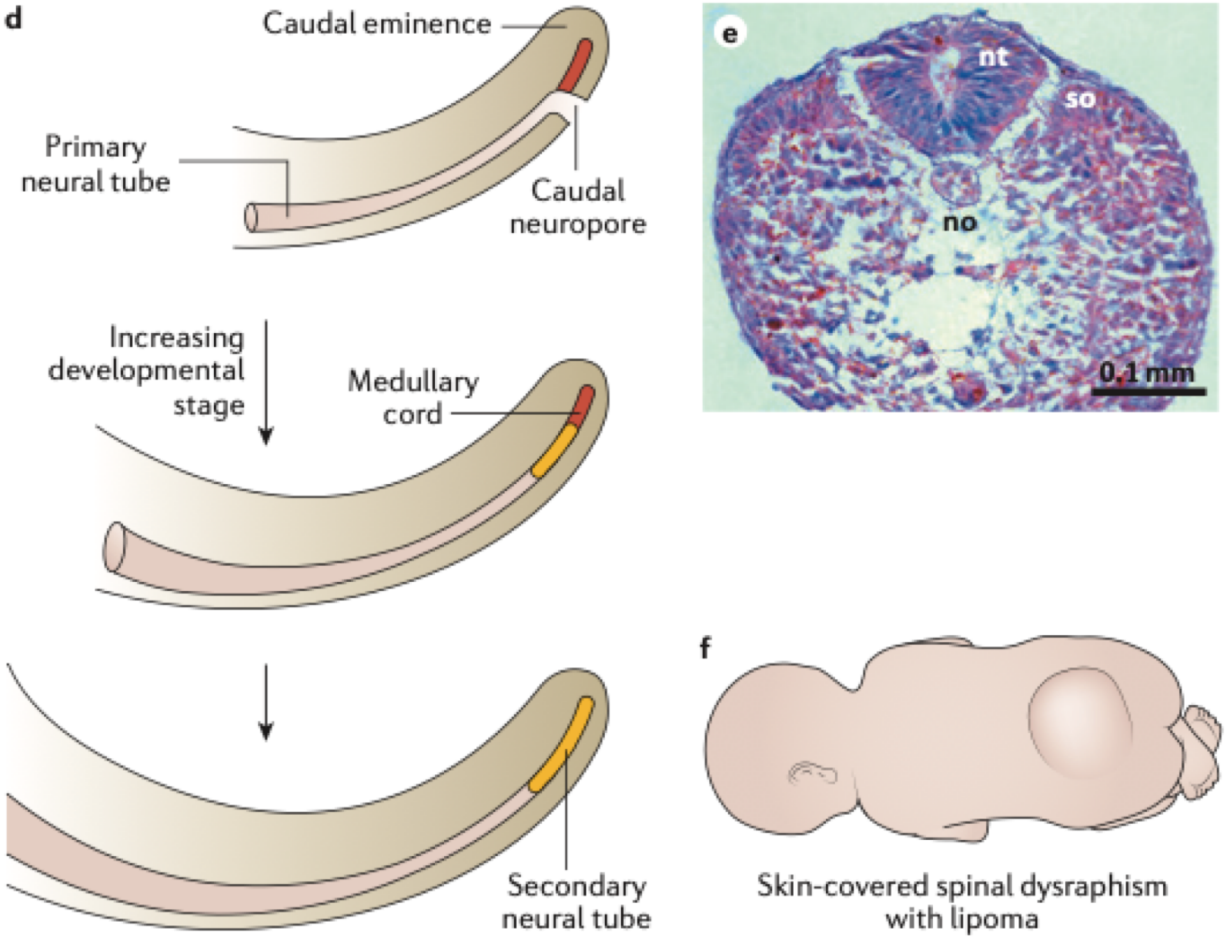


**Meningocele**
Protrusion of the meninges (filled with CSF) through a defect in the skull or spine



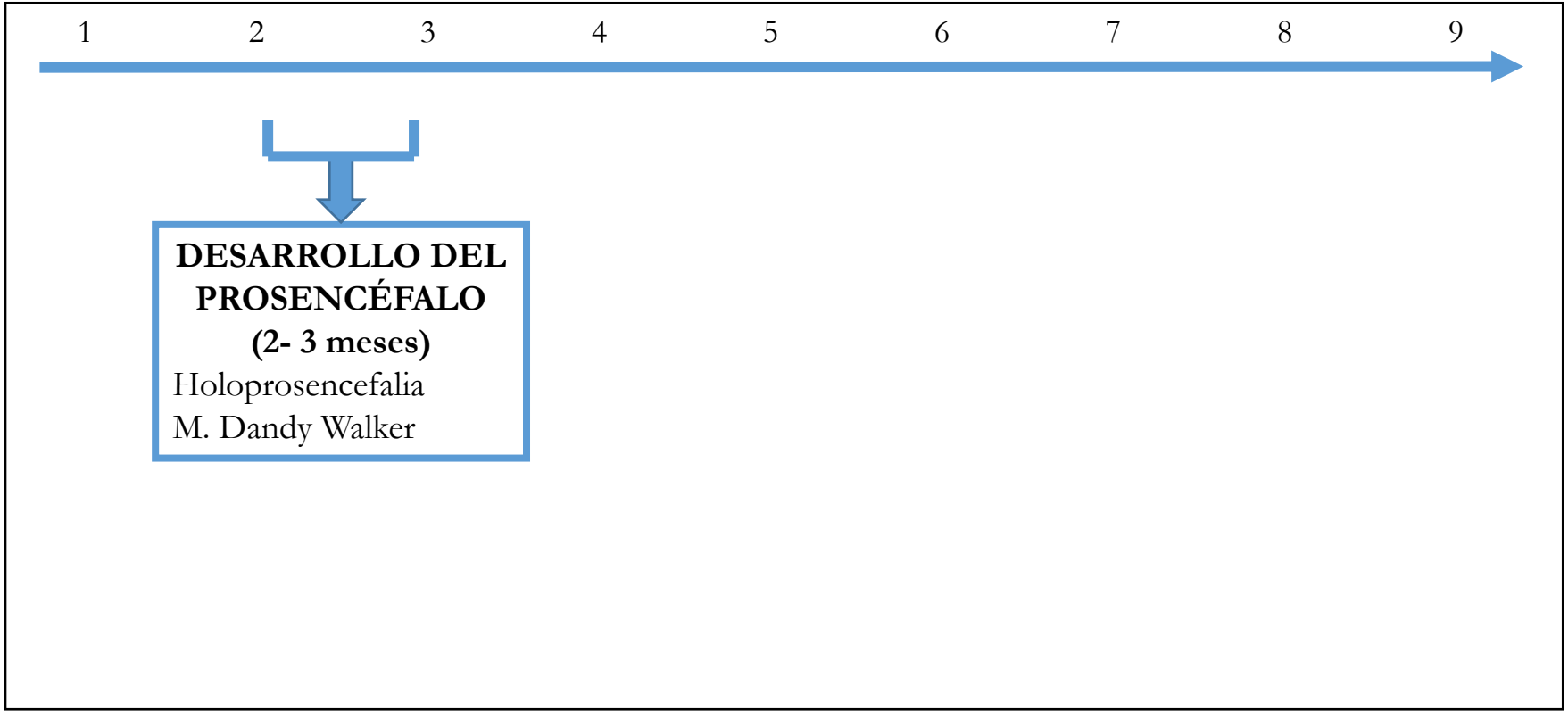
**Myelomeningocele**
Open spinal cord (with a meningeal cyst)

# Neurulación secundaria: 26 – 42 días



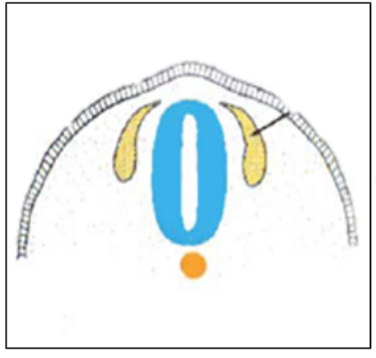

Copp A. Nature Reviews Disease Primers. doi:10.1038/nrdp.2015.7

# LÍNEA DE TIEMPO
# MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO



# EMBRIOLOGÍA DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Tubo Neural

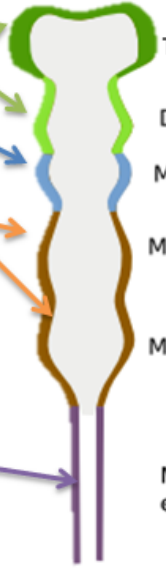


Tubo neural formado a partir de ectodermo

Vesículas Primarias

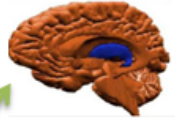
A partir del tubo neural se forman las vesículas primarias

Vesículas Secundarias



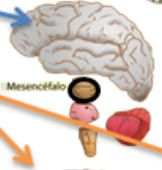

Se forman vesículas secundarias a partir de las primarias

Hemisferios cerebrales



Tálamo

Hipotálamo

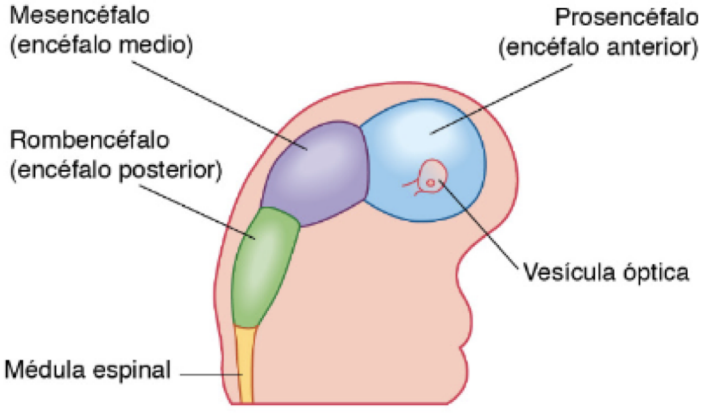



Mesencéfalo

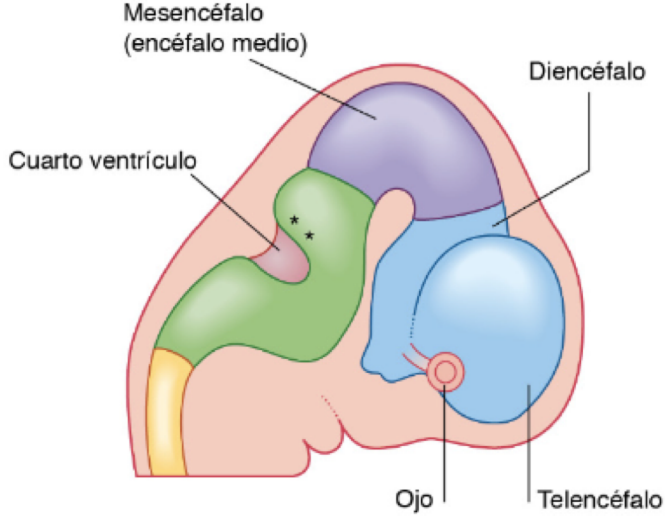
Puente

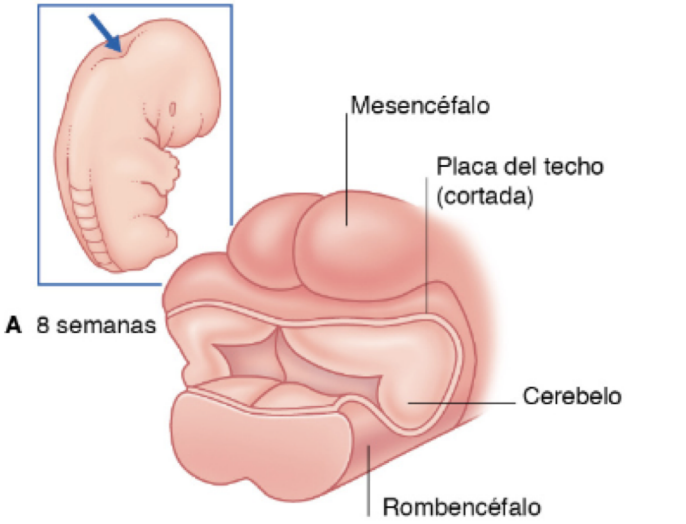
Cerebelo

Bulbo Raquídeo



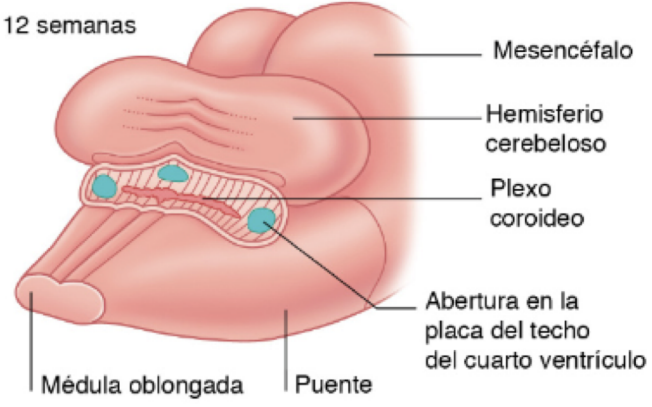

**A** 4 semanas

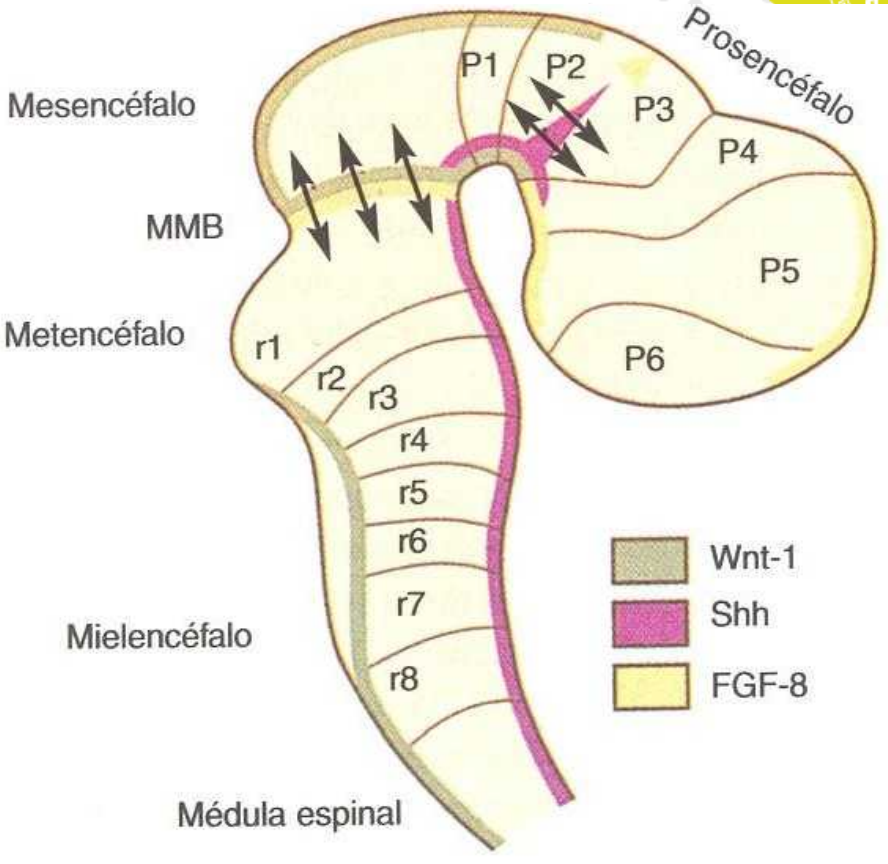


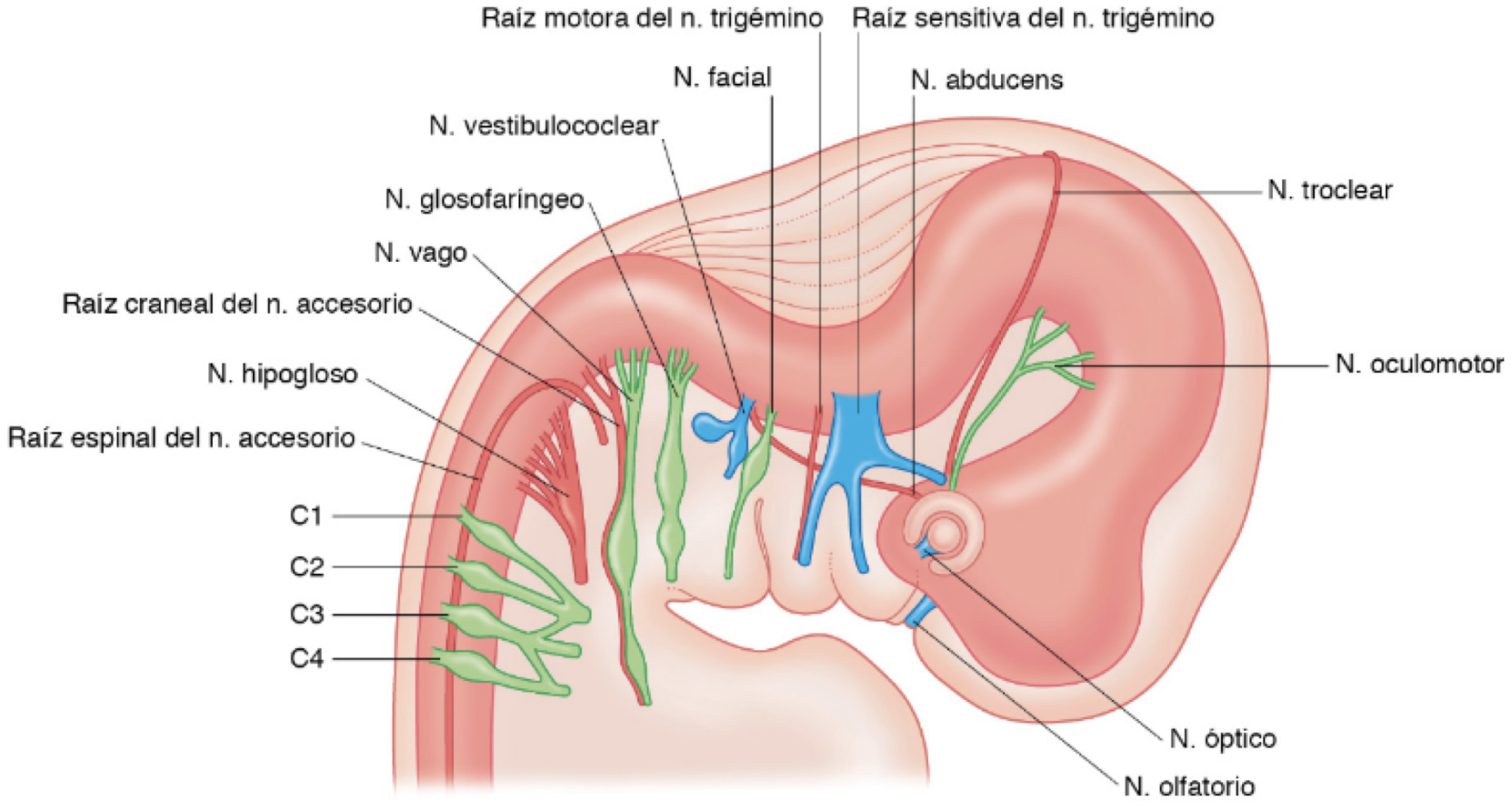

**A** 8 semanas

**B** 12 semanas

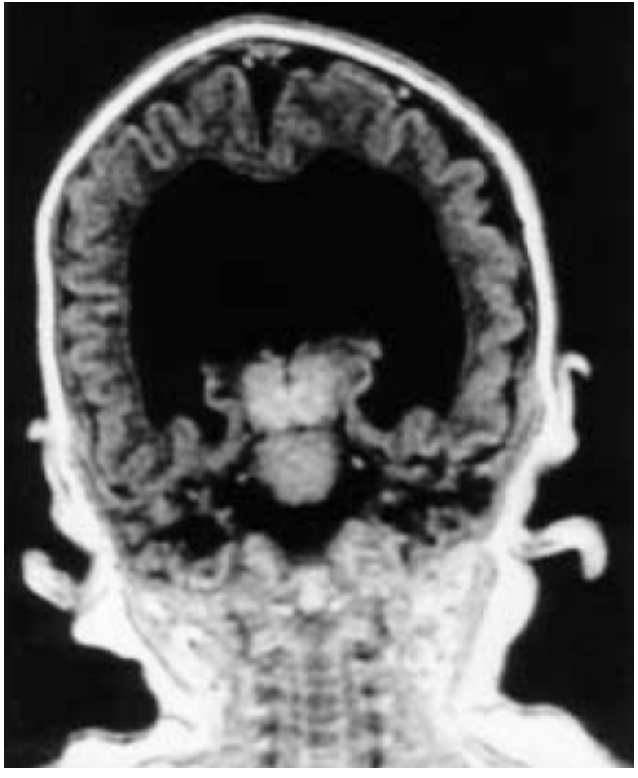



Prosencéfalo
P1
P2
P3
P4
P5
P6
Mesencéfalo
MMB
Metencéfalo
r1
r2
r3
r4
r5
r6
r7
r8
Mielencéfalo
Médula espinal
Wnt-1
Shh
FGF-8

6 semanas


Raíz motora del n. trigémino
Raíz sensitiva del n. trigémino
N. facial
N. abducens
N. vestibulococlear
N. troclear
N. glosofaríngeo
N. vago
Raíz craneal del n. accesorio
N. oculomotor
N. hipogloso
Raíz espinal del n. accesorio
C1
C2
C3
C4
N. óptico
N. olfatorio

# CASO 4



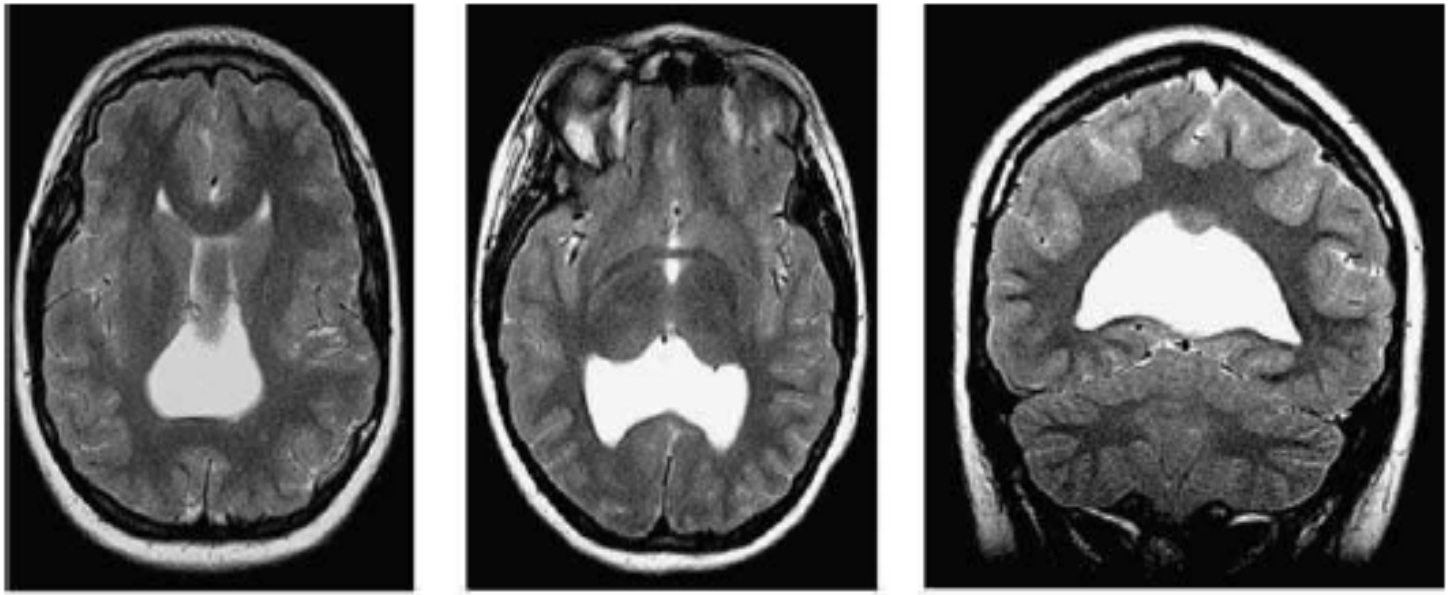



**Figure 3.** T2-weighted images from a child of 8 years with semilobar holoprosencephaly in the axial (**A**,**B**) and coronal (**C**) planes. In this case there is some attempt at sagittal cleavage; note the interhemispheric fissure and the falx is present posteriorly. The lateral ventricles, however, are incompletely separated and white matter is continuous over the midline (**C**) with a subependymal heterotopion present superiorly.

# Holoprosencefalia

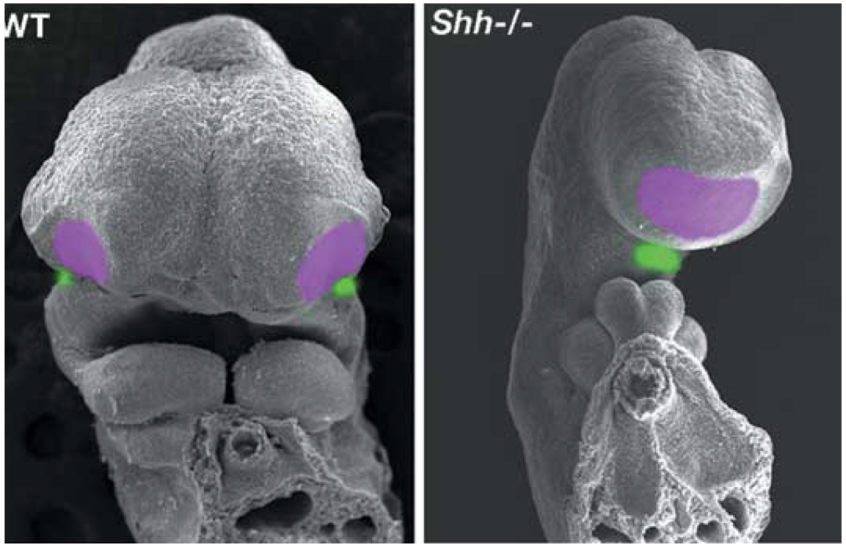
- Compromiso de las crestas neurales mesencefálicas produce el espectro de malformaciones faciales asociadas:
  - 1ª cresta: malformaciones de órbitas y puente nasal, ciclopía .
  - 2ª cresta: 2 narinas, cebocefalia
  - 3ª cresta: dientes - incisivo único

# Holoprosencefalia-etiologia

- Cromosomopatías: 60%
  - Trisomías 13: 50%  mosaicismos.
  - Otros defectos asociados a cromosomopatias 2,7 ,8 21
- Síndromes monogénicos: Recesivos y dominantes
- Efecto de teratógenos: DBT gestacional, alcaloides, acido retinoico , anticonvulsivantes, alcohol  e infecciones CMV, etc

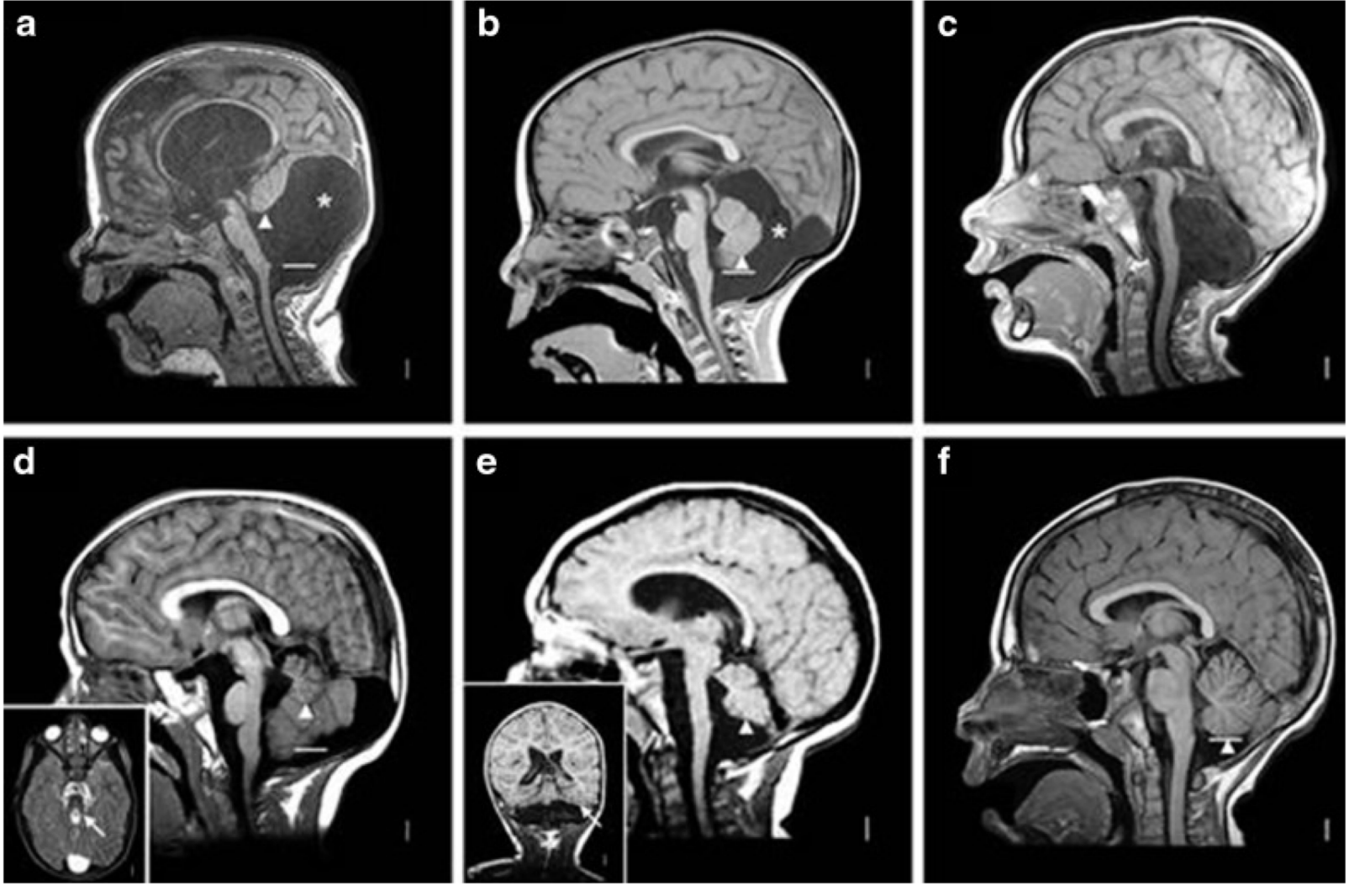
# Genética-Holoprosencefalia

- Múltiples genes involucrados.
- El principal implicado el gen de codifica la proteína SHH (Sonic Hedgehog) implicado en la inducción ventral del prosencéfalo, que induce la expresión de varios genes asociados.
- Las mutaciones en SHH producen holoprosencefalia severa.



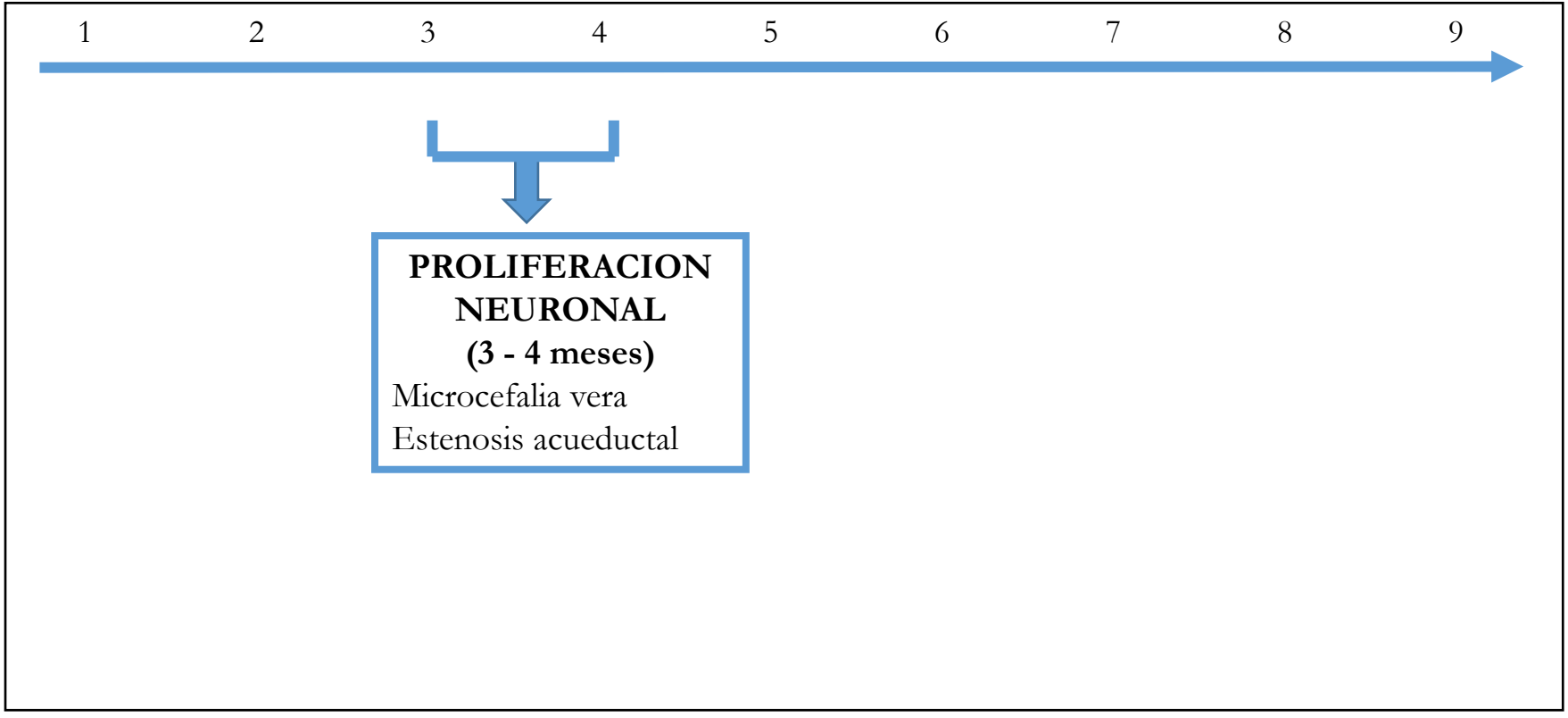
# Malformación de Dandy Walker

- Presencia 4 ventrículo quístico + hipoplasia del vermix cerebeloso
- Fosa posterior amplia
- Hidrocefalia posterior por obstrucción del LCR por bloqueo subaracnoideo ,obstrucción del acueducto de Silvio y estenosis de los agujeros de Luschka y Magendie




Leto K. Cerebellum 2016

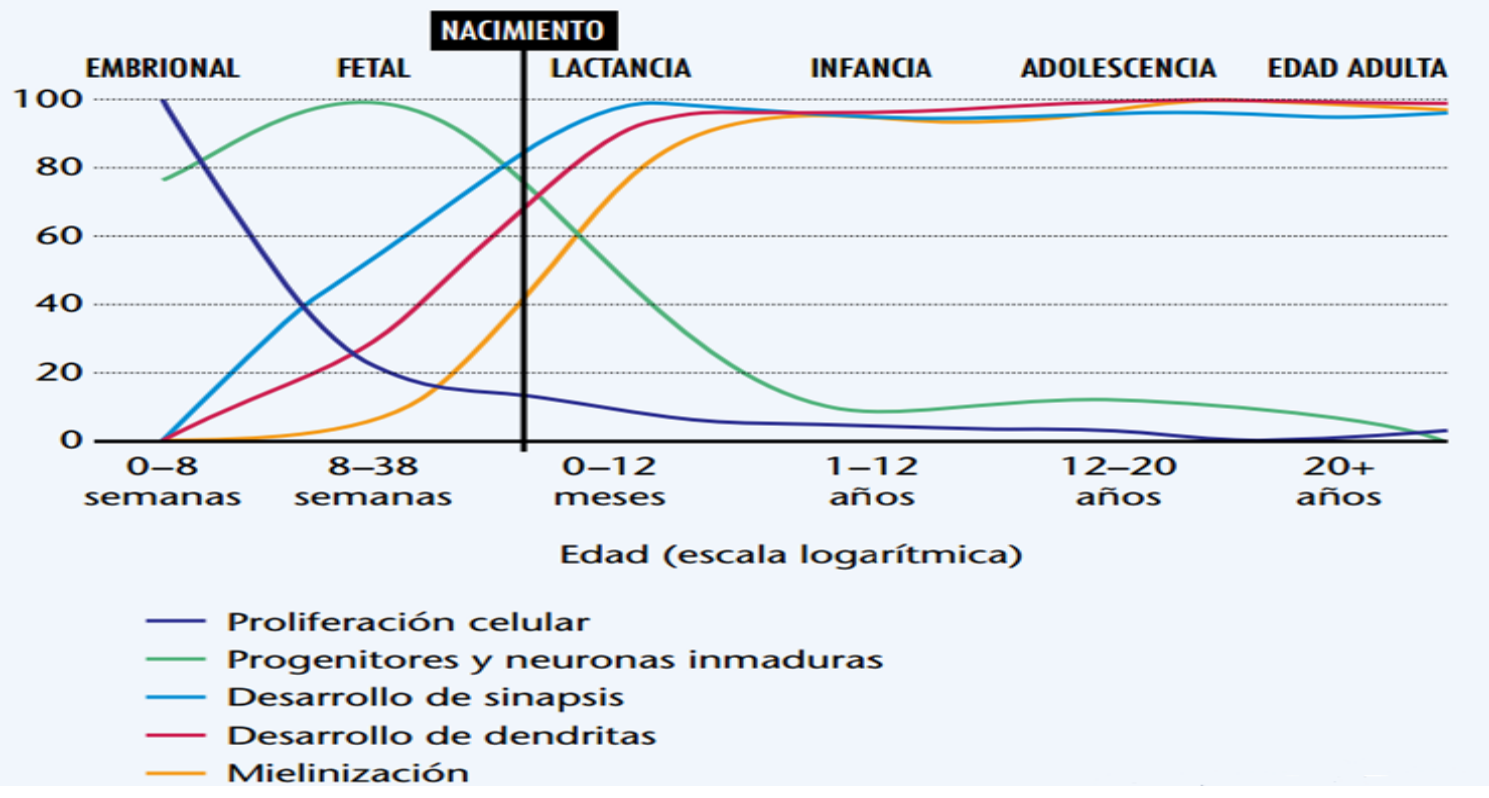
# LÍNEA DE TIEMPO
# MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO



# Algunos datos interesantes

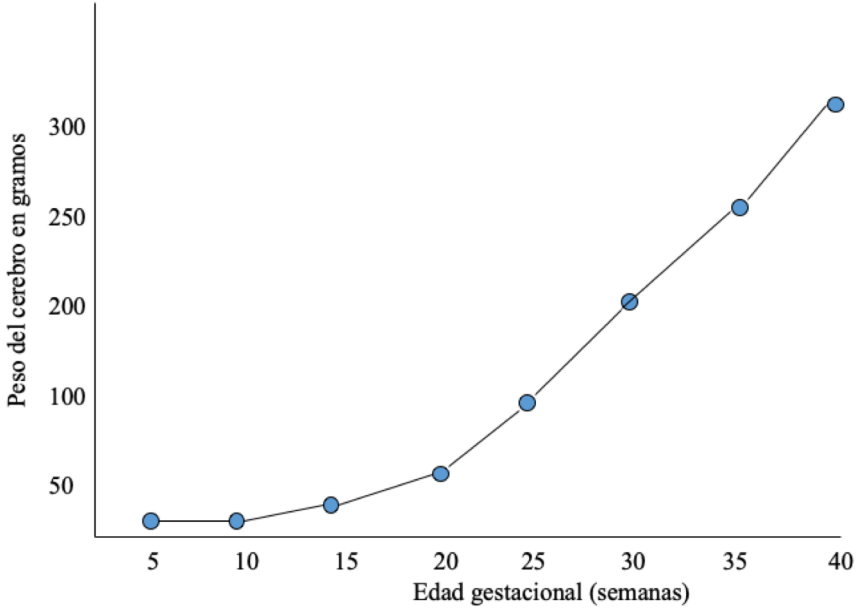
- 85 a 100 mil millones de neuronas en el sistema nervioso
- Mil billones de sinapsis (conexiones entre neuronas)
- 700 a 1000 nuevas conexiones por segundo en los primeros años de vida
- 50-75% de consumo de energía se destina al cerebro en los primeros años de vida

# Desarrollo normal del cerebro

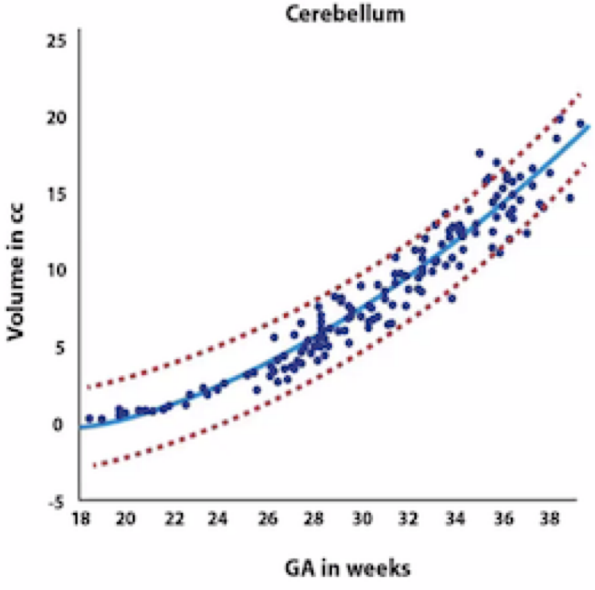



Fundación Bernard Van Leer. El cerebro en desarrollo, 2012.

# Desarrollo cerebral normal

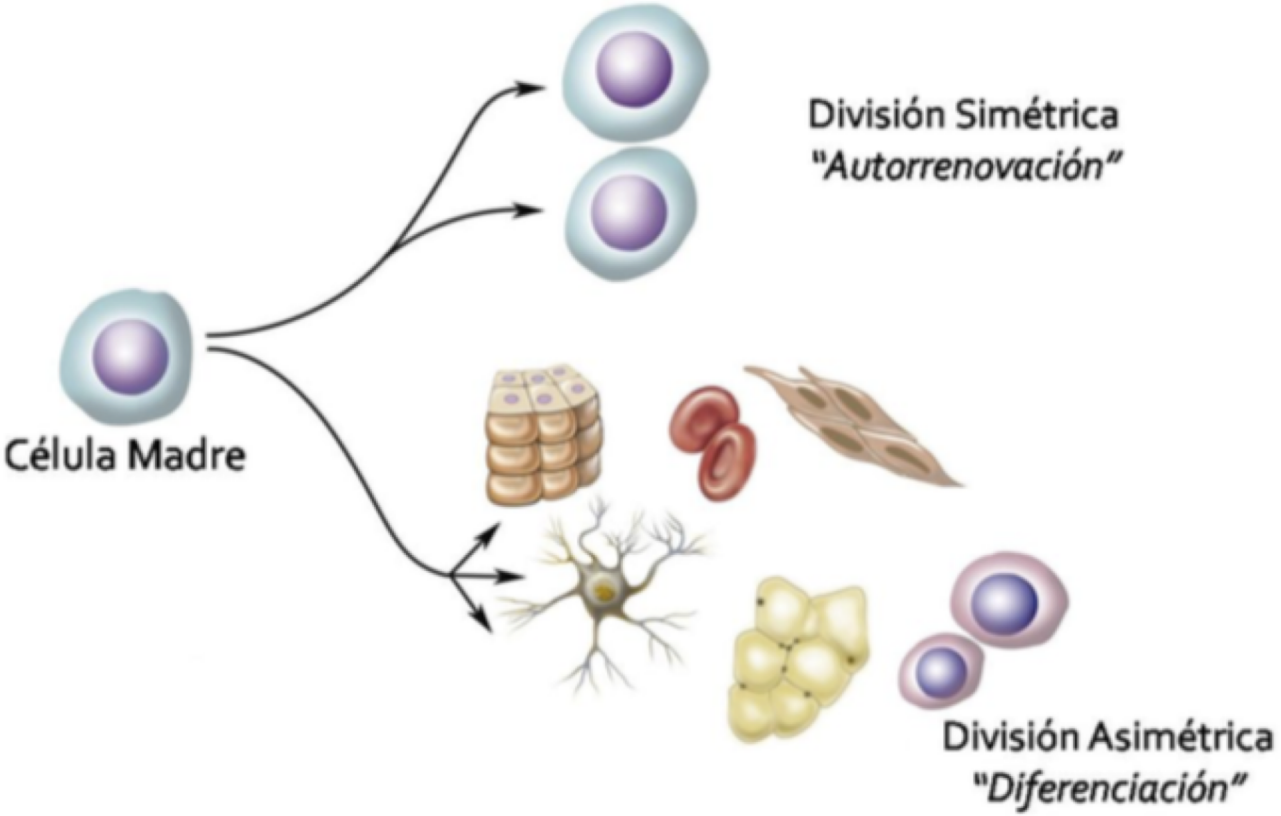



**PESO DEL CEREBRO**

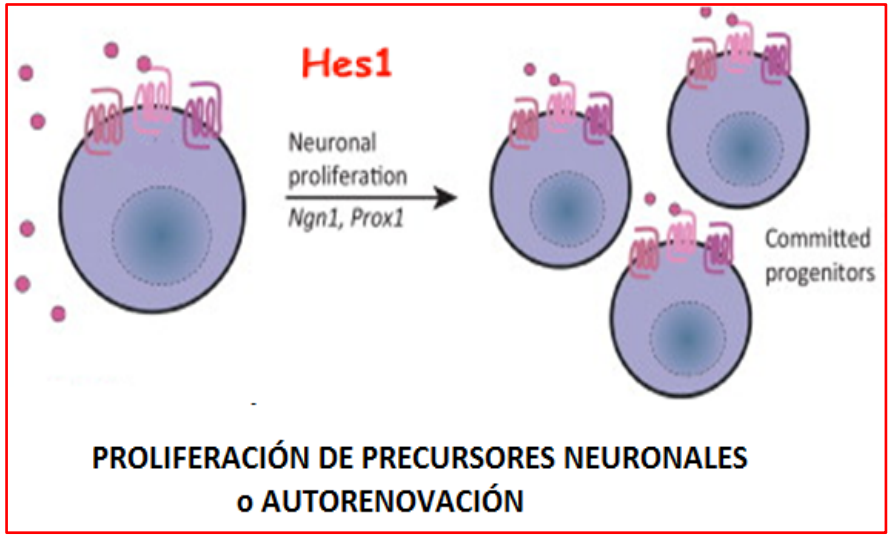


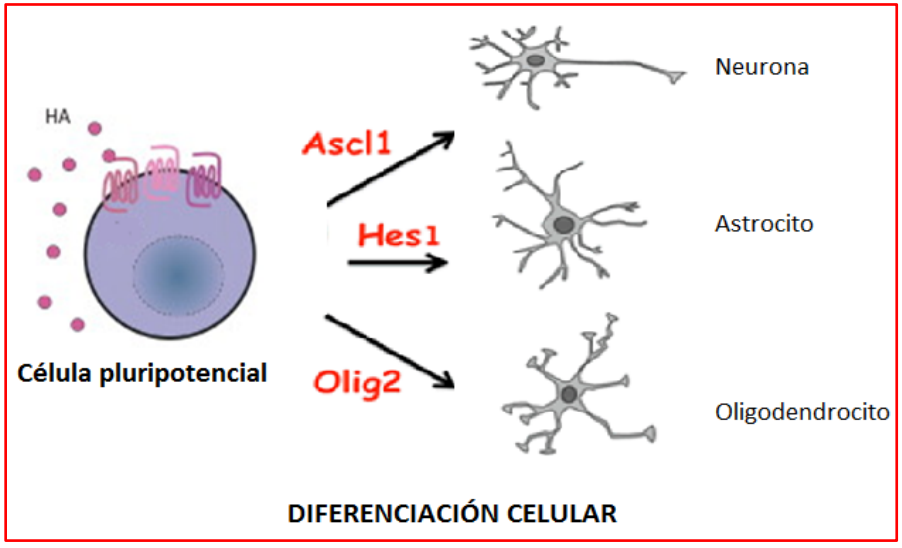

**VOLUMEN DEL CEREBELO**

# Proliferación neuronal

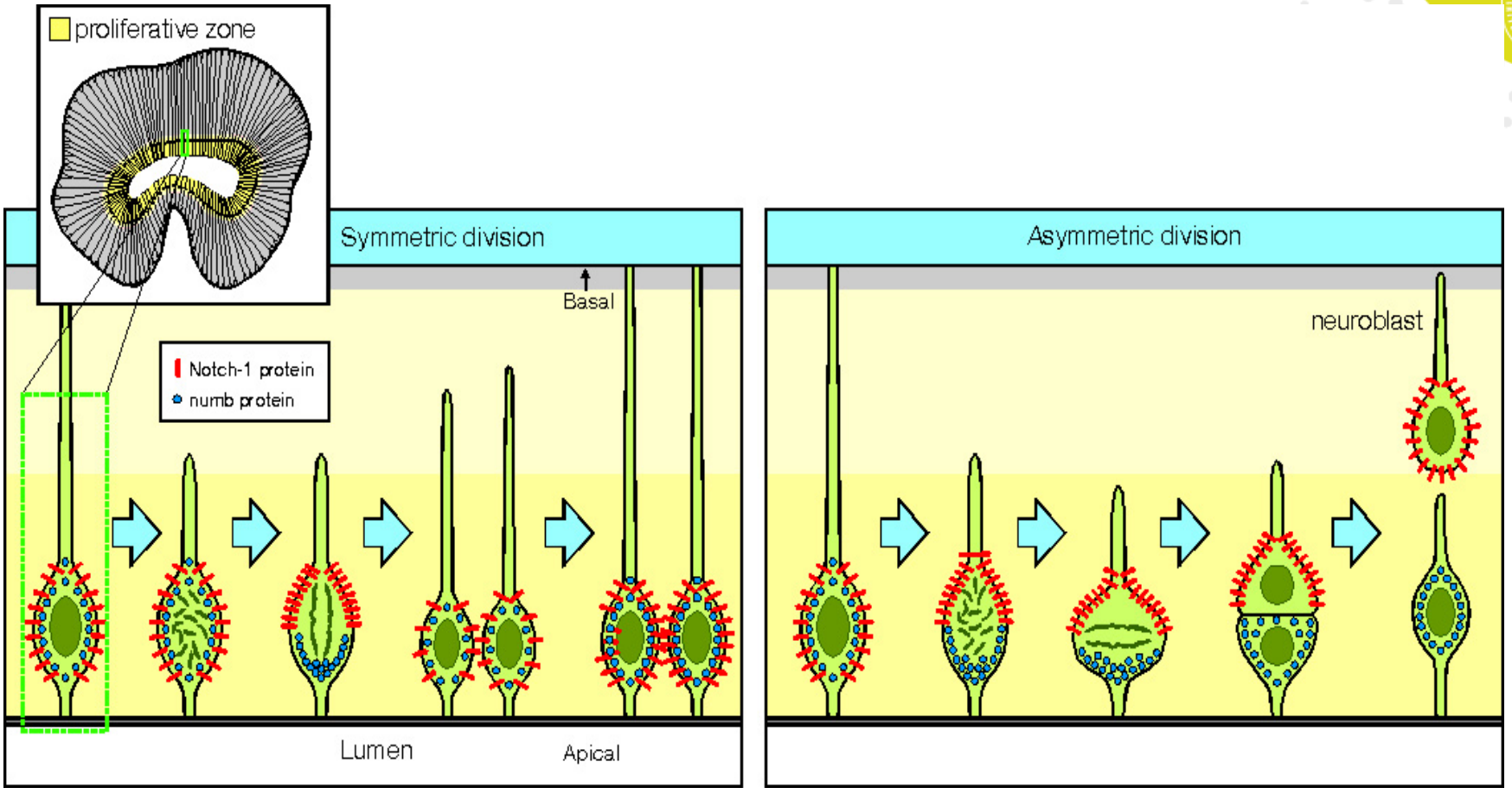


# PROLIFERACIÓN NEURONAL



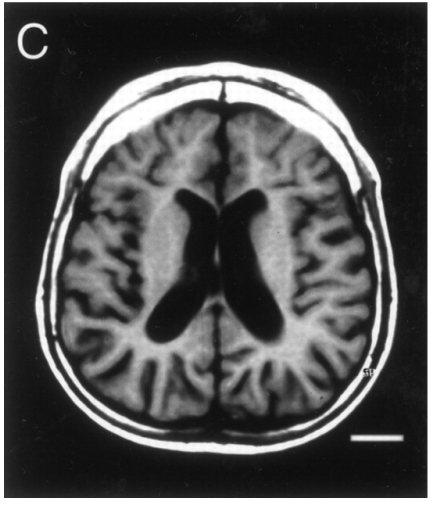

Adaptado de Panula P. *Trends in Neuroscience* 2014; 37(3): 159-168

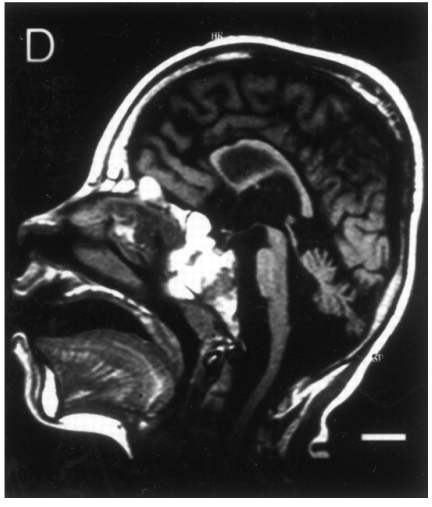



NÚMERO DE UNIDADES

TAMAÑO DE UNIDADES

# CASO 5



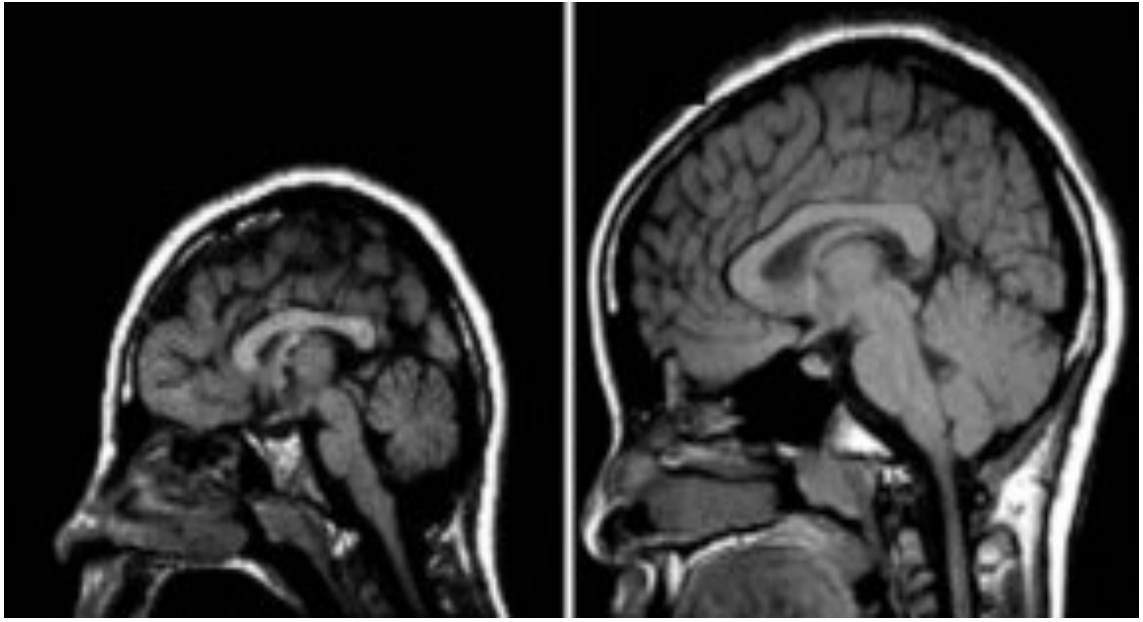
# MICROCEFALIA PRIMARIA (Microcefalia vera)

- Perímetro cefálico -3SD al nacer, después percentiles aún menores
- Rasgo autosómico recesivo
- Discapacidad intelectual moderada a severa
- Retraso en el desarrollo motor y del lenguaje
- Algunos casos con epilepsia (20%)
- Algunos pacientes con talla corta

Mahmood S. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6:39

# TRASTORNOS EN LA PROLIFERACIÓN NEURONAL
## Microcefalia

- Genéticos
- Teratógenos
  - Alcohol, cocaína
  - Enfermedades maternas
  - Medicamentos
  - Virus: rubeola, CMV, VIH, zika
- Casos esporádicos



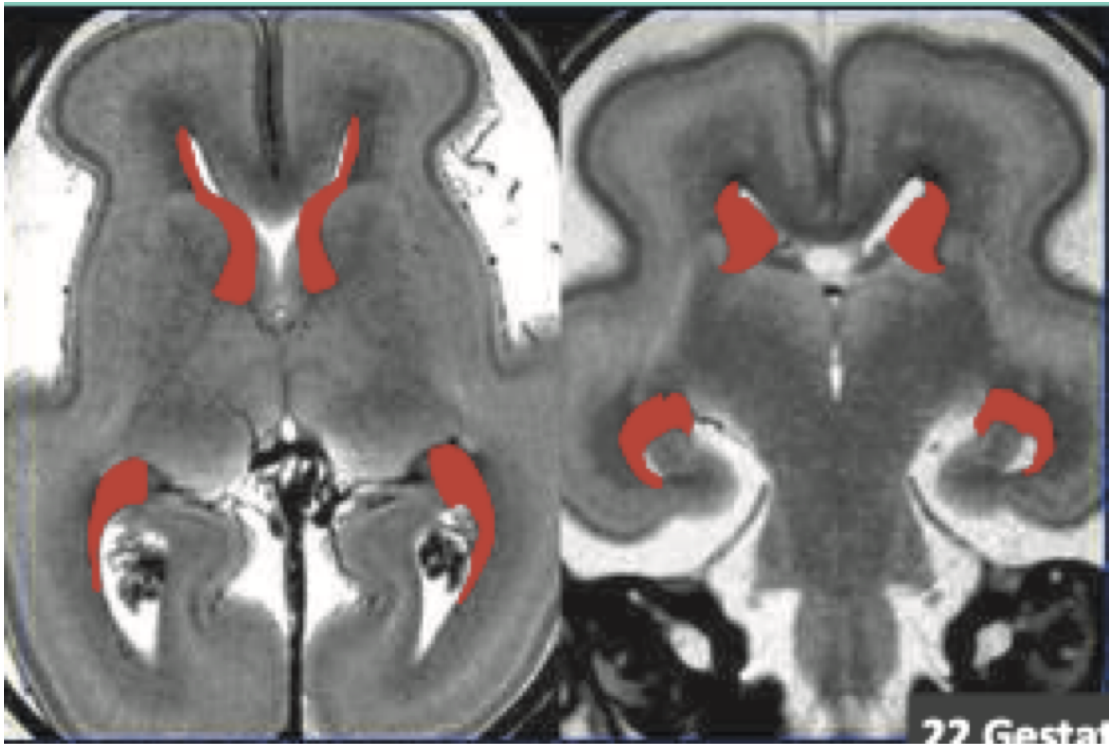
# TRASTORNOS EN LA PROLIFERACIÓN NEURONAL
## Macrocefalia

- Aislada familiar
- Relacionada con el crecimiento
  - Sotos, Beckwith Wiedemann, acondroplasia
- Sindromes neurocutáneos
  - Hemangiomatosis, neurofibromatosis, nevo sebáceo
- Trastornos cromosómicos
  - X frágil, Klinefelter
- Unilateral (hemimegalencefalia)

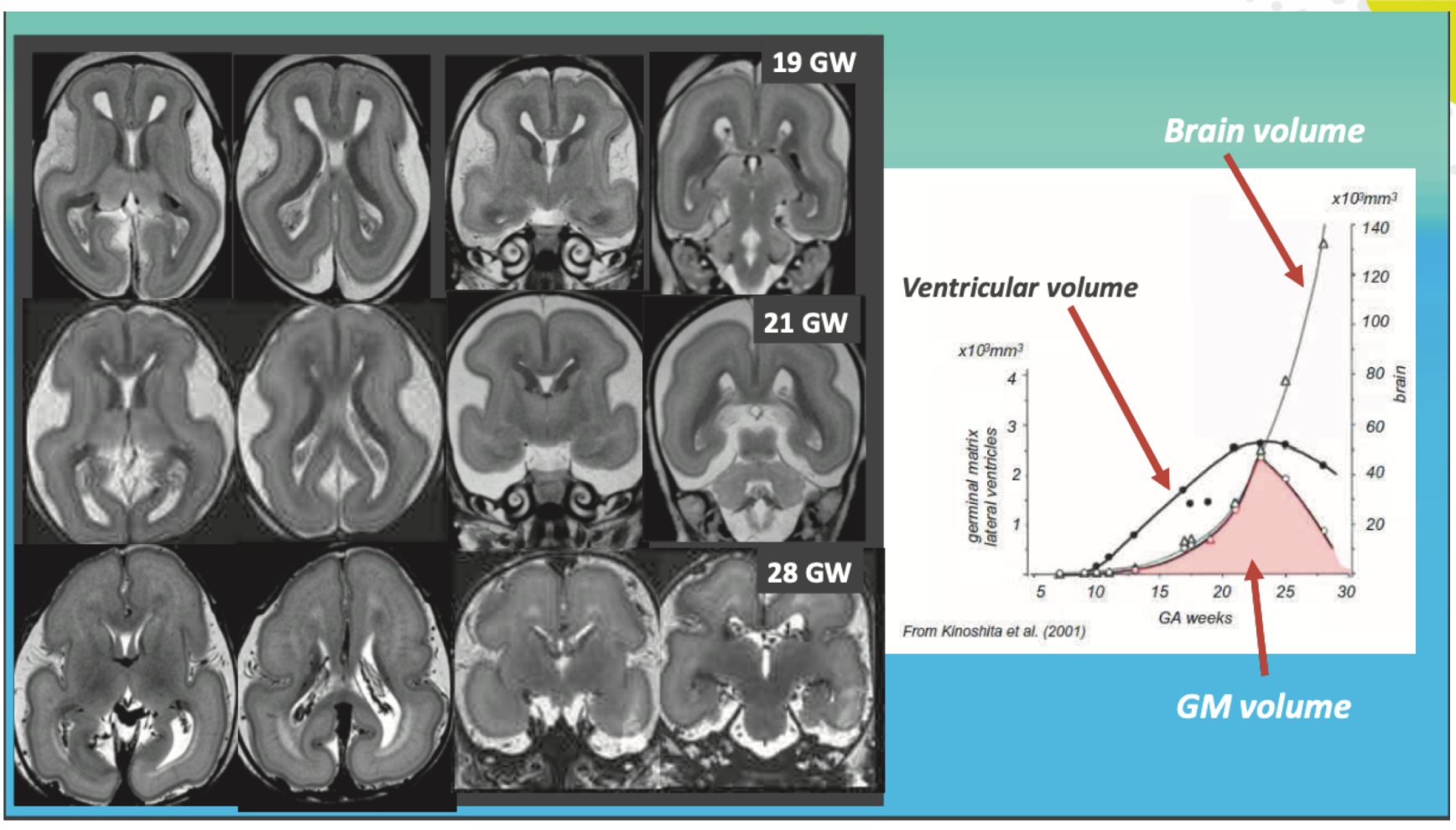
# PREGUNTAS

- ¿Dónde nacen las neuronas?
- ¿Hasta cuándo puede ocurrir el nacimiento de nuevas neuronas?
- ¿Pueden nacer neuronas nuevas en el cerebro de un adulto?

# ¿Dónde nacen las neuronas?



MATRIZ
GERMINAL
(8- 36 sem)




Triulzi F. ECPN 2021

# Cada día nacen 1.400 nuevas neuronas en el cerebro

## Nacen nuevas neuronas en el cerebro humano hasta los 90 años

Este mecanismo se encuentra dañado en pacientes con Alzheimer, según un estudio que acaba de publicarse

## El cerebro adulto no puede generar nuevas neuronas

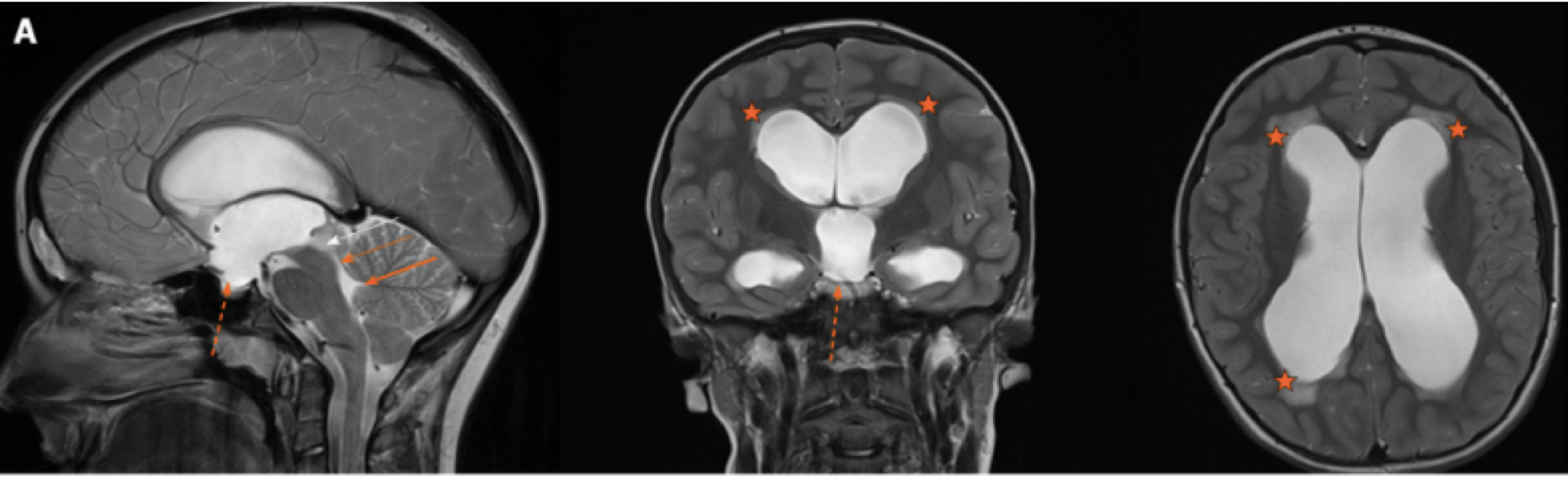
- Investigadores españoles demuestran que la neurogénesis desciende drásticamente durante el primer año de vida

## Todavía no está claro aún si en la edad adulta nacen nuevas neuronas, afirma científico mexicano

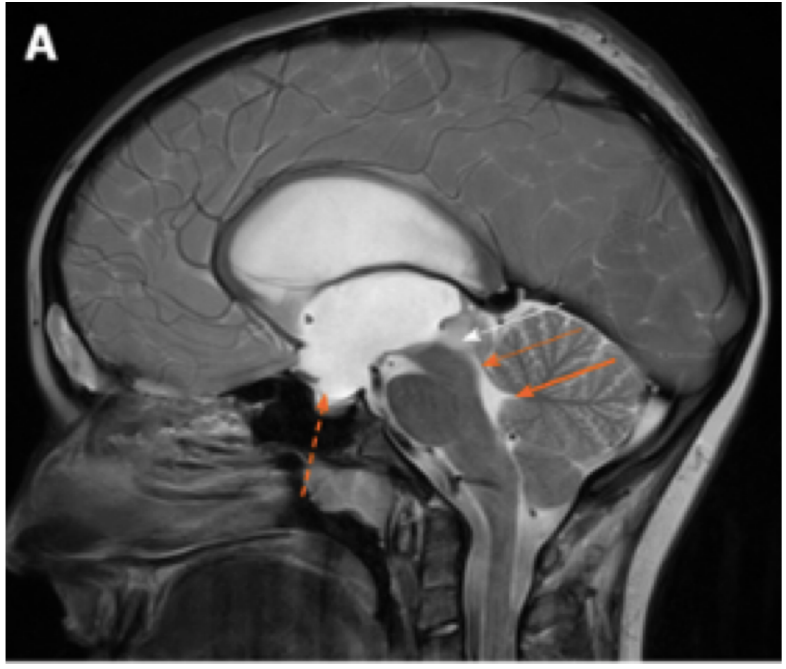
En la comunidad científica existe debate sobre si hay o no neurogénesis en edad adulta en humanos.

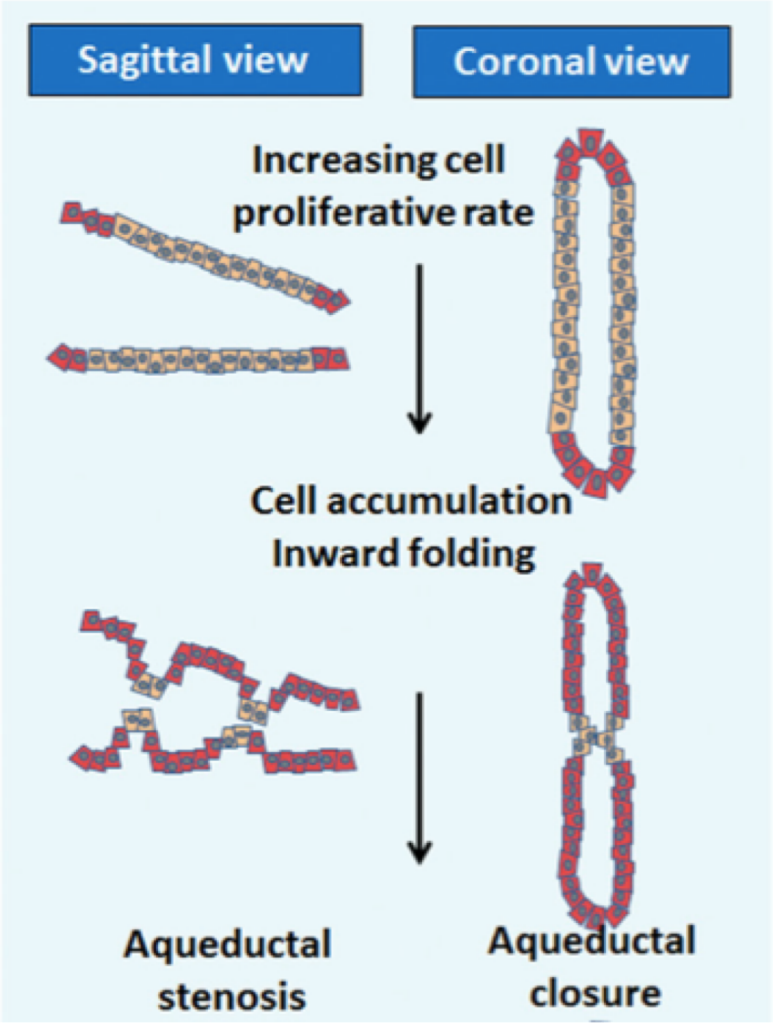
# CASO 6

¿Cuál es la causa más frecuente de hidrocefalia congénita?



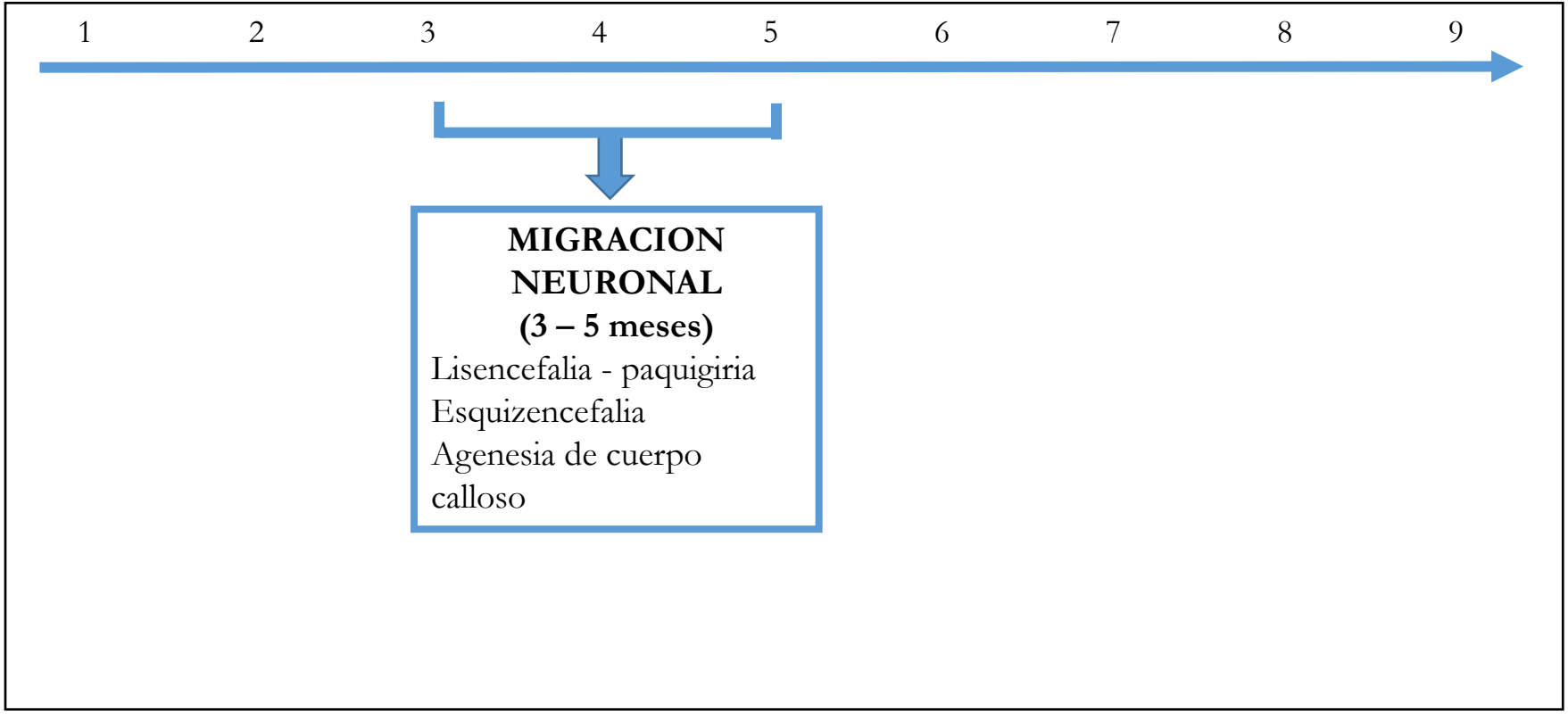
# Estenosis acueductal



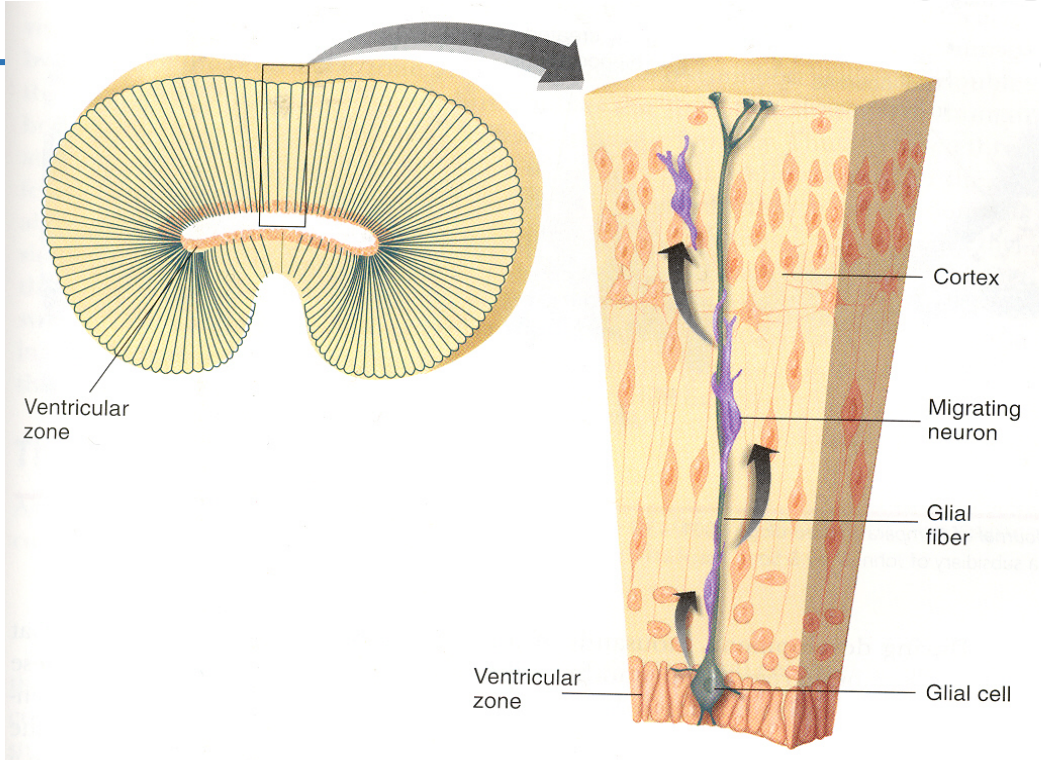

Xi Lin. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1219995110

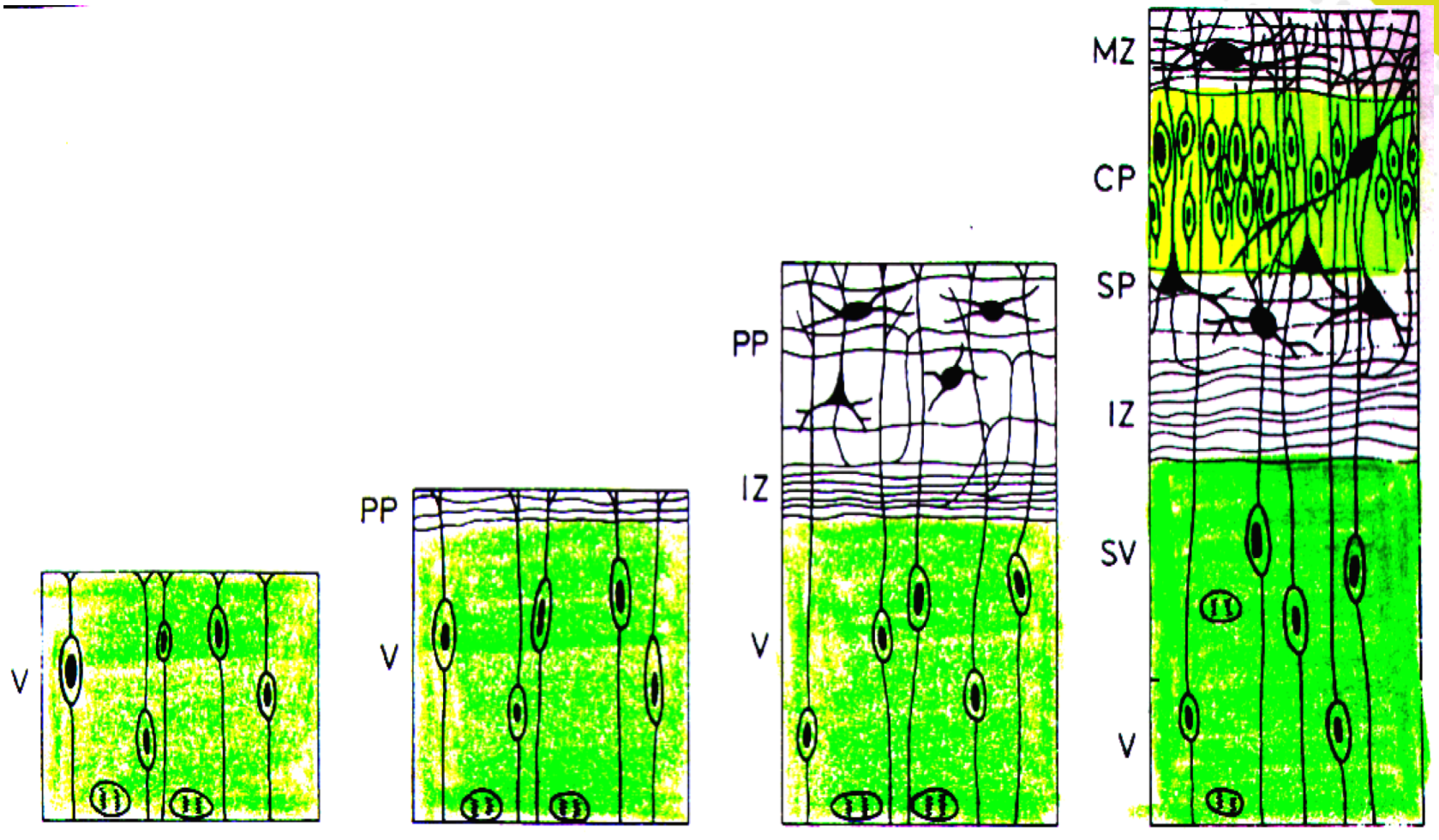
# LÍNEA DE TIEMPO
# MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO



# MIGRACIÓN NEURONAL

- Millones de neuronas se mueven desde su sitio de origen hacia lugares precisos dentro del SNC
- Periodo máximo entre tercer y quinto mes de gestación
- Trayectoria radial y tangencial dirigida por señales químicas




V
PP
V
PP
IZ
V
MZ
CP
SP
IZ
SV
V

# MIGRACIÓN NEURONAL
# Principios generales

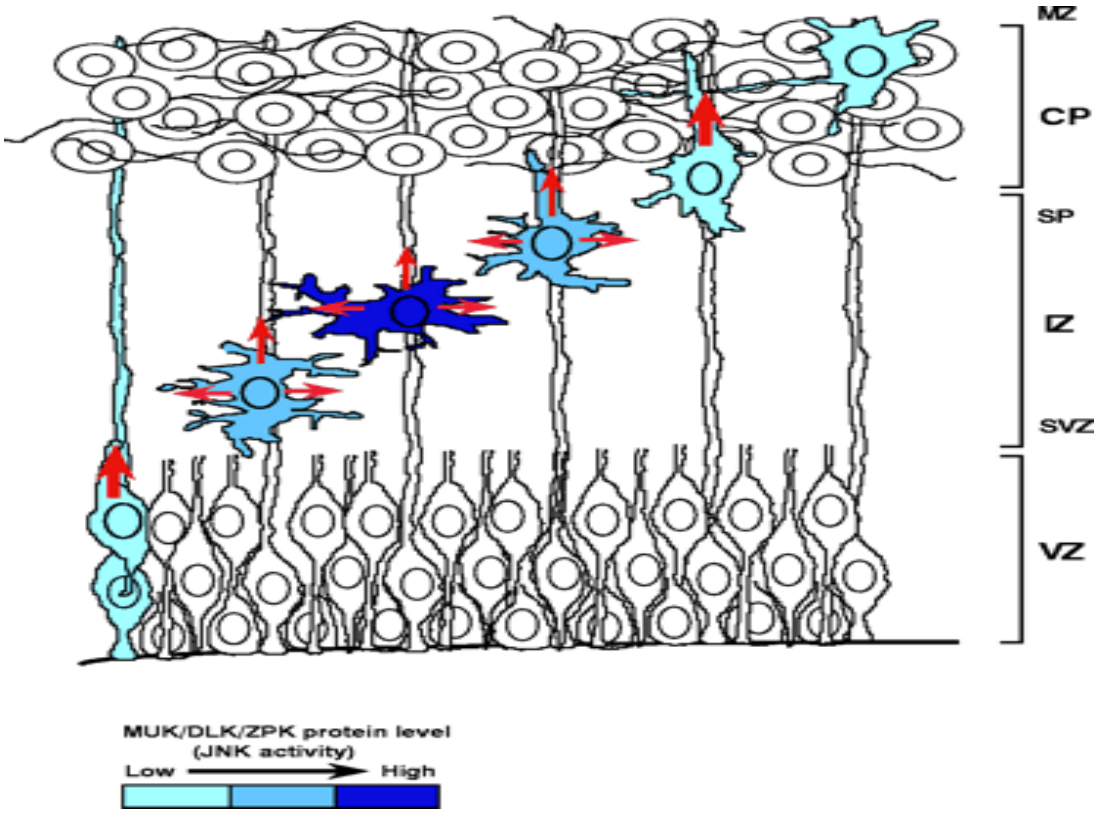
- Papel de la glía es determinante
- Migración “ de adentro hacia afuera” y en sentido tangencial
- El precursor se va diferenciando en el camino
- El patrón de migración depende del tipo de célula
  - Neuronas excitadoras:  migración radial
  - Neuronas inhibidoras:  migración tangencial

Gilmore E, Walsh C.  *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2013; 2(4): 461-478

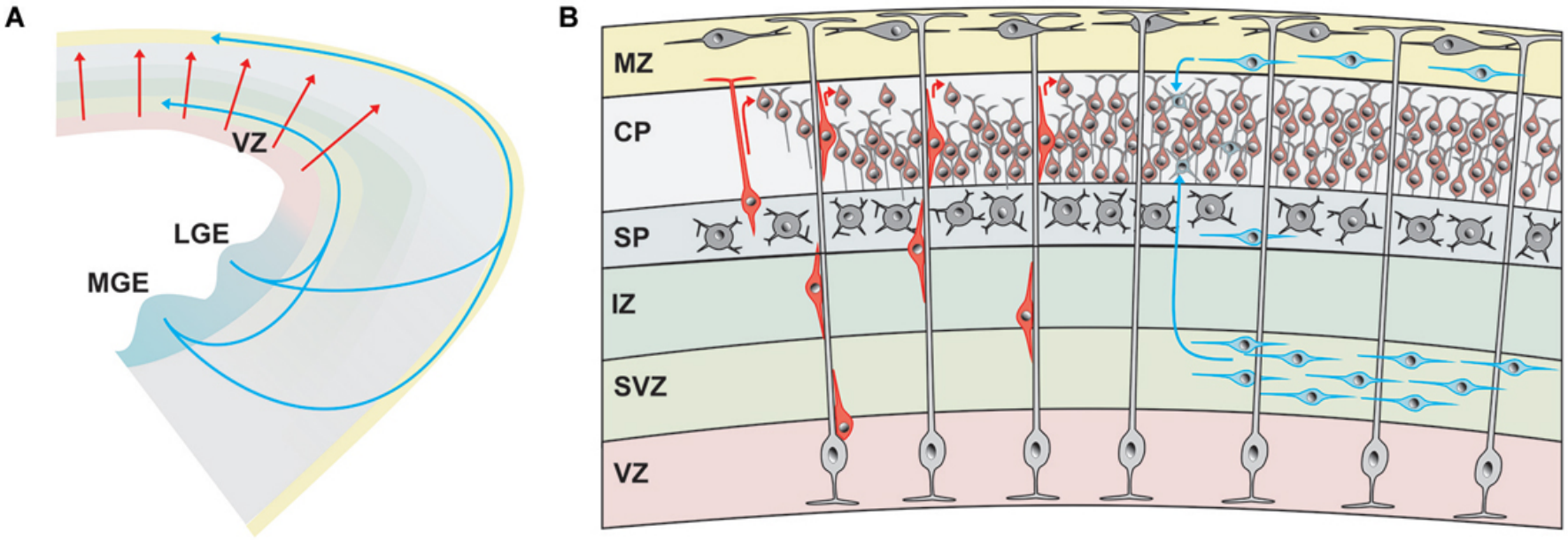
# MIGRACIÓN NEURONAL
# El rol de la glía

- <u>Sirven de “guías” para las neuronas que migran</u>
- Disposición radial
- Dirigen la organización columnar de la corteza
- Proliferación y diferenciación a astrocitos

# Migración radial y tangencial

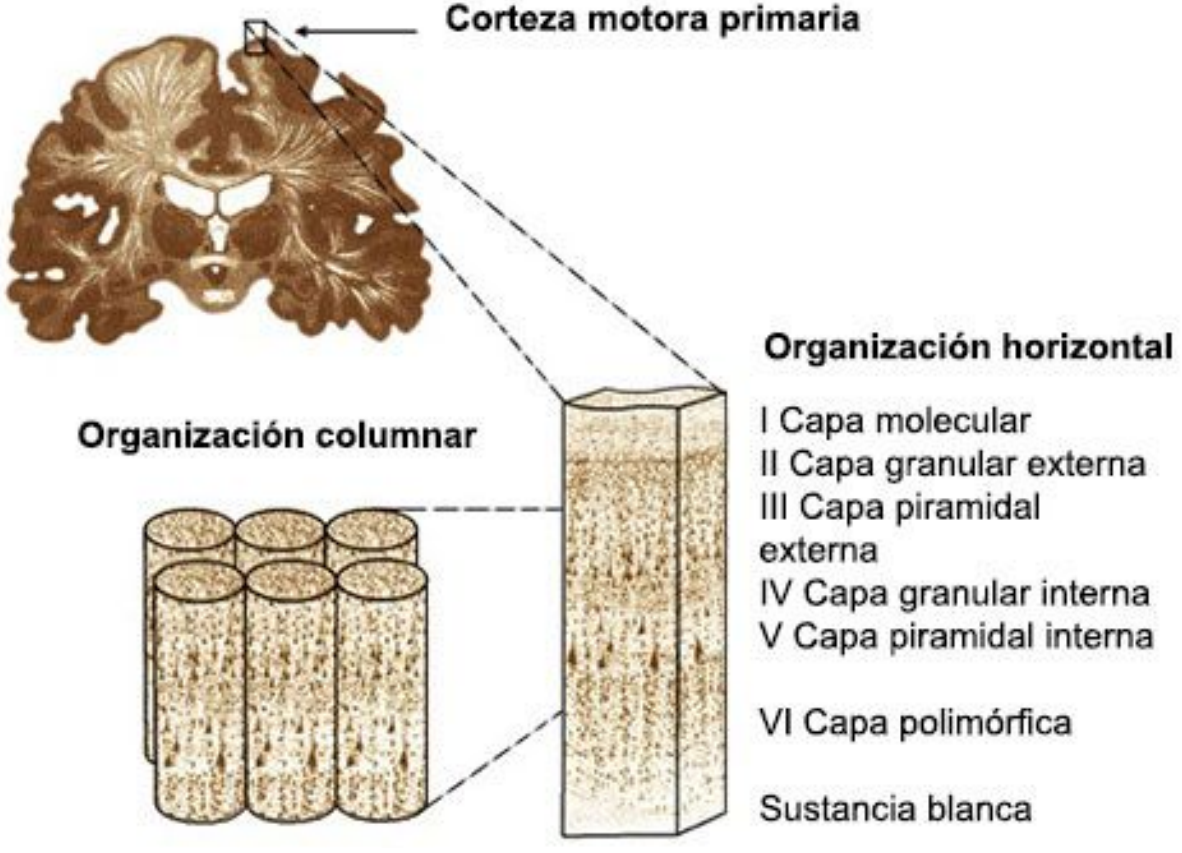


# Migración neuronal

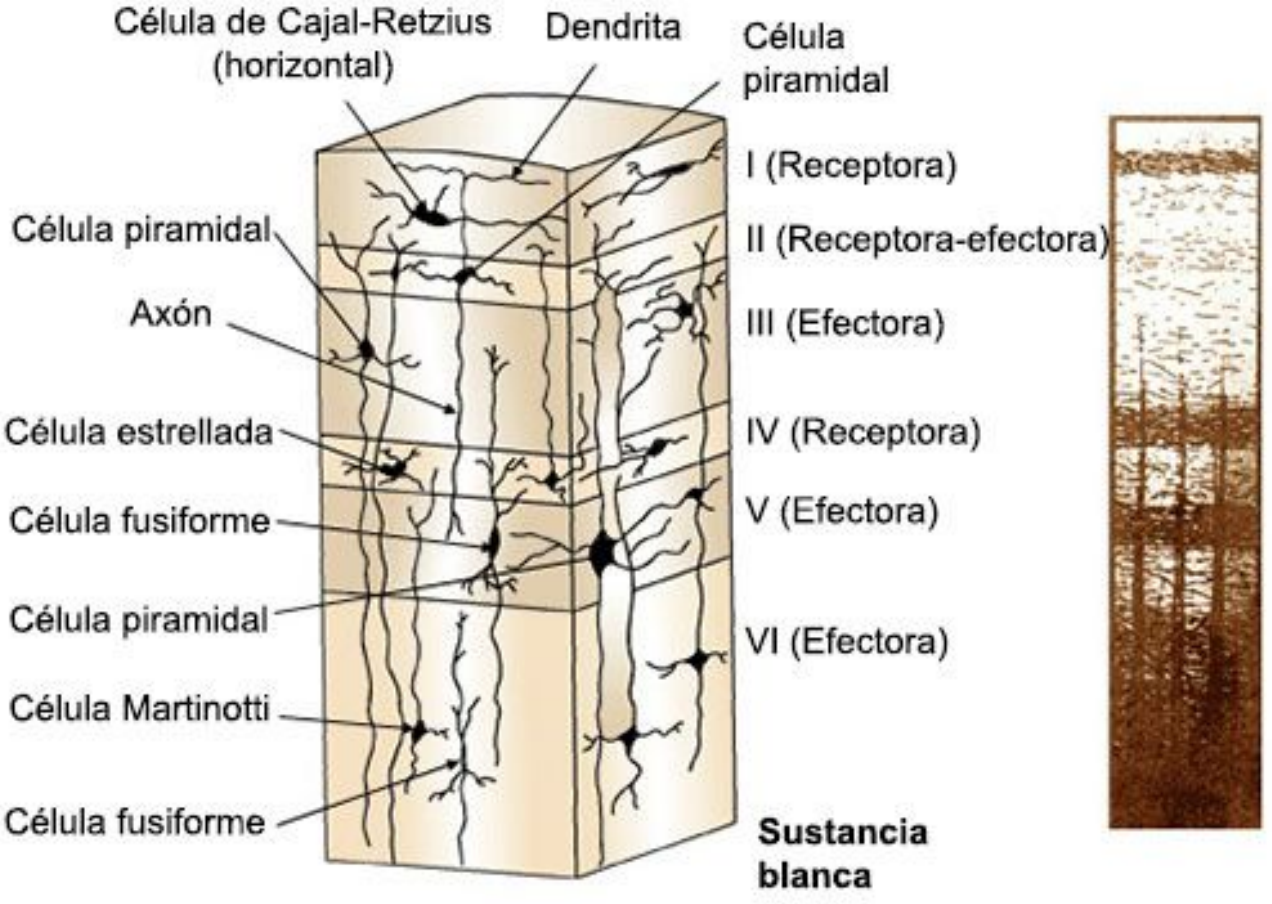


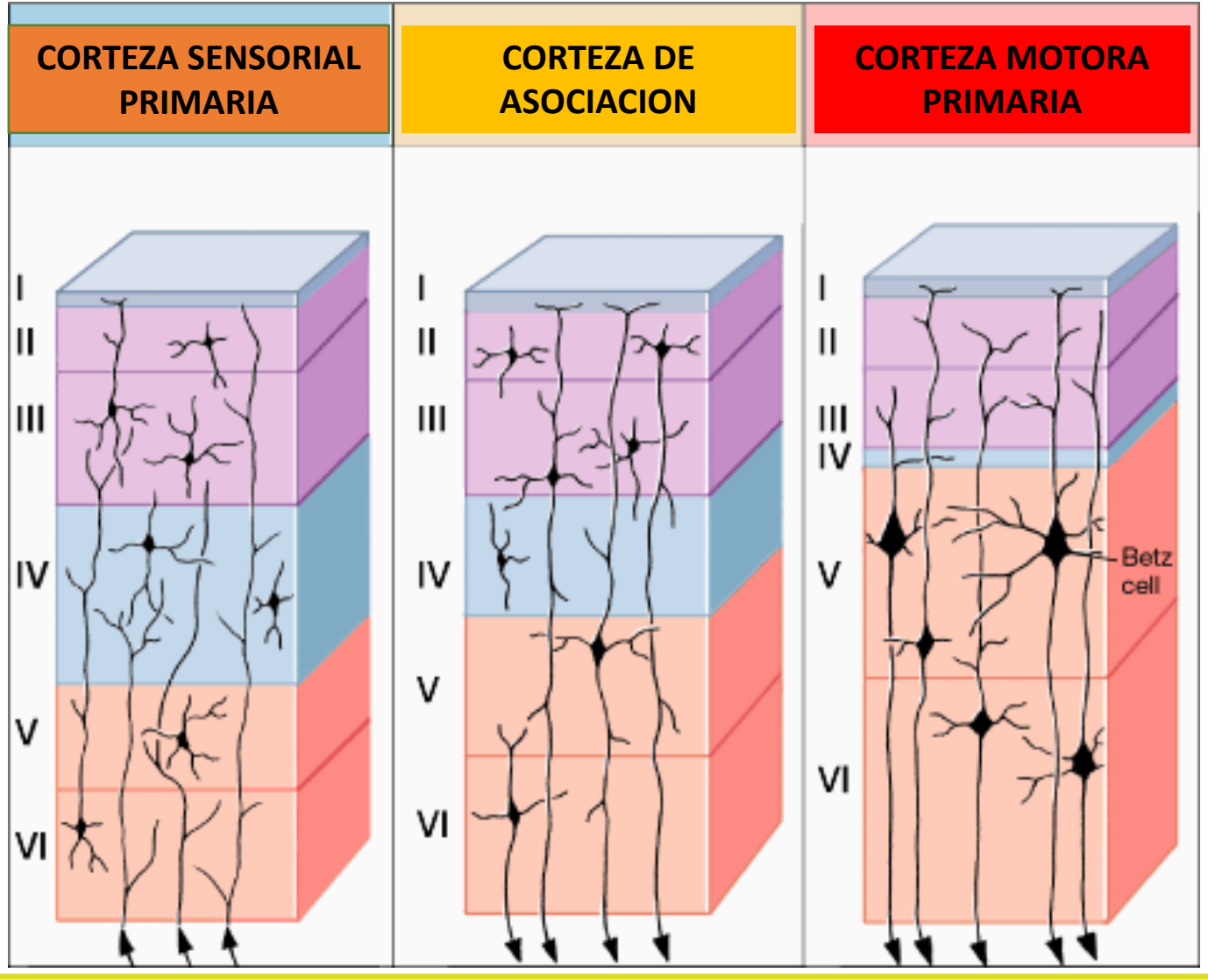

Luhmann H. *Front Cell Neurosci* 2015; 9(4): 1-15

# Corteza cerebral



# Corteza cerebral



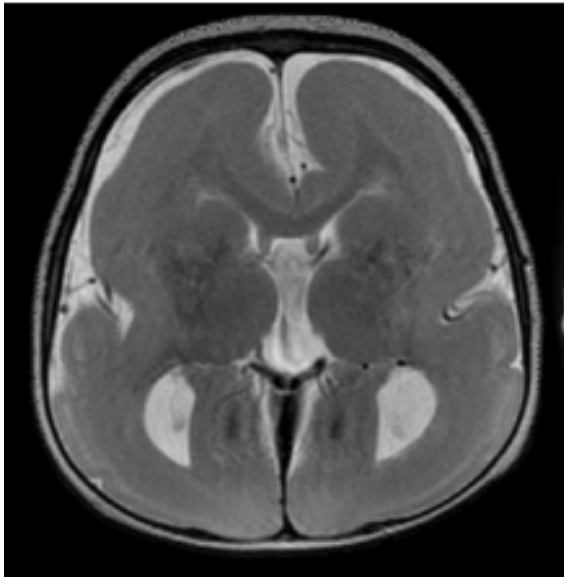

CORTEZA SENSORIAL PRIMARIA
CORTEZA DE ASOCIACION
CORTEZA MOTORA PRIMARIA
I
II
III
IV
V
VI
Betz cell

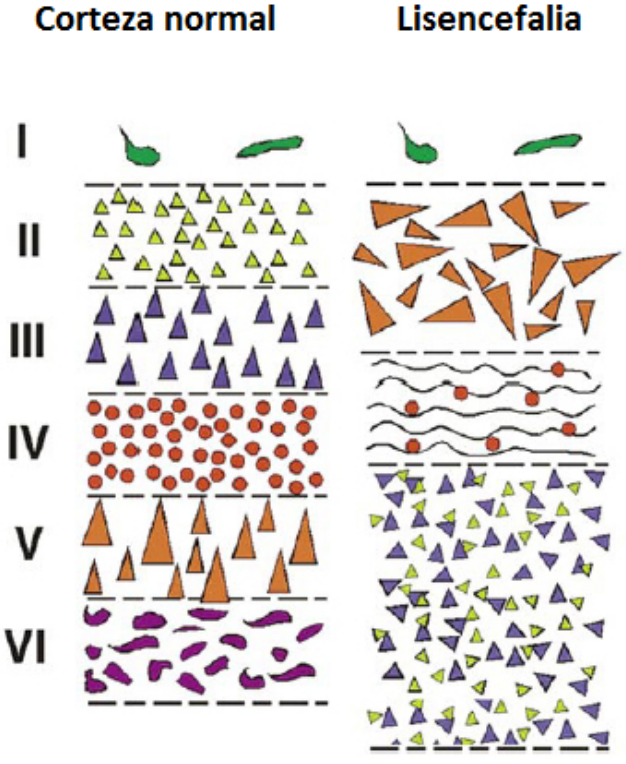
# Trastornos de la migración

- Esquizencefalia
- Lisencefalia
- Paquigiria
- Polimicrogiria
- Heterotopia
- Disgenesia cerebrocortical focal

# LISENCEFALIA

Corteza cerebral gruesa, con 4 capas



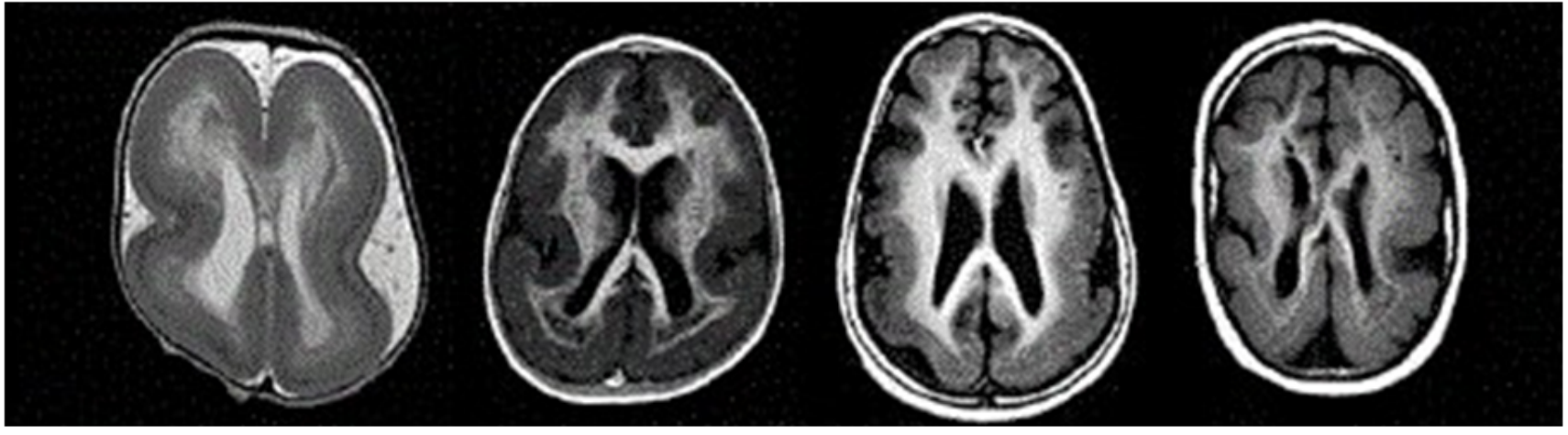


# CASO 6

SECUENCIA DE LISENCEFALIA AISLADA

SINDROME DE MILLER DIEKER

GRADO 1 | GRADO 2 | GRADO 3 | GRADO 4



AGIRIA | AGIRIA/PAQUIGIRIA | PAQUIGIRIA

Deleción de PAFAH1B1 e YWHAE (contiguos)

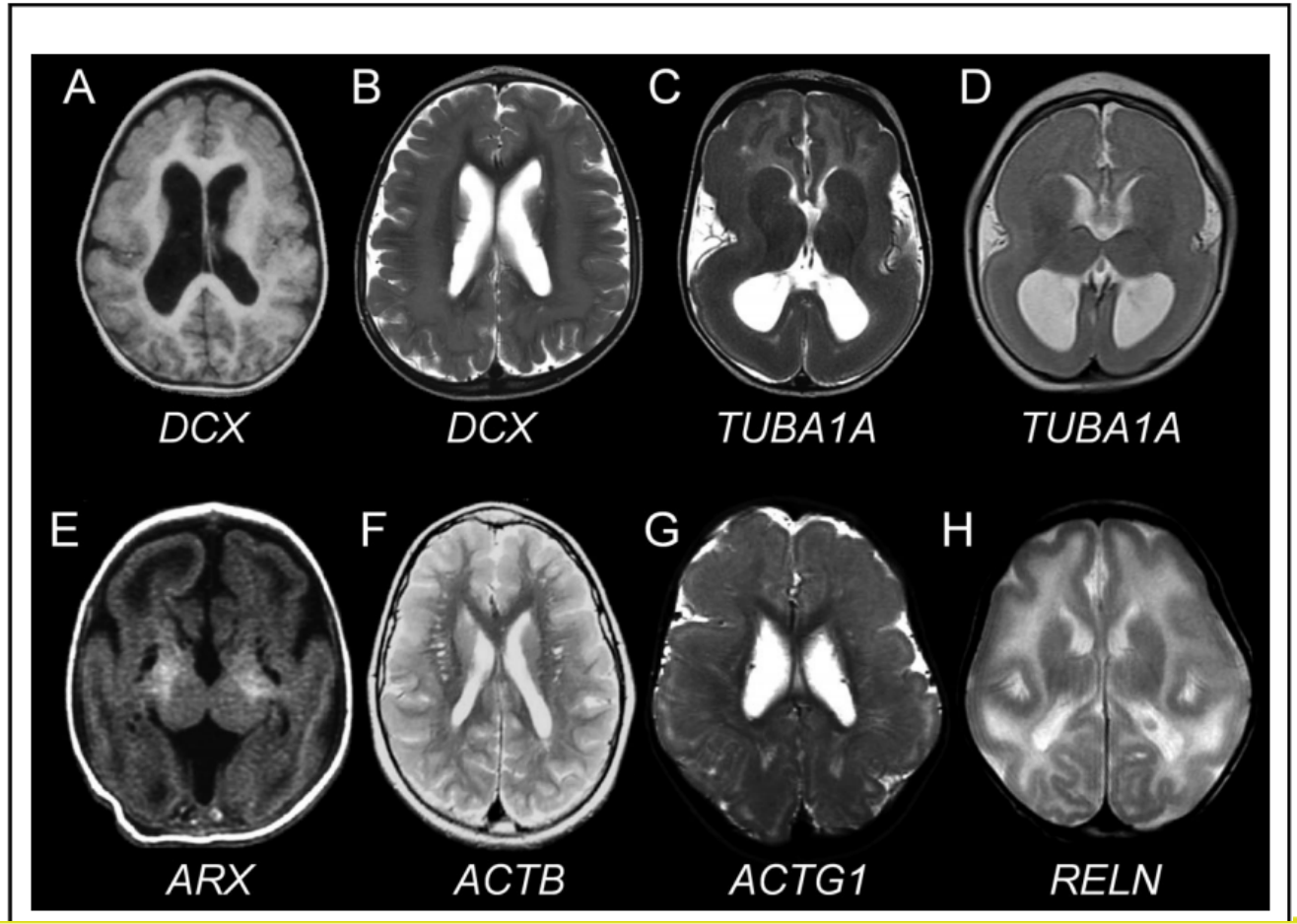
Deleción o mutación de PAFAH1B1

Mutación missense de PAFAH1B1

Fry A. *Am Journal Med Genet* 2014; 166C: 198-210

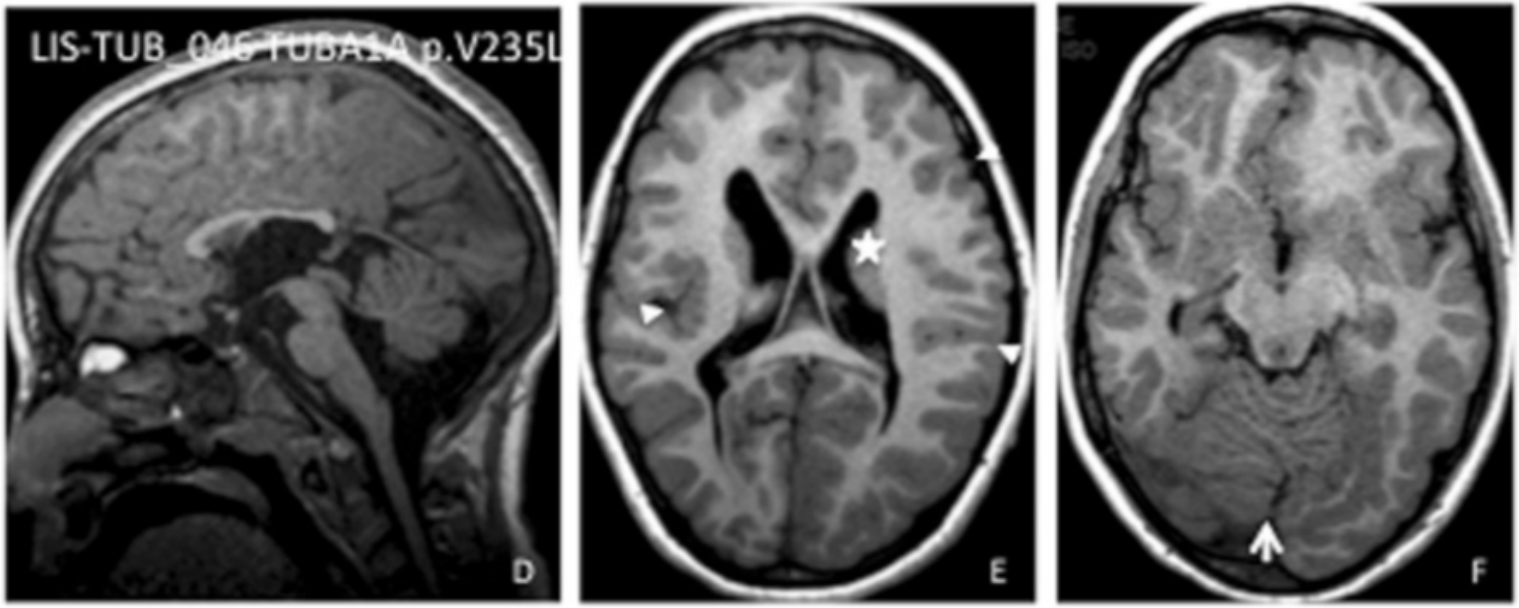
- SINDROME DE MILLER DIEKER
  - Rasgos dismórficos típicos
  - Severa discapacidad intelectual y demora en el desarrollo
  - Otras alteraciones son comunes

# Otros genes implicados en lisencefalia



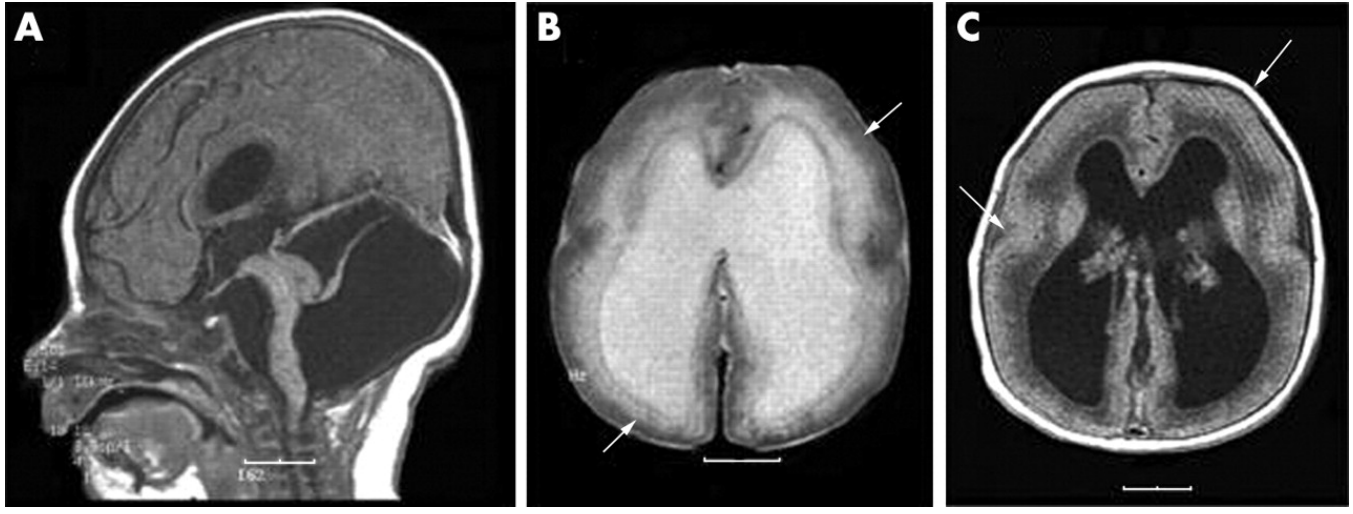
# TUBULINOPATIAS

- Paquigiria central
- Hipoplasia/agenesia del cuerpo calloso 80%
- Ganglios basales displásicos 75%
- Hipoplasia tronco cerebral/ vermis 60%

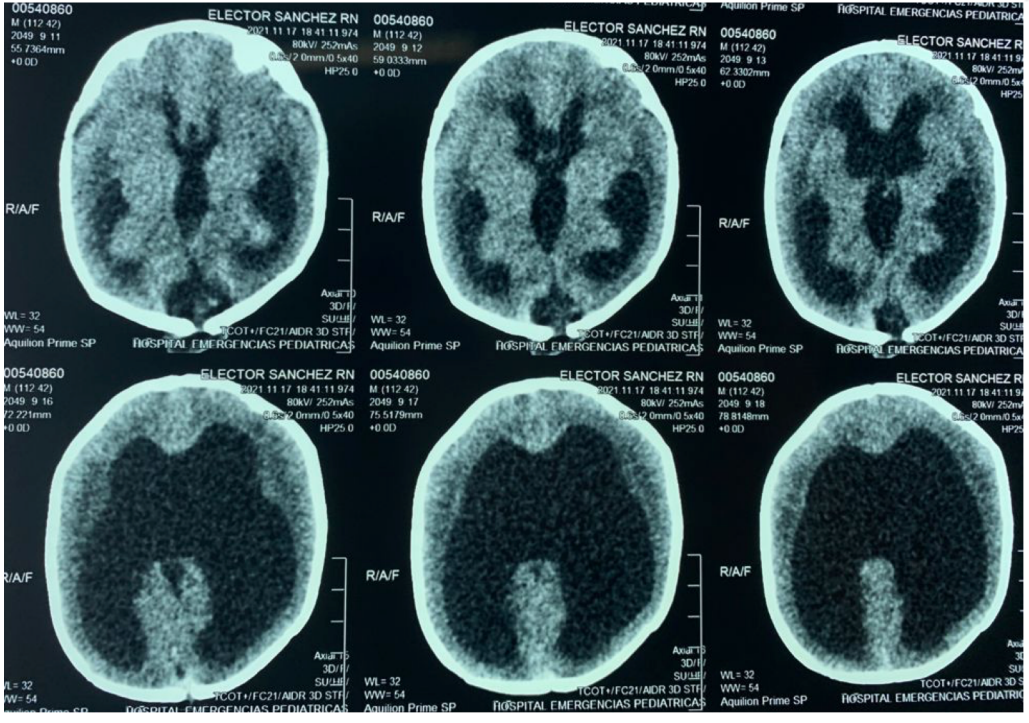


# α- distroglicanopatías

- Tres tipos de distrofias musculares con compromiso del SNC:
  - Sindrome de Walker Walburg
  - Enfermedad ojo-músculo-cerebro
  - Distrofia muscular congénita tipo Fukuyama

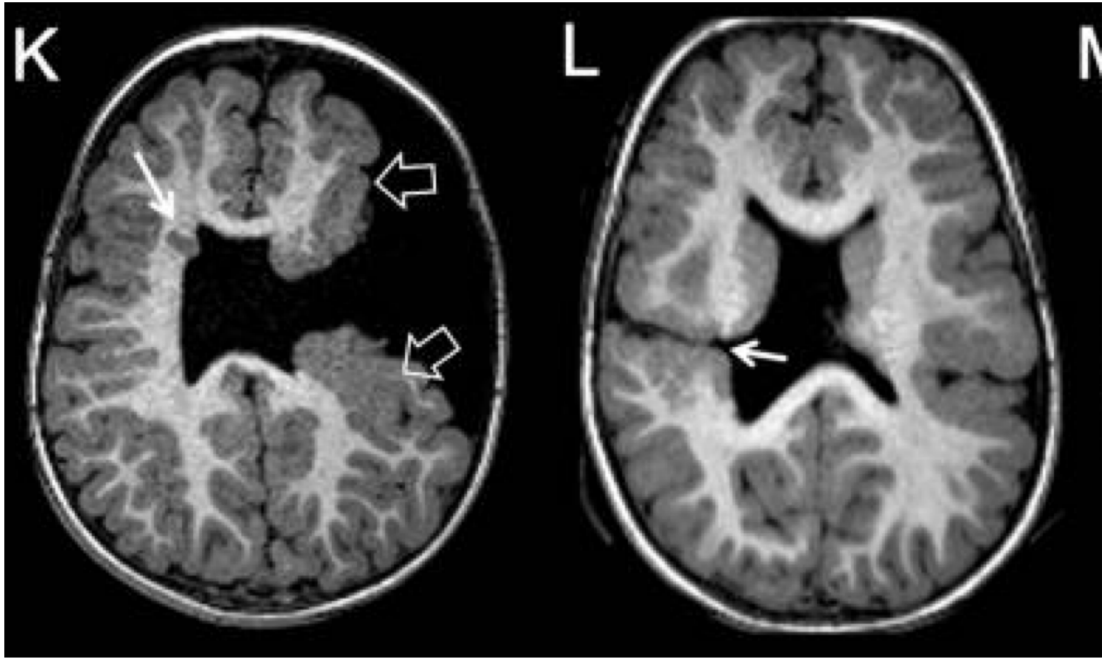


# Sindrome de Walker Warburg

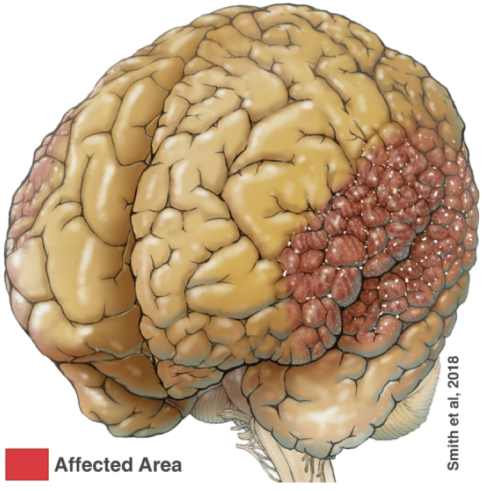


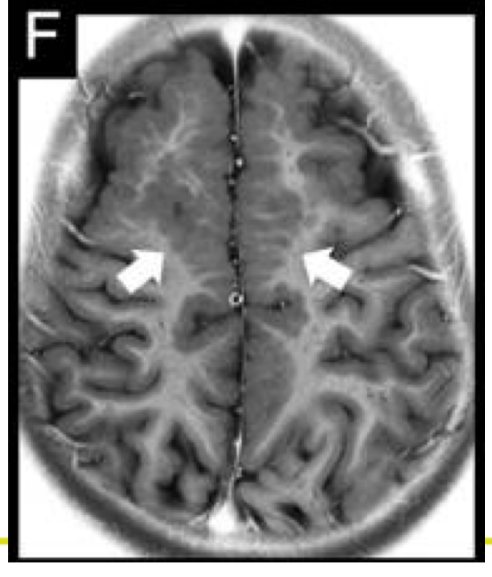
# ESQUIZENCEFALIA

- Falta una porción de zona germinativa




Severino M. Brain 2020, doi.org/10.1093/brain/awaa174



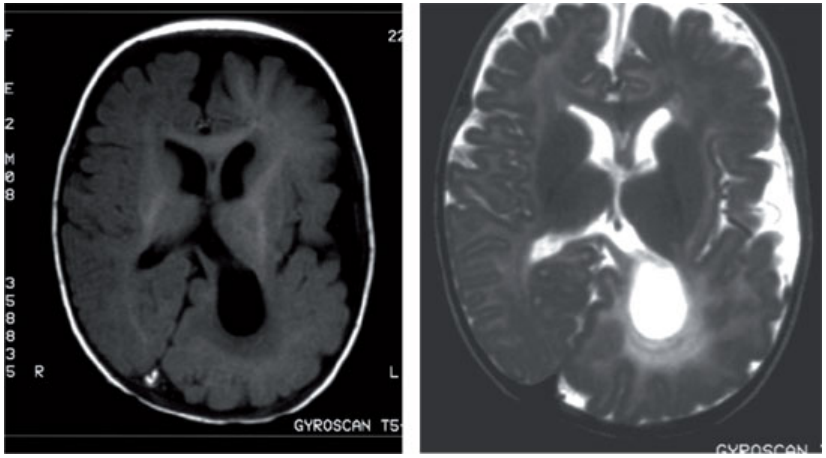



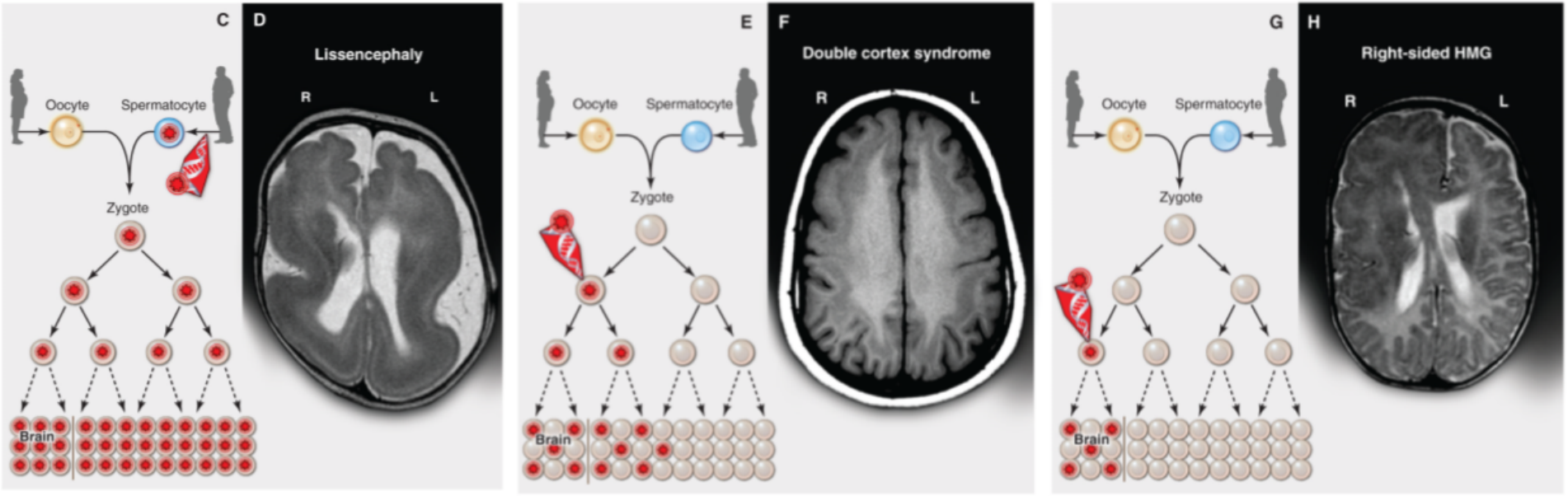

# POLIMICROGIRIA

- Gran número de pliegues pequeños en la superficie cortical

# HEMIMEGALENCEFALIA

- Se presenta aislada o como parte de diversos síndromes de sobrecrecimiento
- Se acompaña de retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y epilepsia

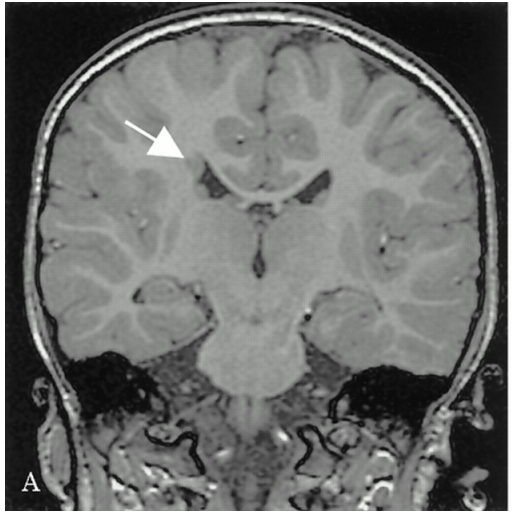


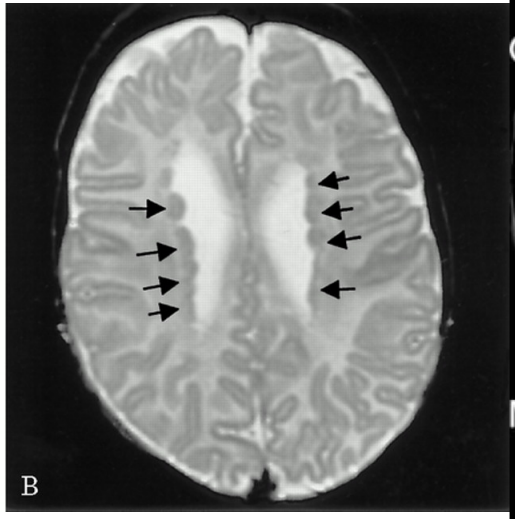


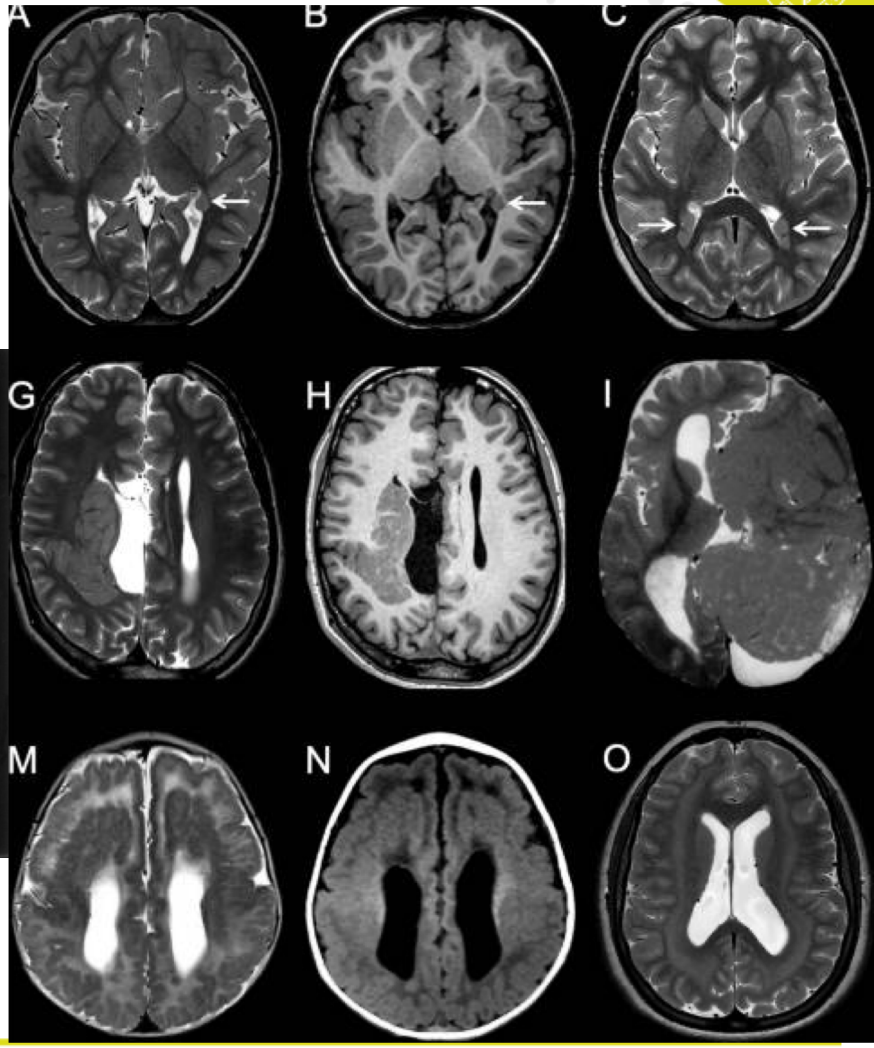

Poduri A. *Science* 2013, 341 (6141): 1237758

# HETEROTOPIAS

- Neuronas “detenidas” durante la migración radial



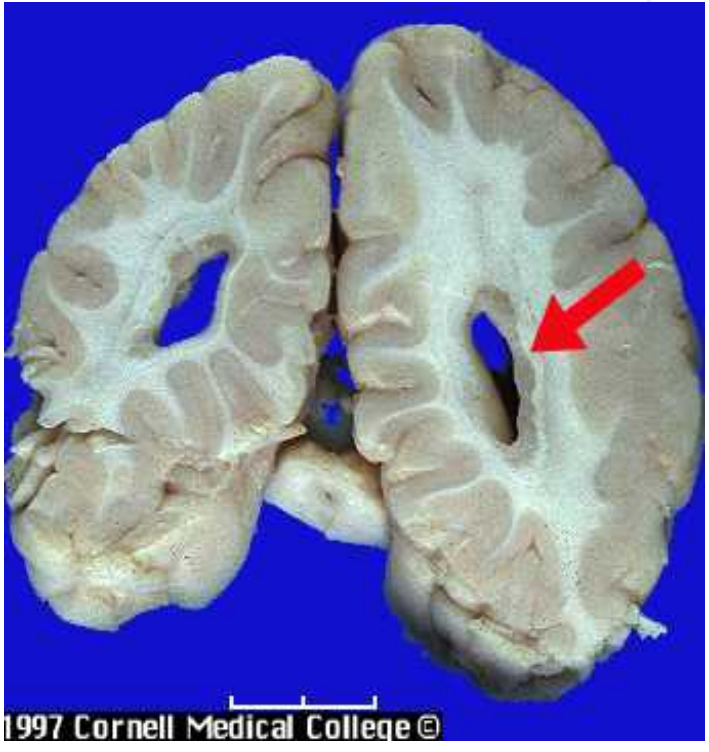




Severino M. Brain 2020, doi.org/10.1093/brain/awaa174

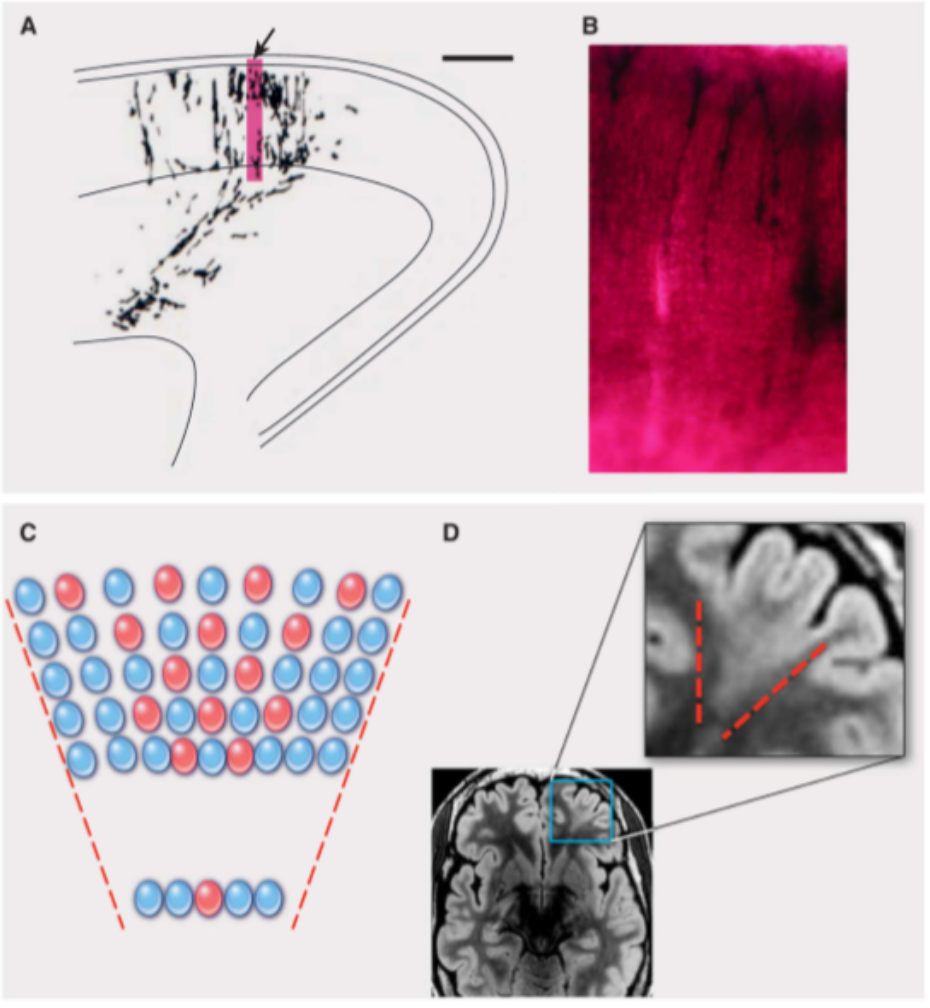
**Trastornos asociados a heterotopias**:

- Ligados a X
- Metabólicos: Leigh, Menkes, Hurler, ALD
- Distrofia miotónica
- Sindromes neurocutáneos
- Anomalía congénita múltiple
- Sindromes cromosomicos
- Exposición fetal a tóxicos



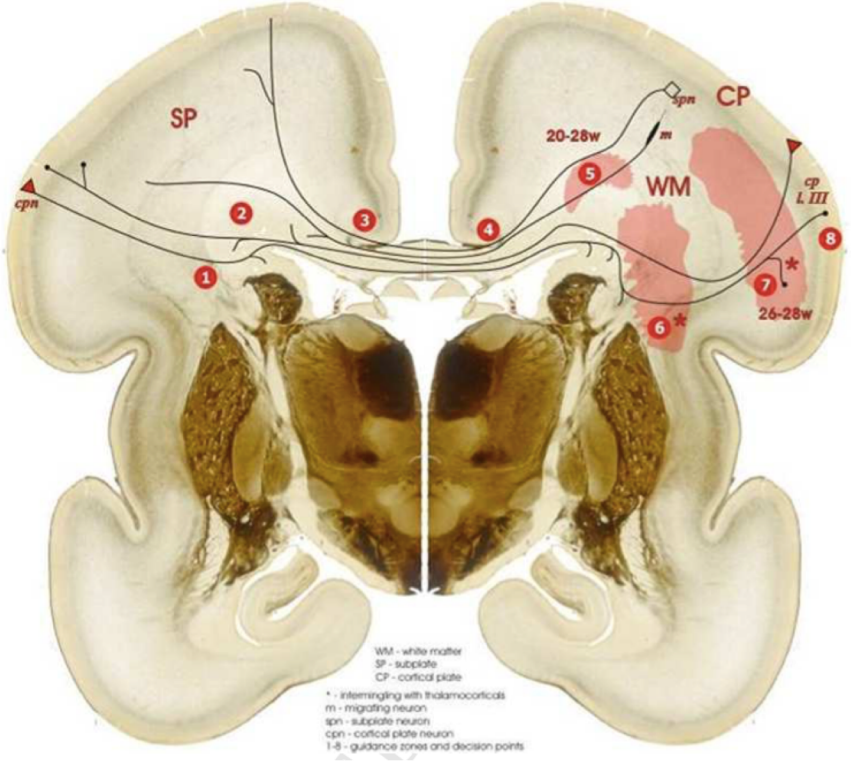
# DISPLASIAS CORTICALES

- Etapas tardías de la migración
- Mutaciones somáticas en precursores de neuronas piramidales
- Forma de abanico conectada con el ventrículo sugiere el patrón de dispersión de las células displásicas

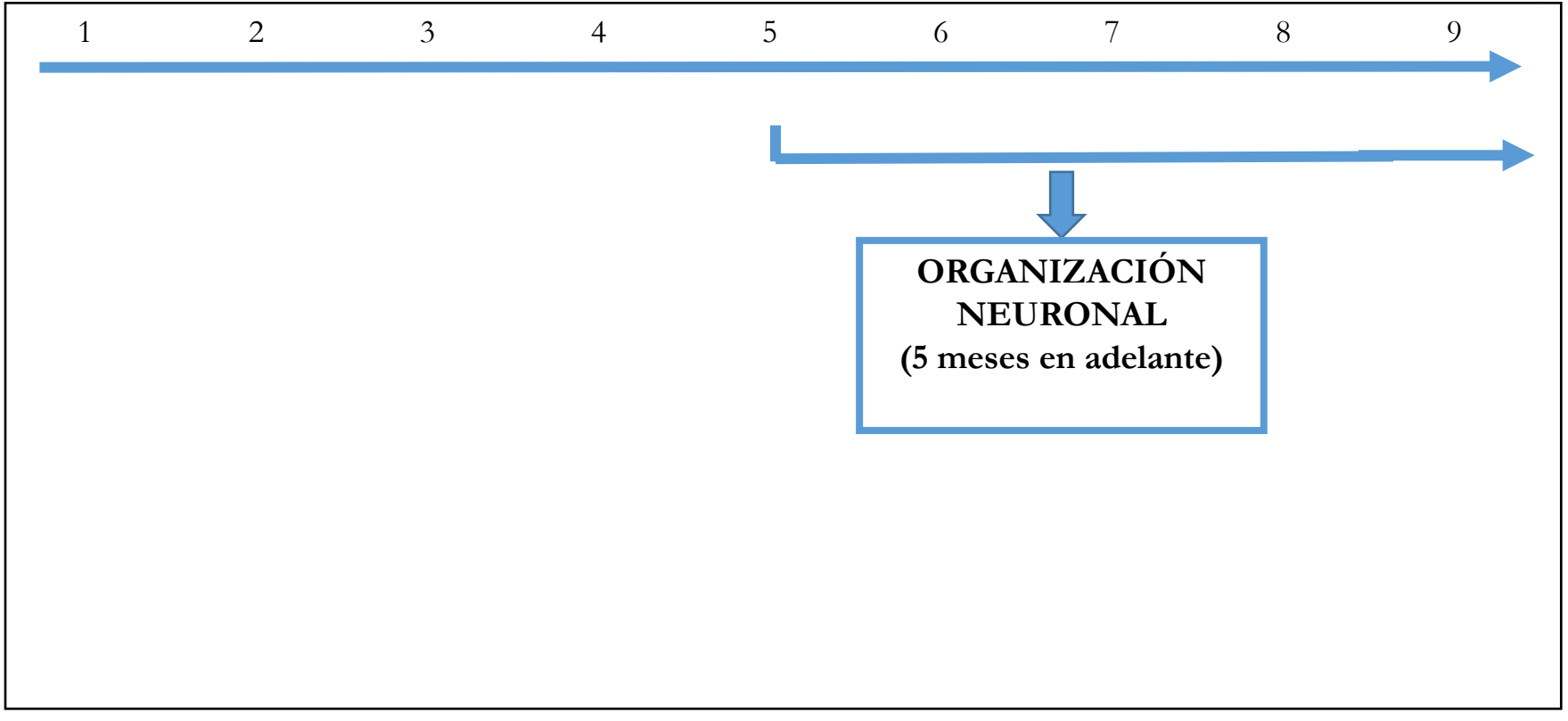



Poduri A. *Science* 2013, 341 (6141): 1237758

# Cuerpo calloso ( semana 9 – 20)



# LÍNEA DE TIEMPO
# MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO



# Organización neuronal

Periodo máximo: 5 meses hasta años después del nacimiento

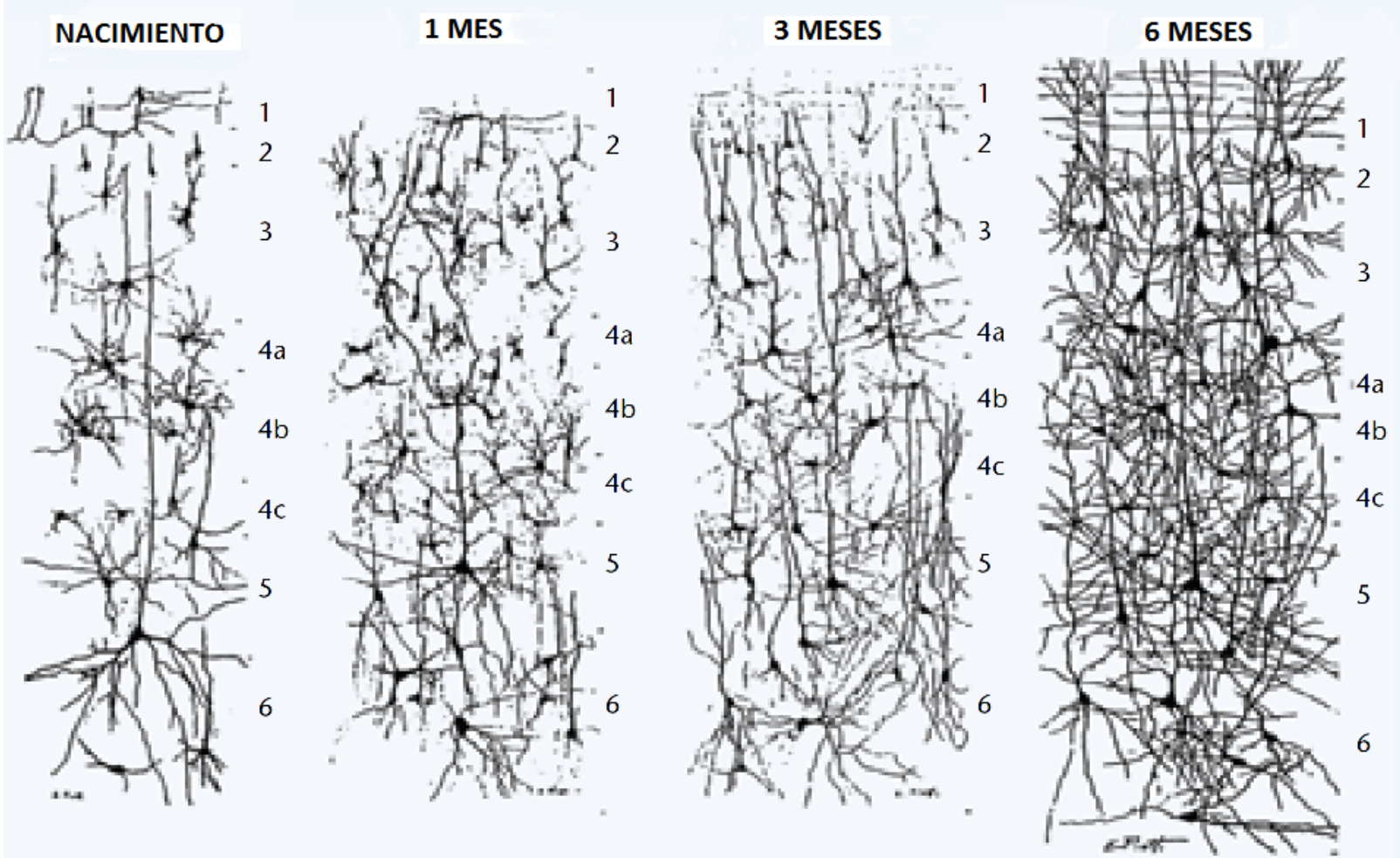
LAMINACIÓN Y CRECIMIENTO DE DENDRITAS

- Se acompaña de un notable aumento del volumen cerebral (28 a 40 semanas)

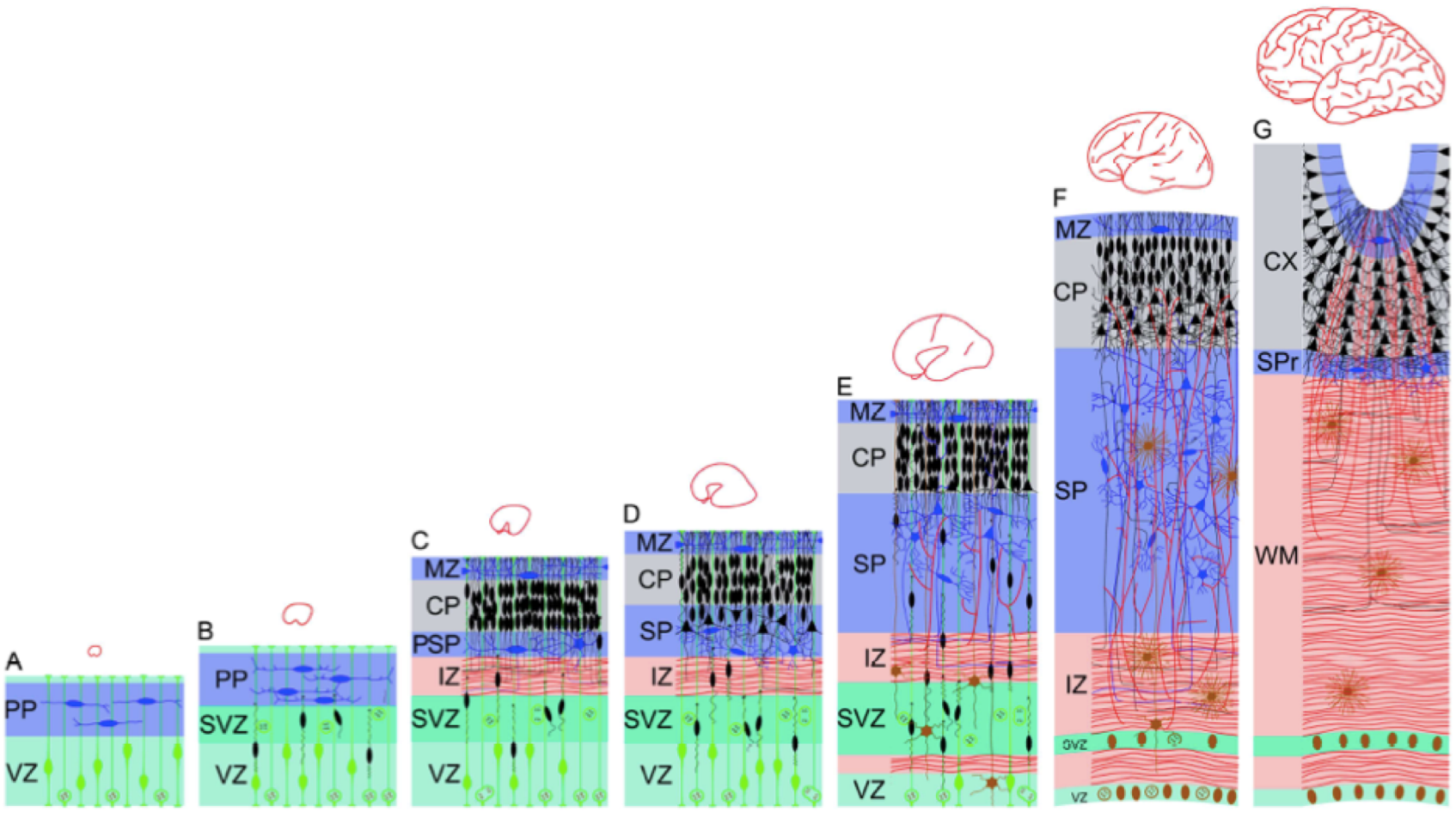
DESARROLLO DE SINAPSIS

- Sinapsis corticales son más activas después del nacimiento
- 40% de las sinapsis se eliminan después

# Organización cerebral y sinaptogénesis



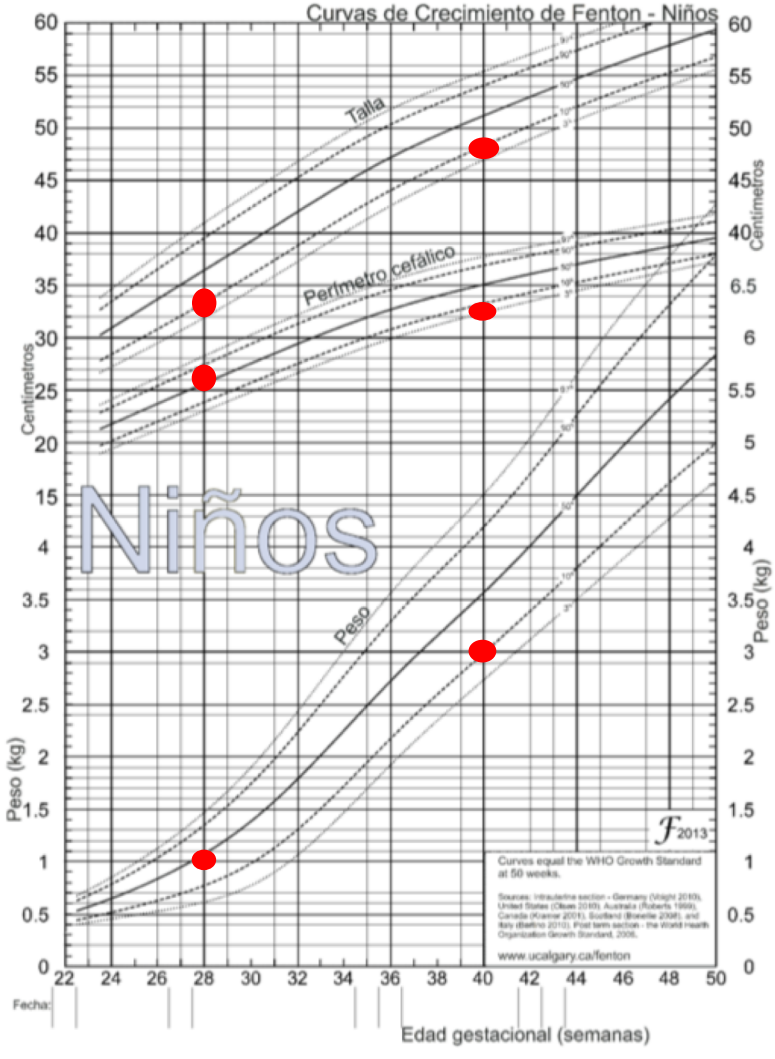

Golgi stain preparations (from Conel, 1939–67)




Kostovic I. Neuroimage 2018 doi:10.1016/j.neuroimage.2018.12.043

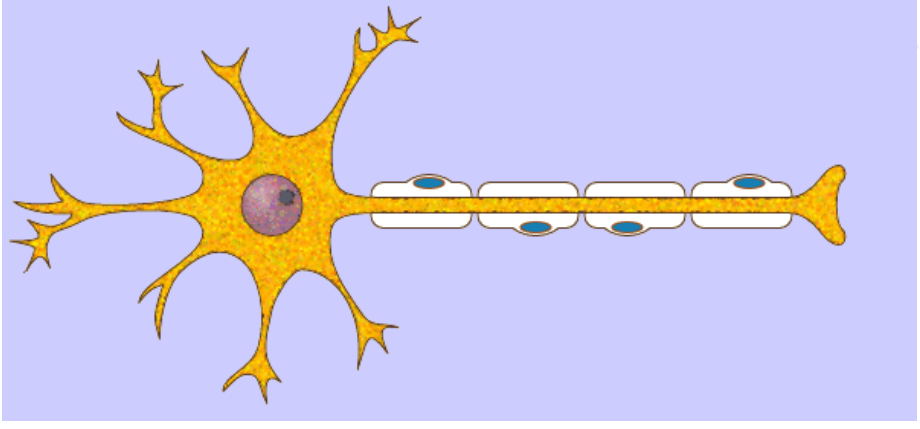
# CASO 1

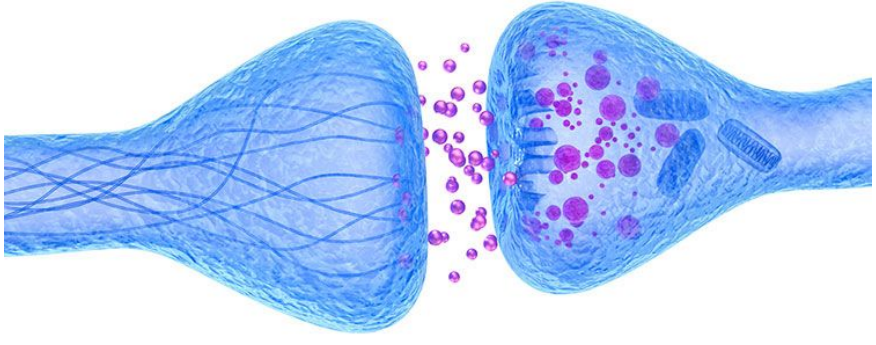
- Prematuro de 28 semanas, varón.
- Peso al nacer 978 gramos (p20), perímetro cefálico 25 cm (p41)
- Examen neurológico a las 40 semanas NORMAL
- Ecografía cerebral normal
- Peso a las 40 semanas: 3.1 kg
- PC a las 40 semanas: 32.1 cm

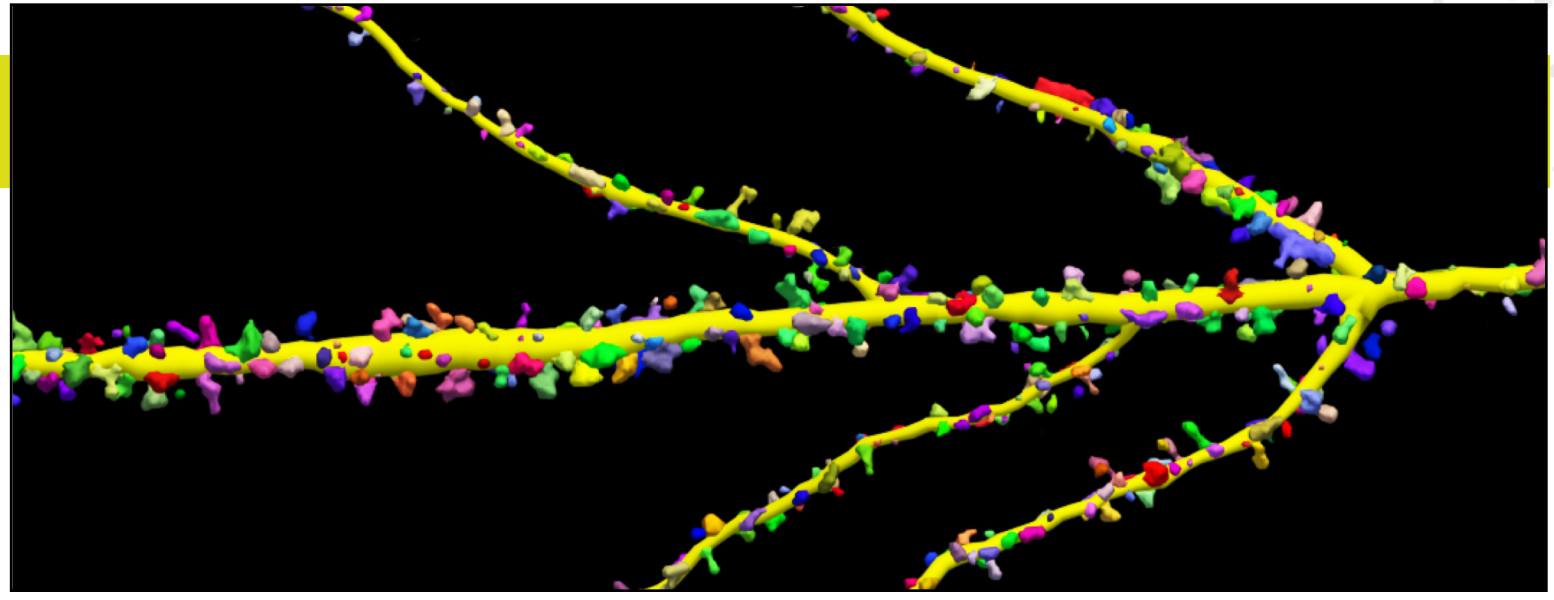


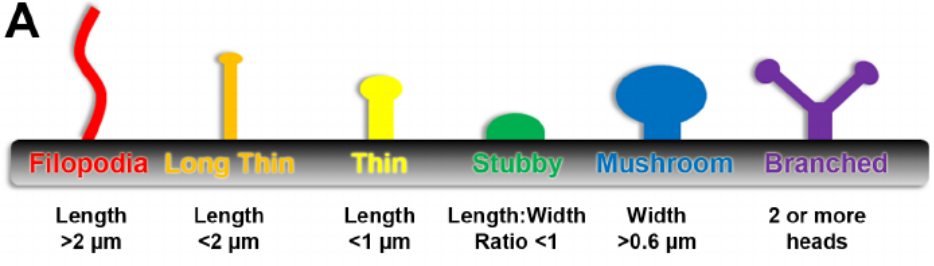
# Sinapsis

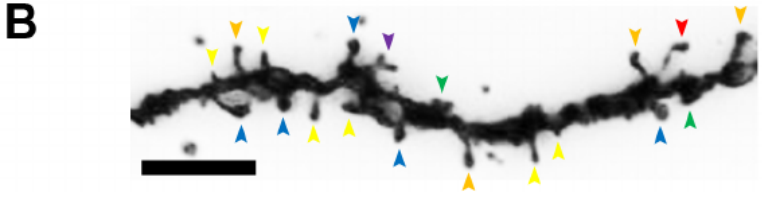
- Unión intercelular especializada entre neuronas
- Mecanismo de comunicación para lograr conducción del impulso nervioso
- ¡Mil billones de sinapsis!
- 40% se pierden durante el desarrollo cerebral normal



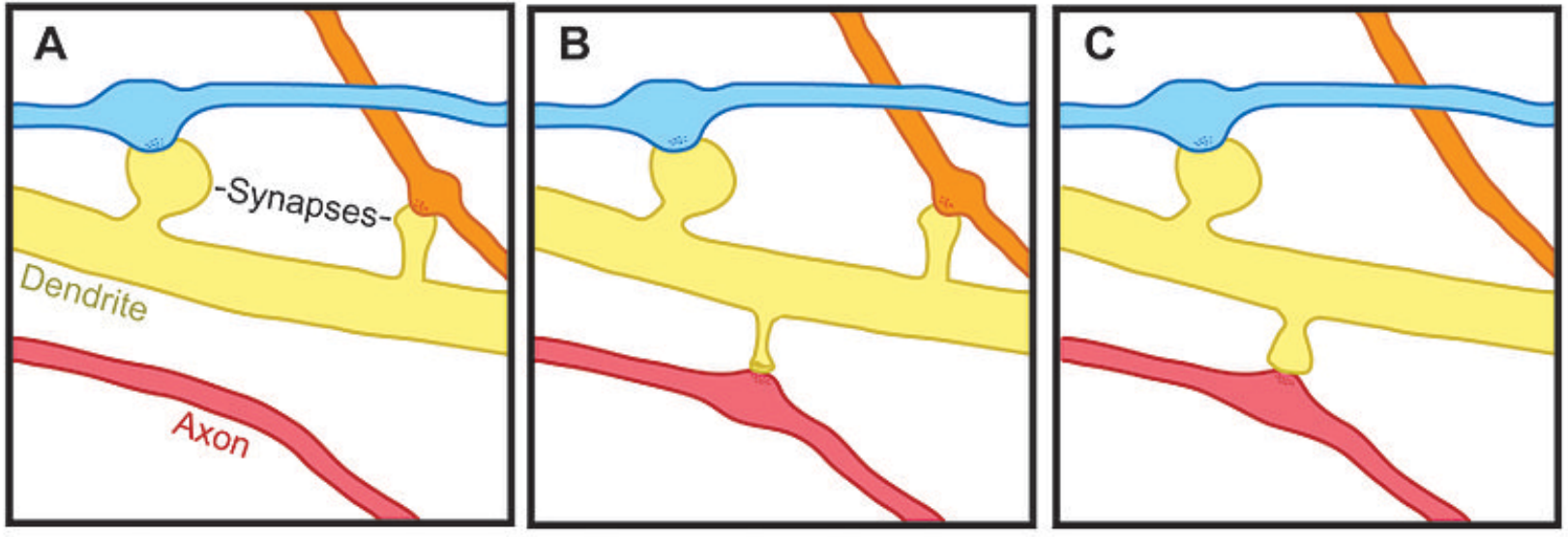





A
Filopodia
Long Thin
Thin
Stubby
Mushroom
Branched
Length >2 µm
Length <2 µm
Length <1 µm
Length:Width Ratio <1
Width >0.6 µm
2 or more heads


B

# Organización cerebral y aprendizaje



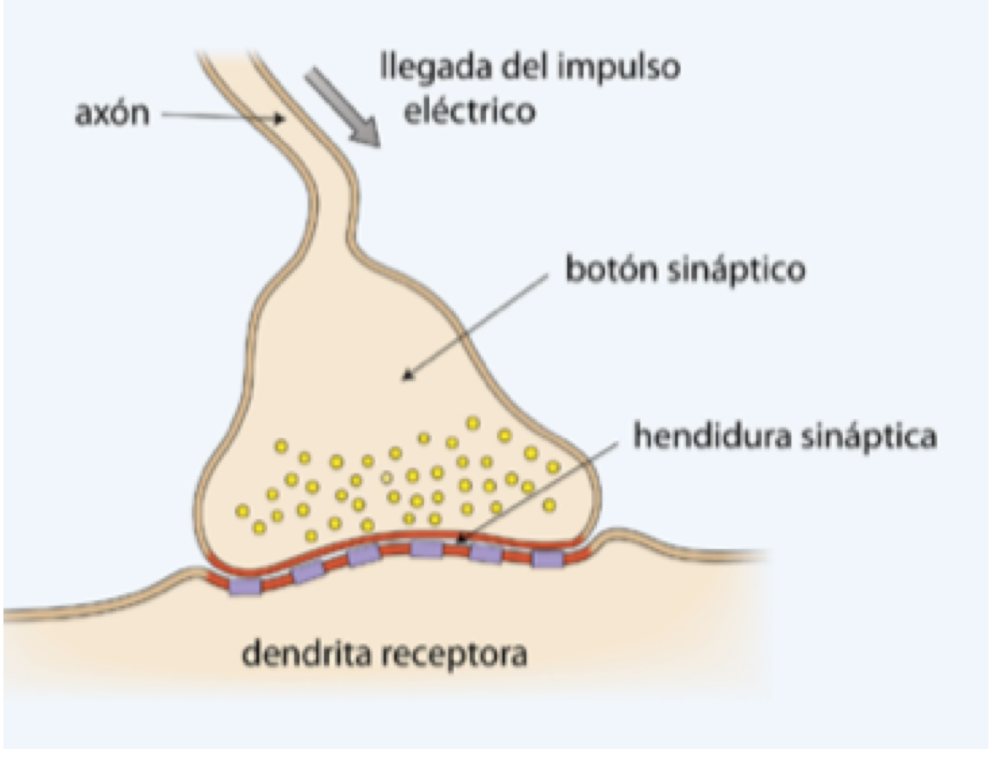

SITUACION ORIGINAL

NUEVA EXPERIENCIA

EXPERIENCIA BORRADA

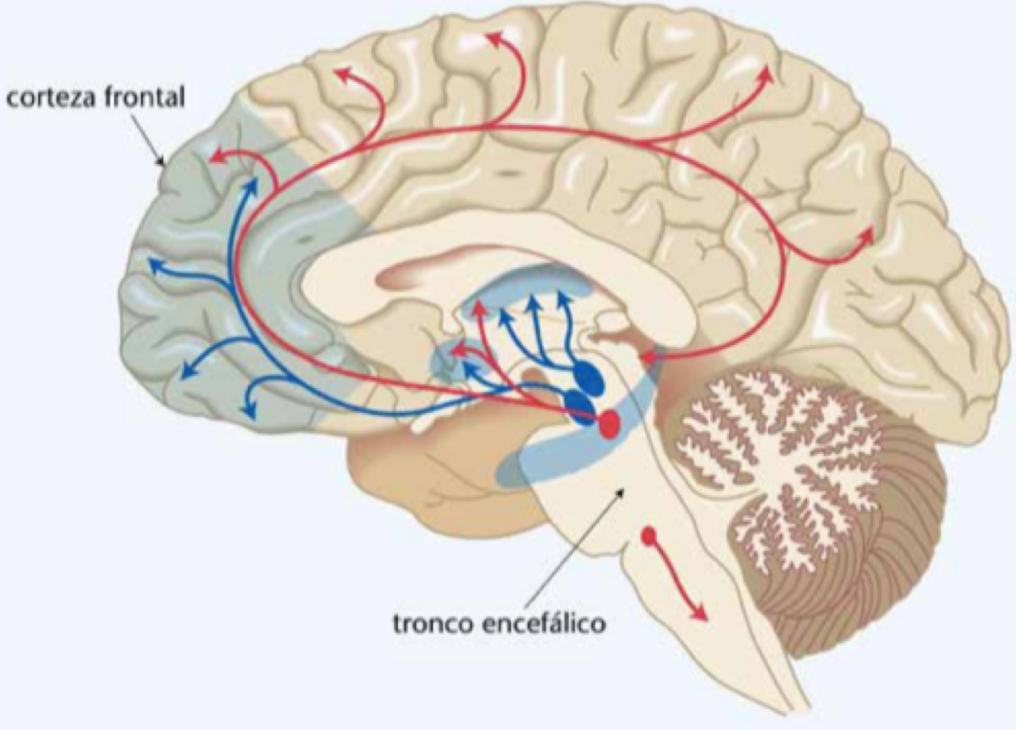
# Neurotransmisores

**ACETILCOLINA**
Modula el movimiento
**DOPAMINA**
Movimientos y motivación
**ADRENALINA Y NORADRENALINA**
Aprendizaje, respuesta a estrés
**SEROTONINA**
Sueño, dolor, humor
**GABA**
**Inhibición de la neurona**
**GLUTAMATO**
**Excitación de la neurona**



## Caminos de la dopamina

## Caminos de la serotonina




**Funciones:**

- Recompensa (motivación)
- Placer, euforia
- Función motora (afinación)
- Compulsión
- Perseverancia

**Funciones:**

- Humor
- Procesamiento de la memoria
- Sueño
- Cognición

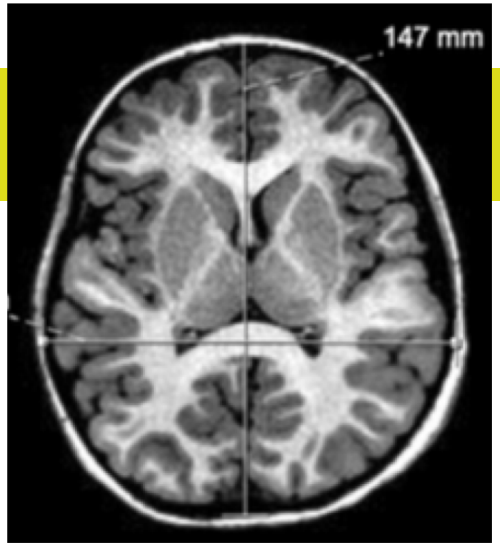
# Apoptosis

## MUERTE CELULAR Y ELIMINACION SELECTIVA DE NEURONAS Y SINAPSIS NEURONALES

- 50%  de las neuronas generadas mueren antes del nacimiento
- Existen mecanismo precisos a los que existen para la migración y proliferación

# CASO 2

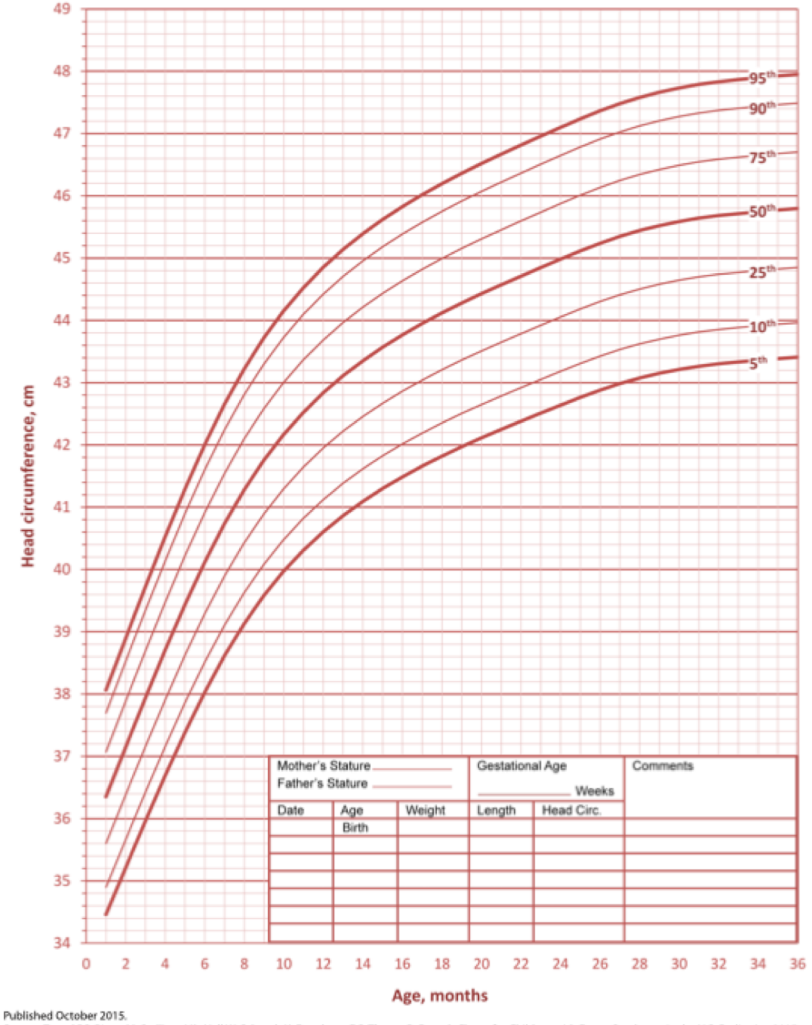
- El niño con capacidades diferentes



Growth Charts for Children with Down Syndrome
Birth to 36 months: Girls
Head circumference-for-age percentiles

Name _____

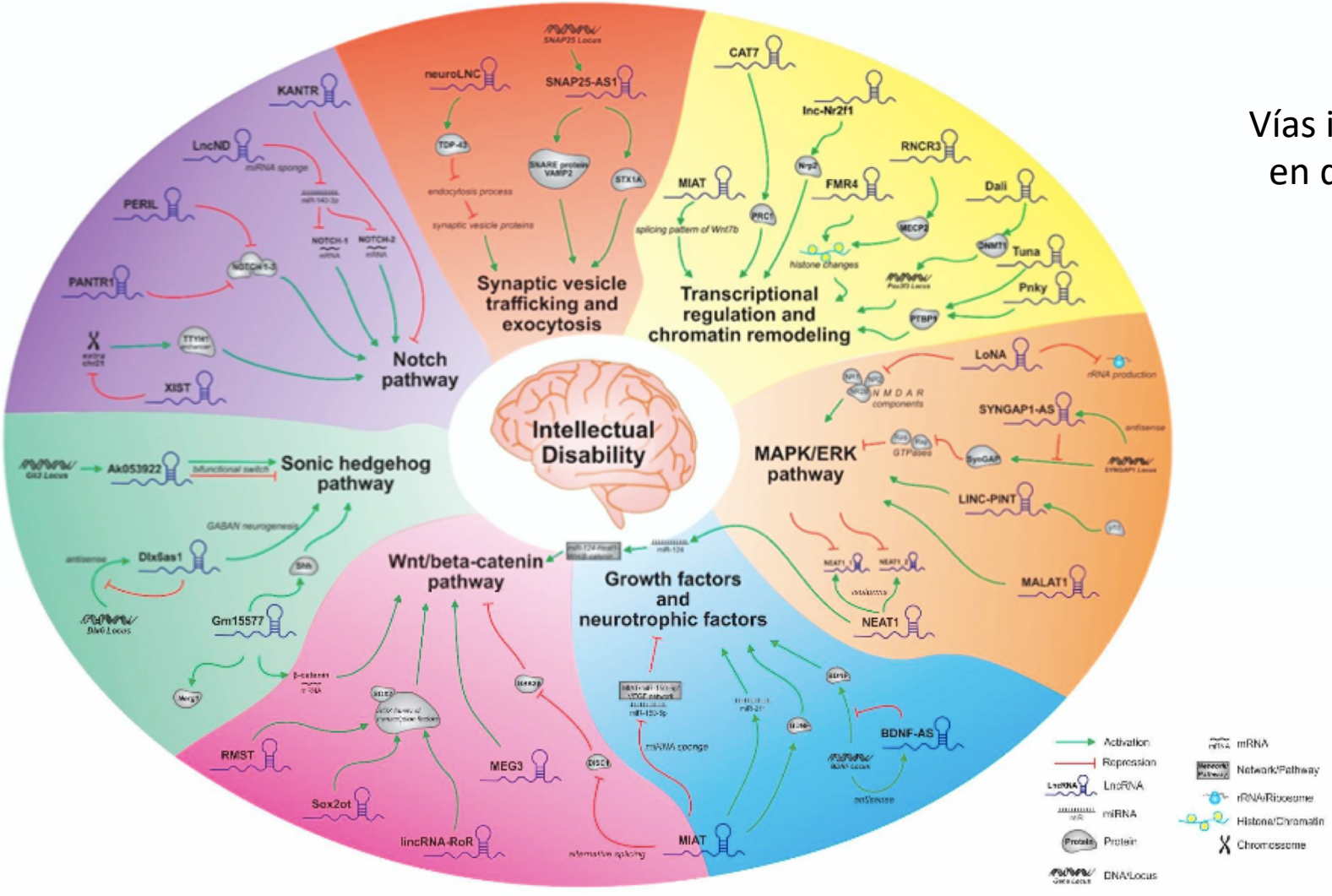
Record _____




Published October 2015.
Source: Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schgadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children with Down Syndrome in the U.S. Pediatrics, 2015.

Rodrigues et al. Insights into Imaging (2019) 10:52
https://doi.org/10.1186/s13244-019-0729-3

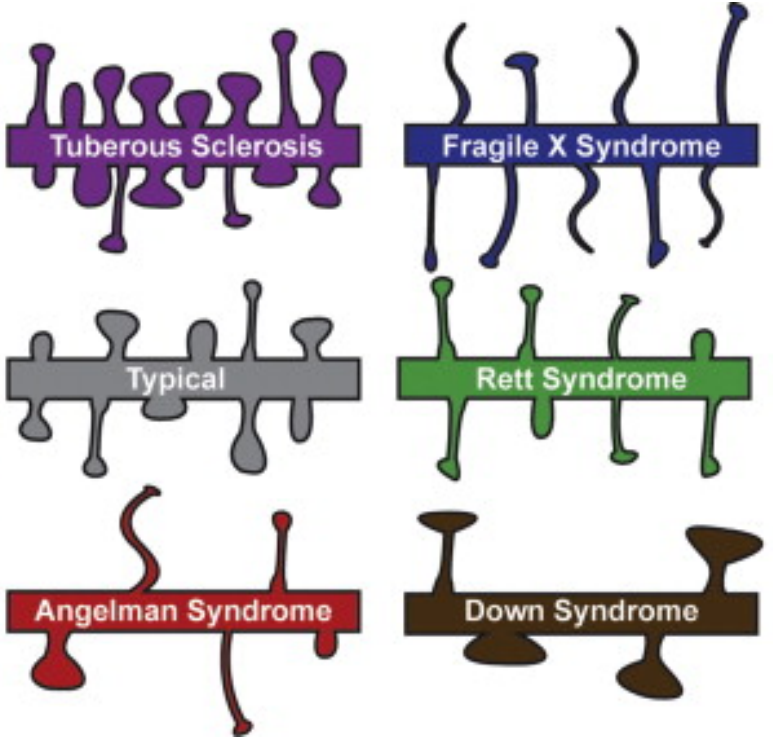
# Vías involucradas en discapacidad intelectual



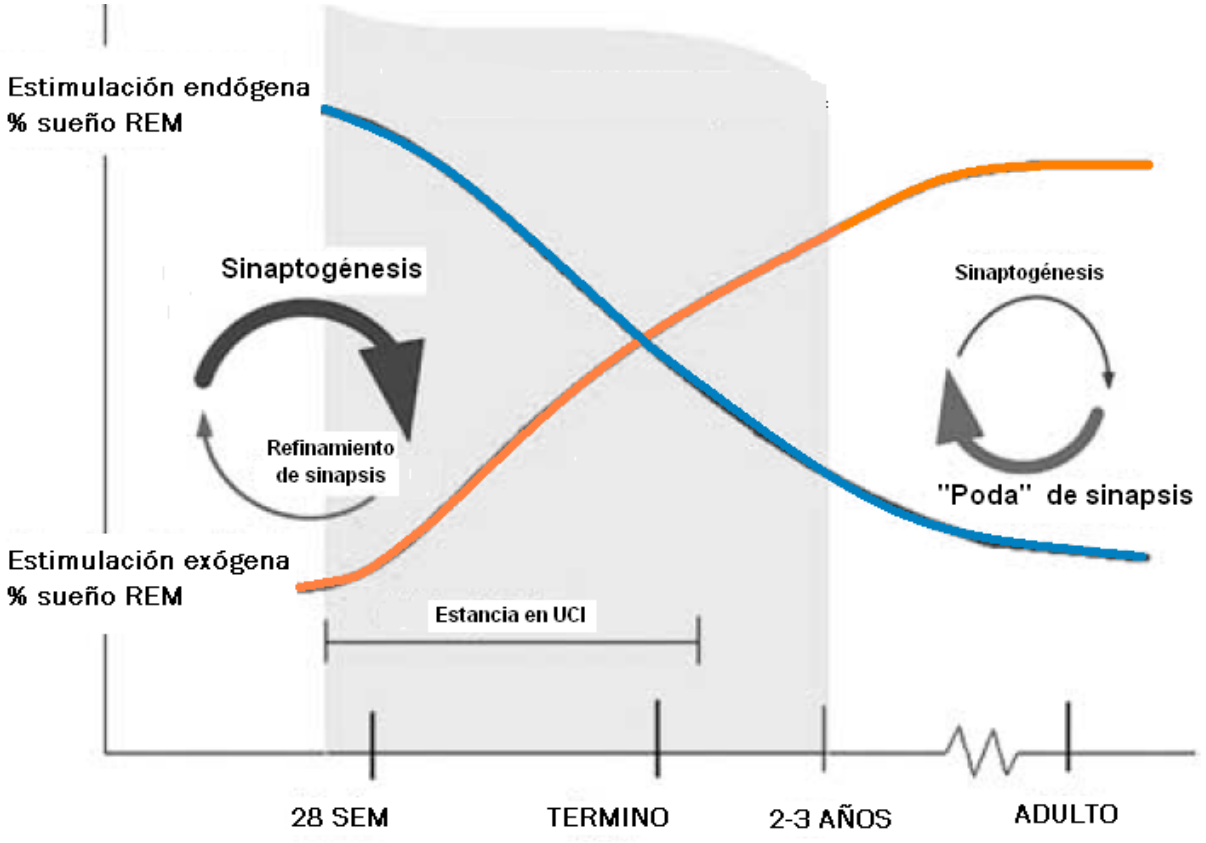

Barros I. https://doi.org/10.3390/ncrna7010022

# Trastornos de la organización

- ALTERACIÓN PRIMARIA
  - Sindrome de Down
  - X frágil
  - Otros sindromes genéticos
- ALTERACIÓN SECUNDARIA
  - Prematuridad
  - Desnutrición

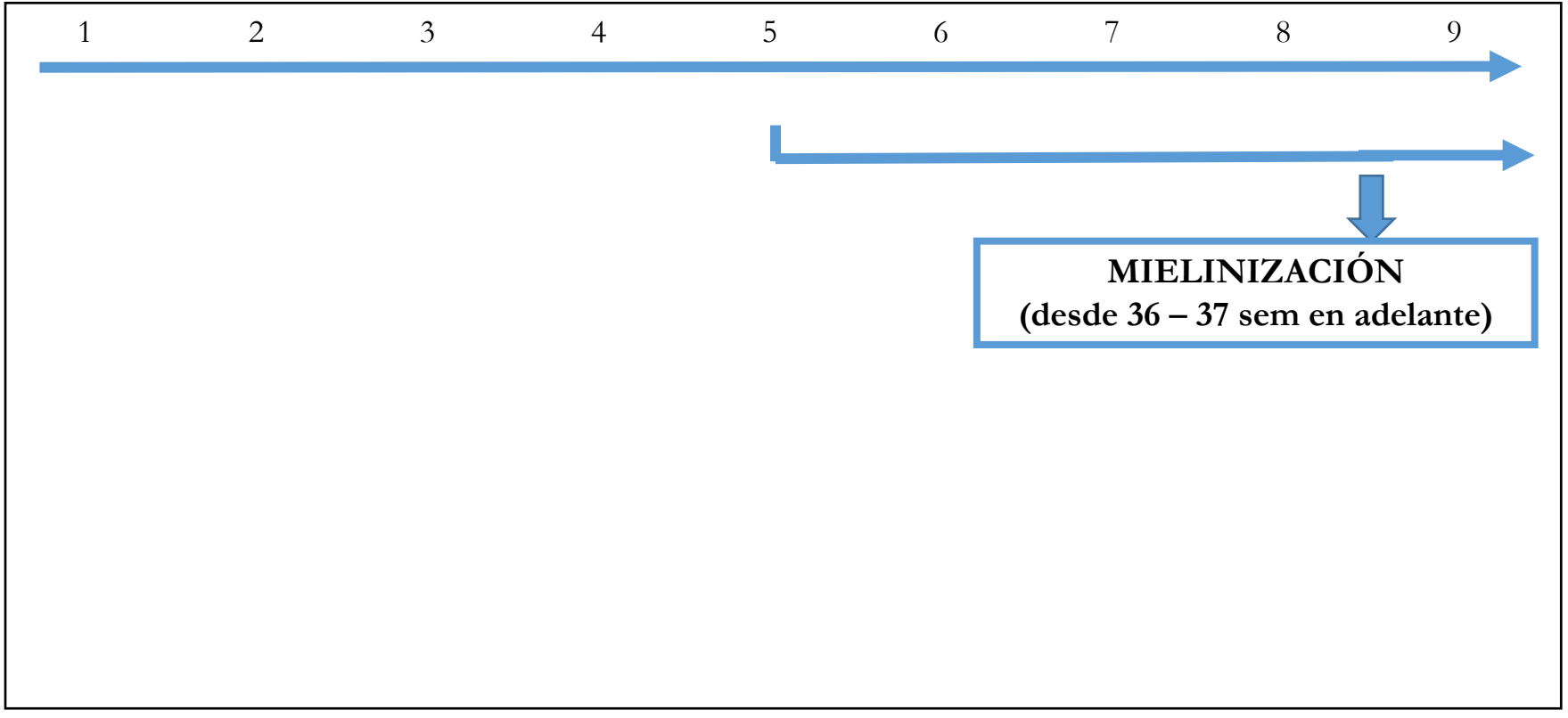


# La sinaptogénesis y el sueño del prematuro




Liu W. *J Perinatol* 2007, 27: S48-74

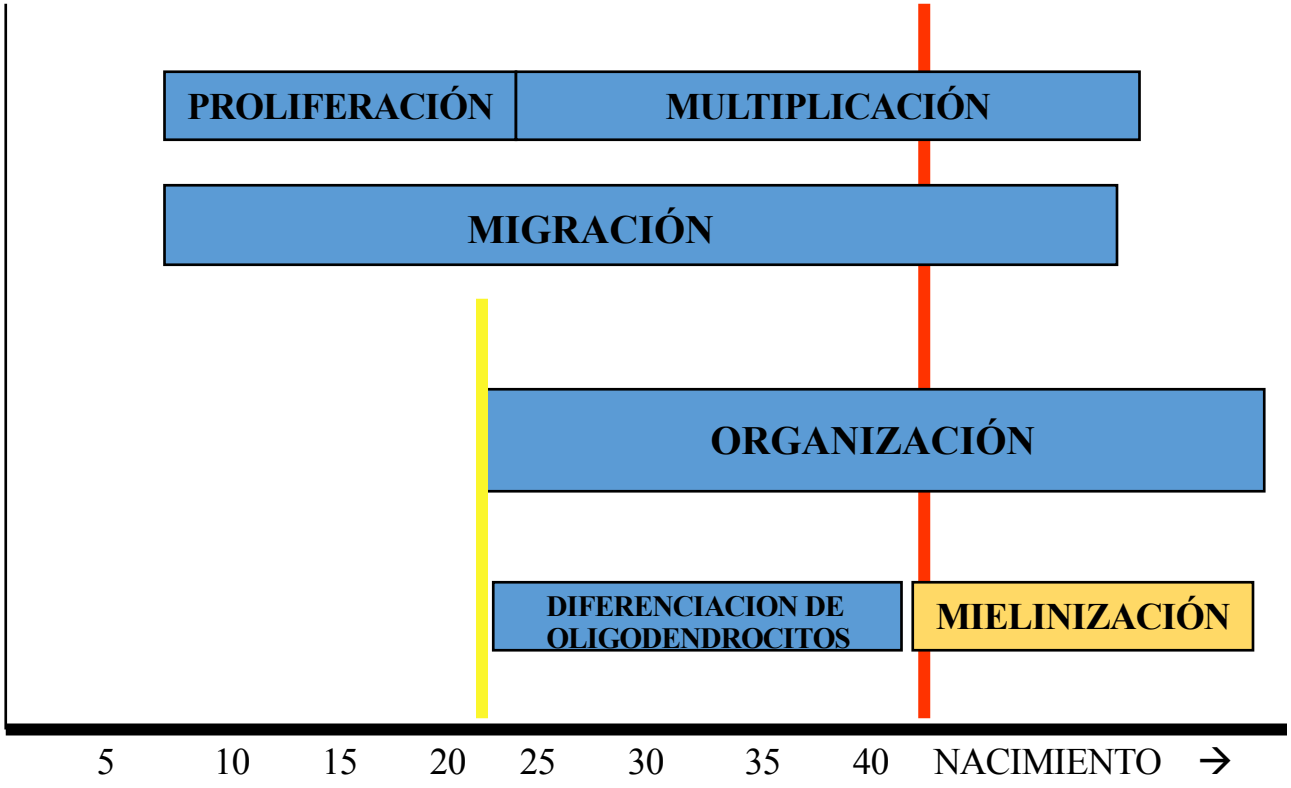
# LíNEA DE TIEMPO
# MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO



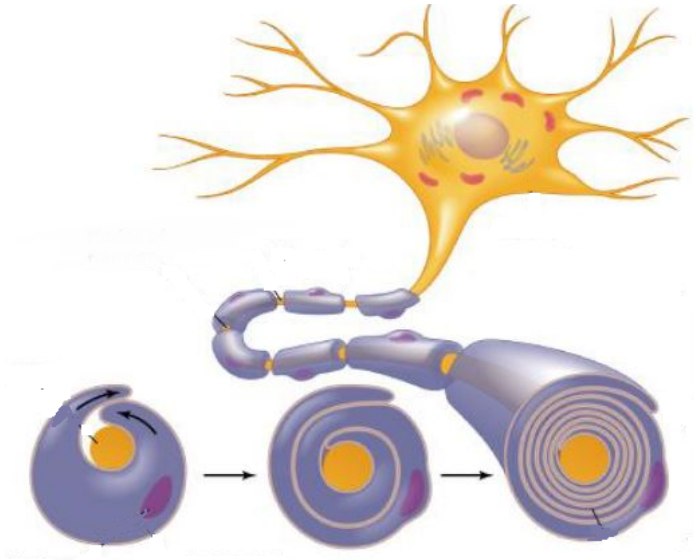
# MIELINIZACIÓN

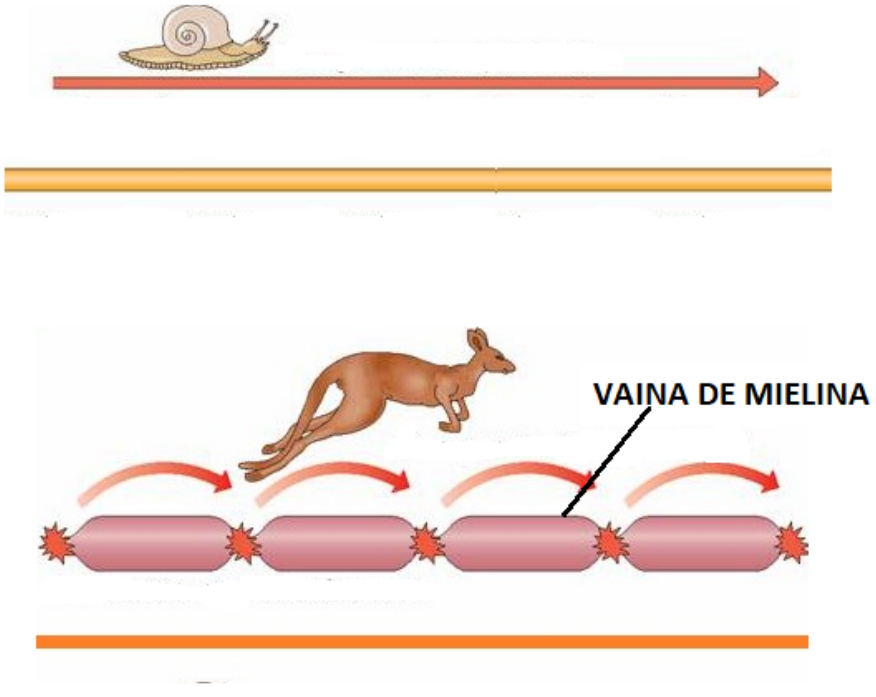
- Desde el nacimiento hasta adolescencia/adultez
- Dos fases:
  - Maduración de la oligodendroglia
  - Formación de vainas de mielina
- 50% de oligodendroglia sufre apoptosis durante la maduración

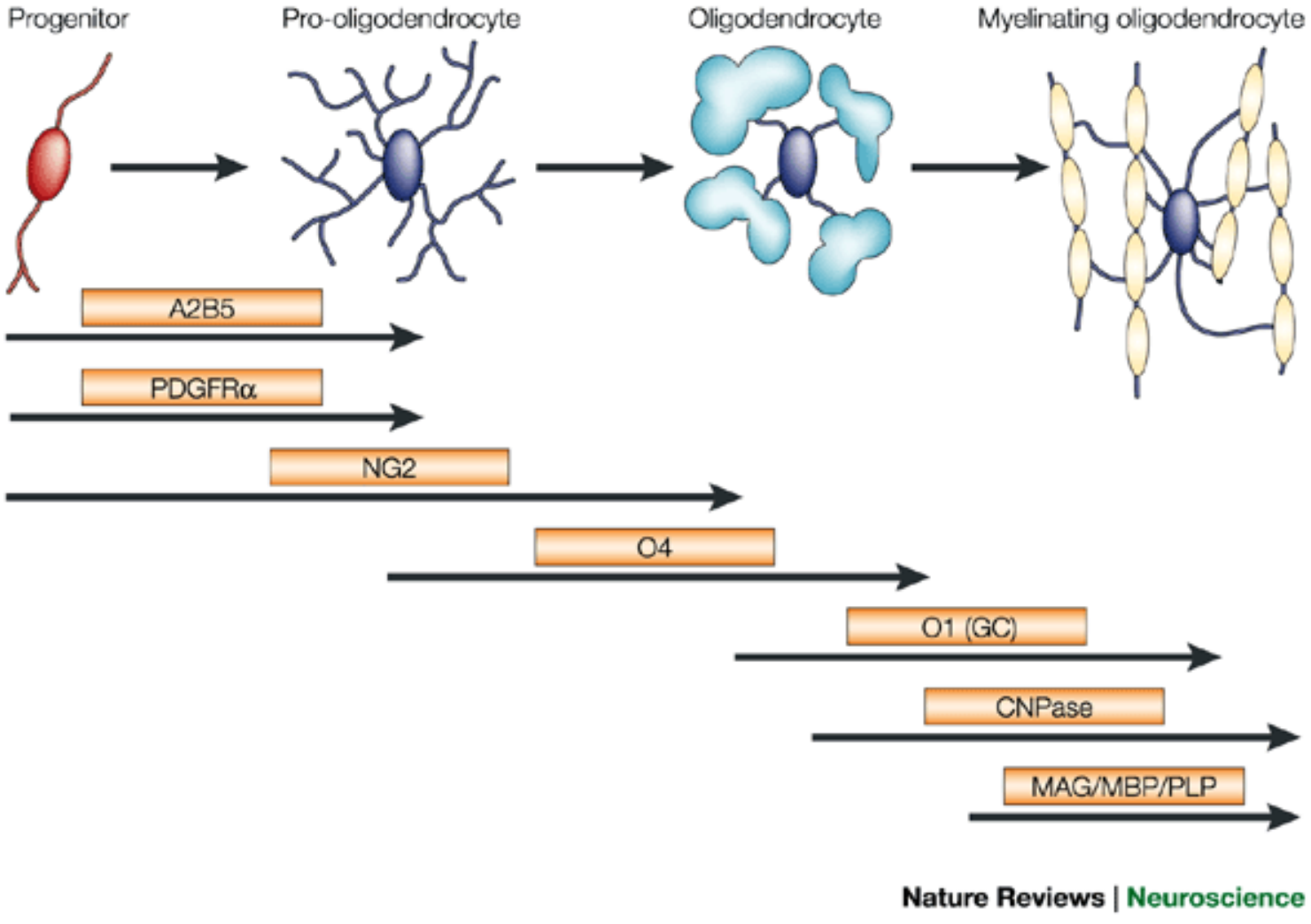
# ETAPAS DEL DESARROLLO NEURONAL



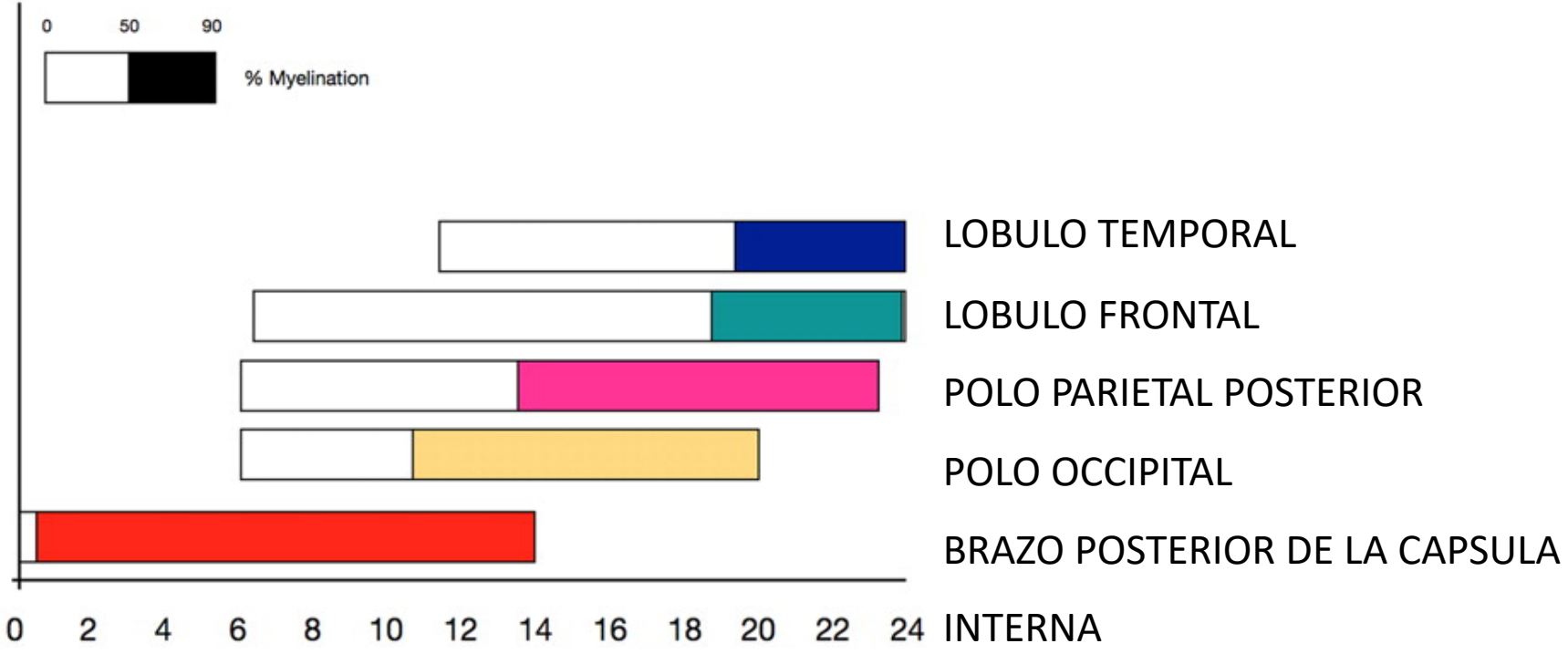
# Mielinización

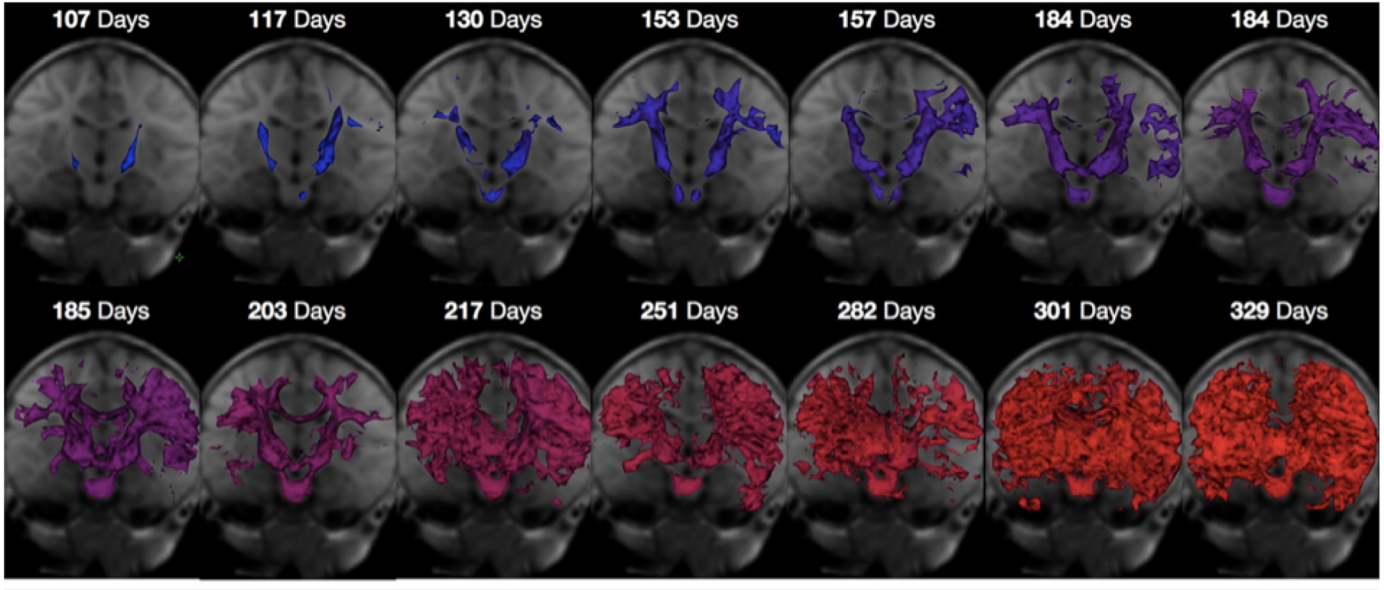


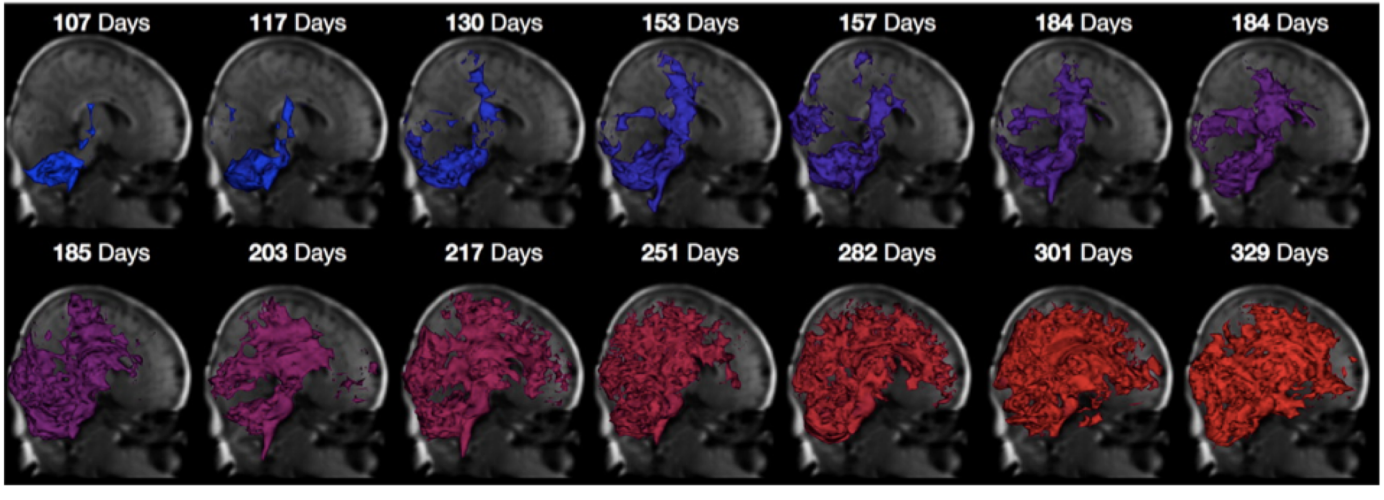



Progenitor
Pro-oligodendrocyte
Oligodendrocyte
Myelinating oligodendrocyte
A2B5
PDGFRα
NG2
O4
O1 (GC)
CNPase
MAG/MBP/PLP
Nature Reviews | Neuroscience

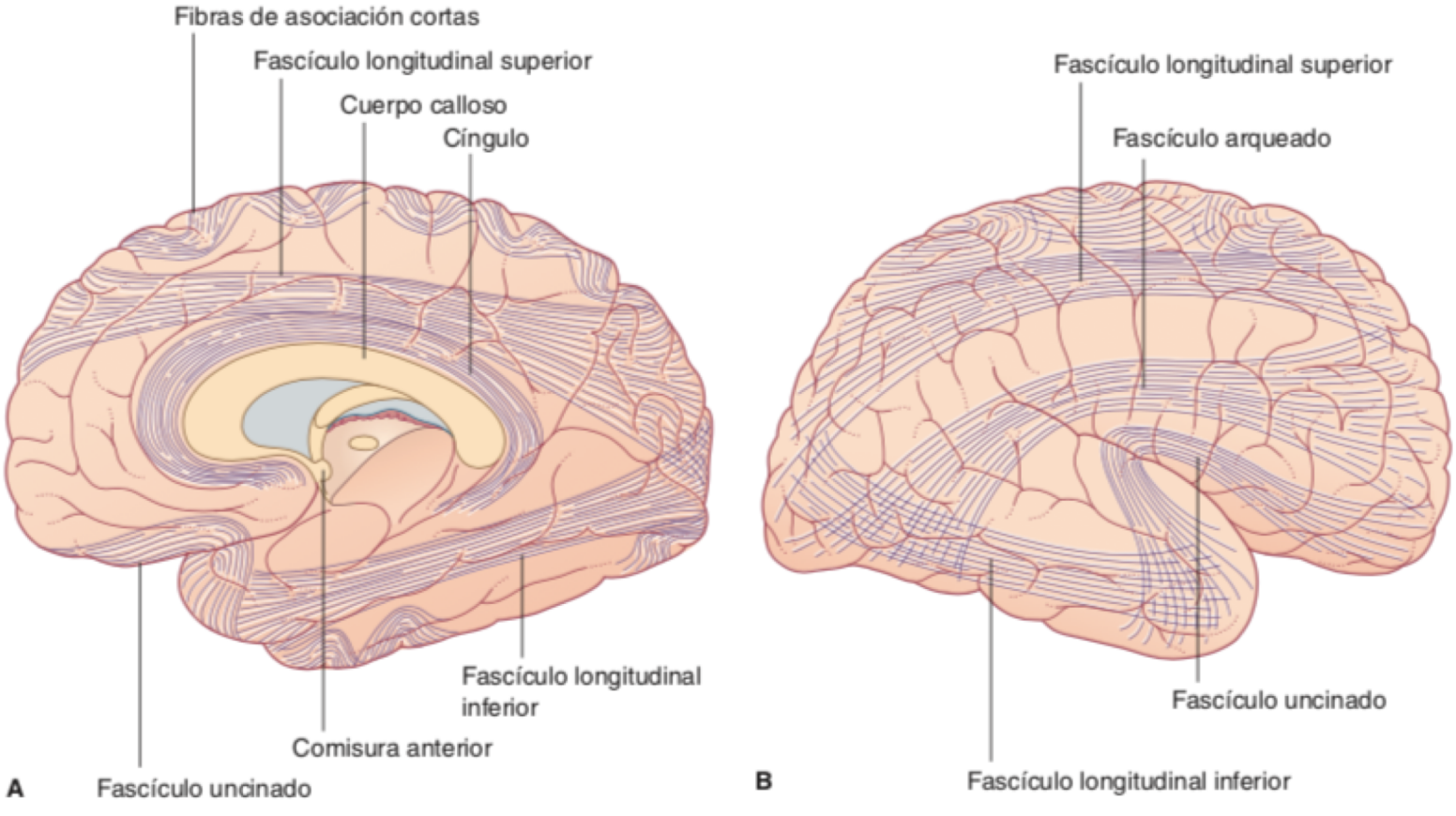
# Secuencia de mielinización en el cerebro normal

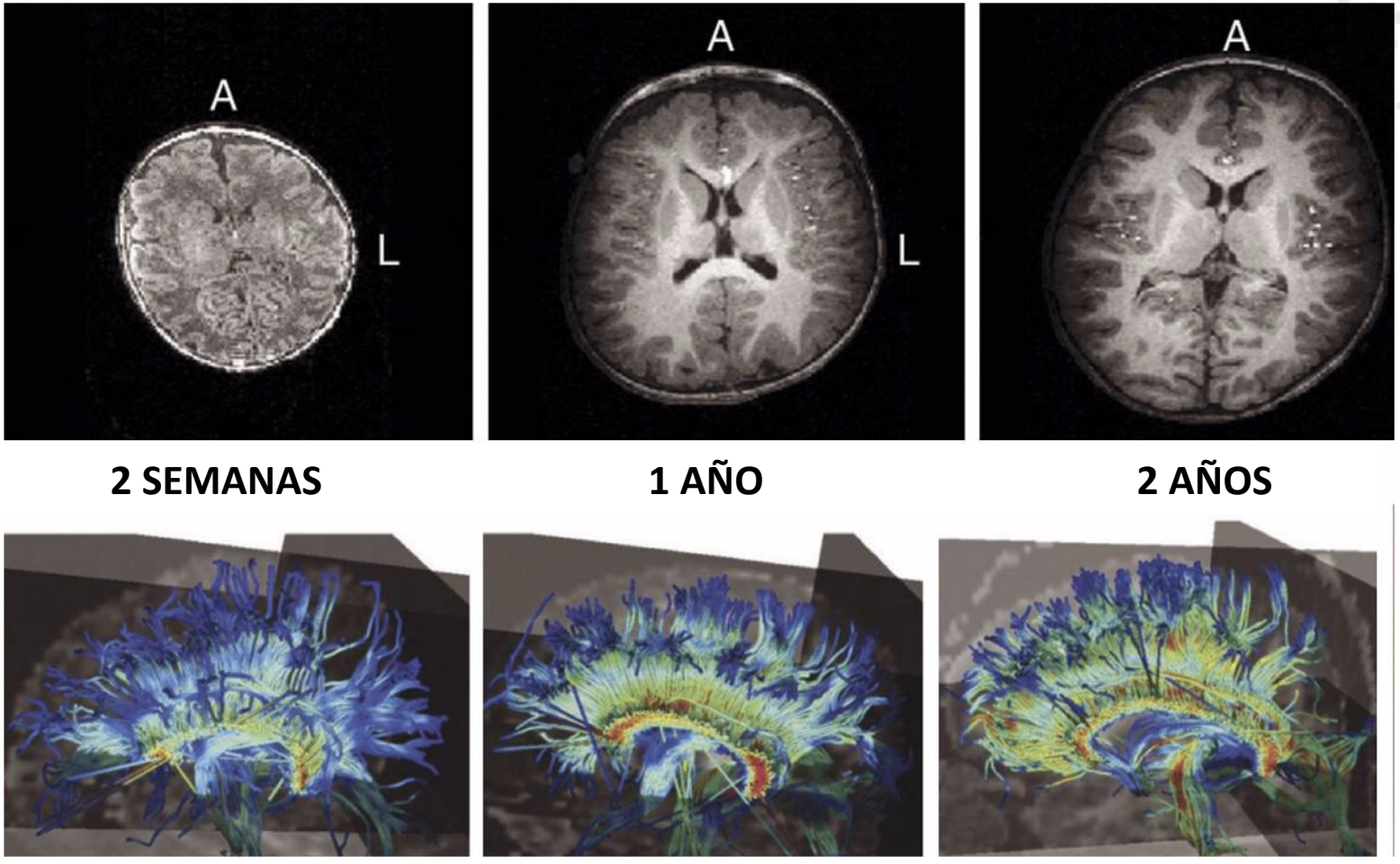




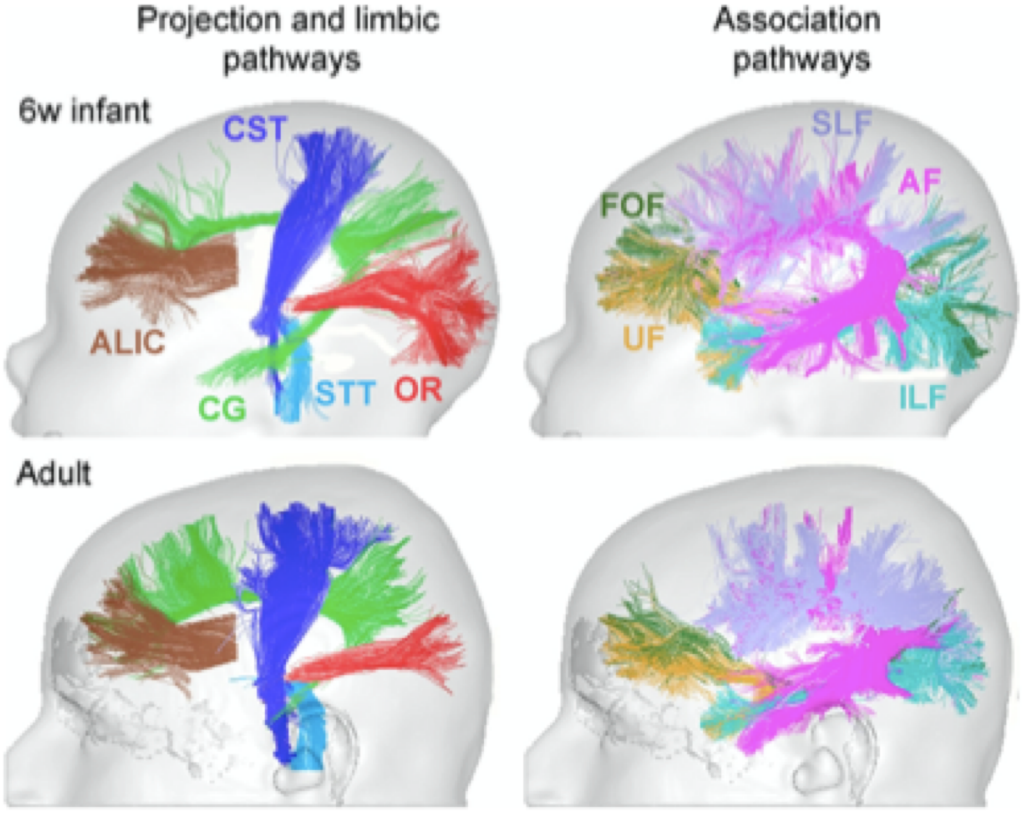




Seoni M. J Neuroscience 2011, 31(2): 784-791


Fibras de asociación cortas
Fascículo longitudinal superior
Cuerpo calloso
Cíngulo
Fascículo longitudinal inferior
Comisura anterior
A
Fascículo uncinado
Fascículo longitudinal superior
Fascículo arqueado
Fascículo uncinado
B
Fascículo longitudinal inferior




Tau G. Neuropsychopharmacology Rev 2010, 35:147-68

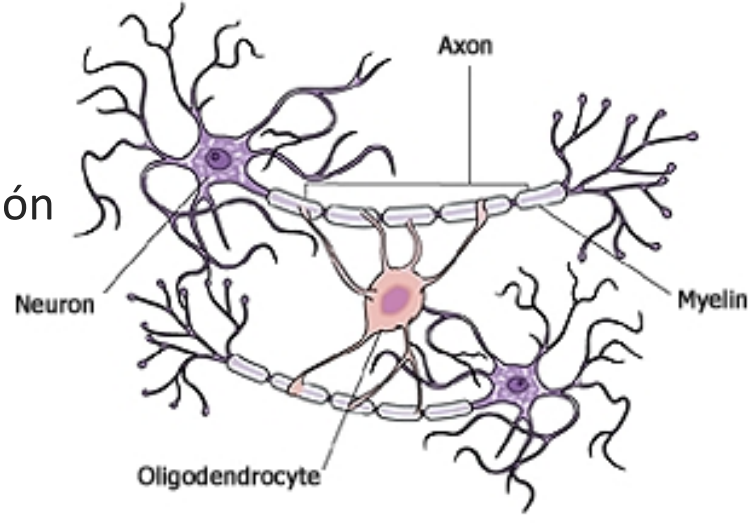



Dubois J. Neuroscience 2014.

# Mielinización normal en el prematuro

# Secuencia de mielinización en el cerebro normal

- Primero proximal que distal
- Sensitiva antes que motora
- En áreas de proyección antes que asociación
- En sitios centrales antes que en polos
- En polos occipitales antes que frontotemporales




**SECUENCIA DE MIELINIZACIÓN = DESARROLLO PSICOMOTOR**

# Trastornos de la mielinización

## TRASTORNOS PRIMARIOS

Hipotiroidismo

Desnutrición

Prematuridad

## TRASTORNOS SECUNDARIOS

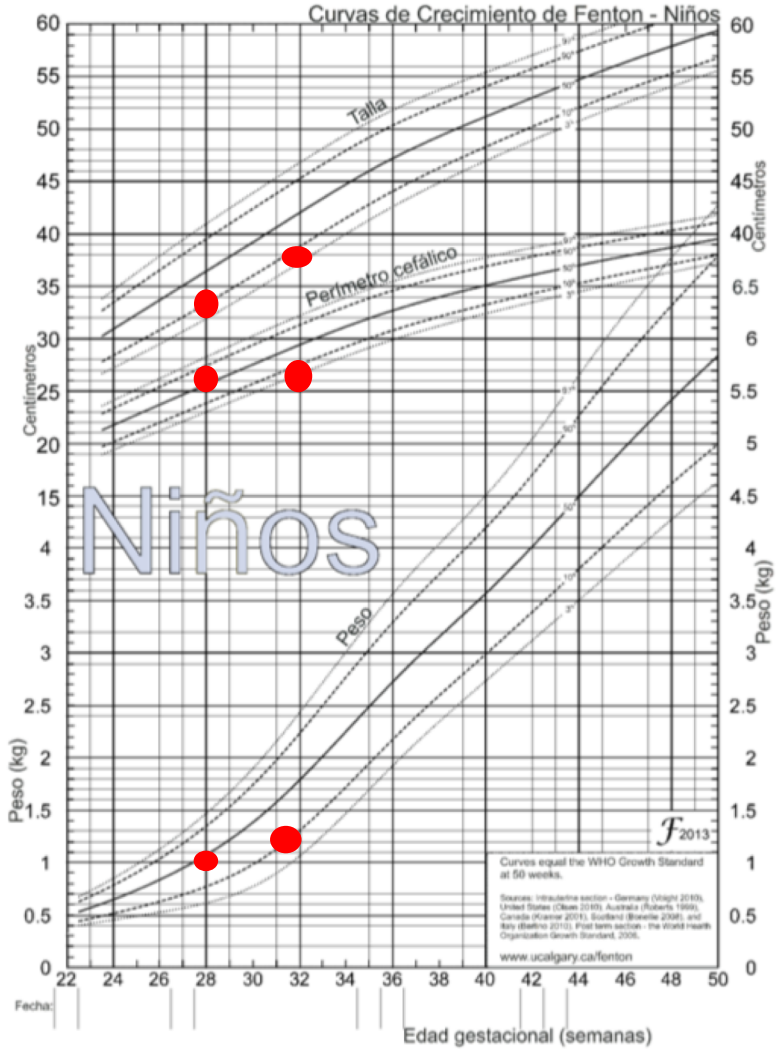
Asociadas a cromosomopatías (T21)

Secundarias a problemas médicos neonatales y del lactante (hipoxia isquemia, trauma obstétrico, infecciones, etc)

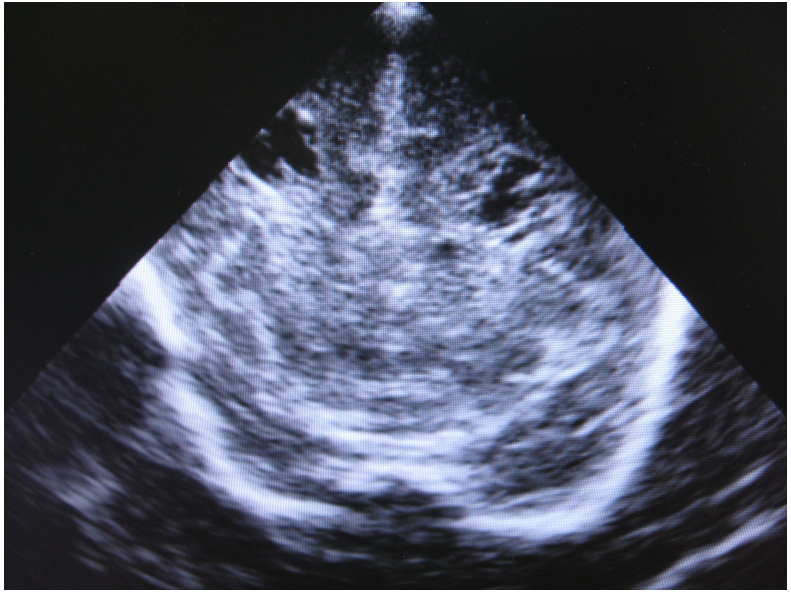
Falta de estimulación/negligencia

# CASO 3

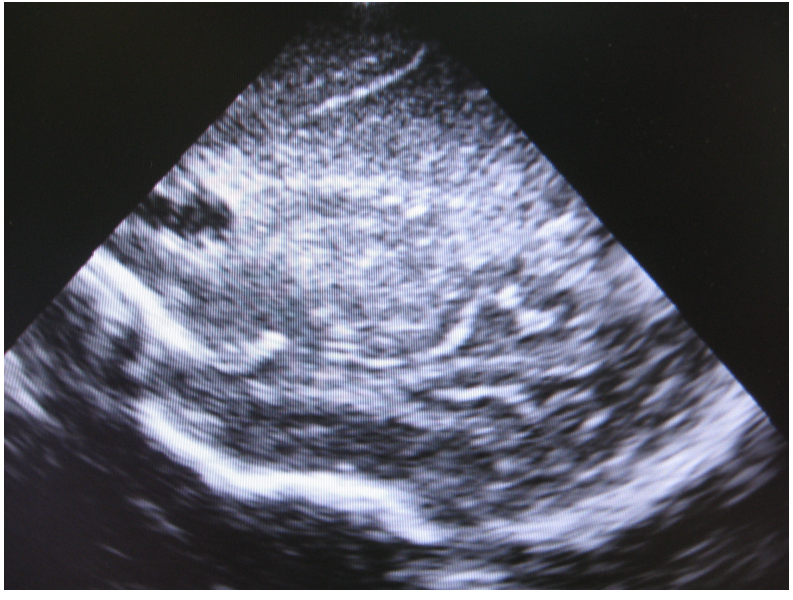
- Prematuro de 28 semanas, varón.
- Peso al nacer 978 gramos (p20), perímetro cefálico 25 cm (p41)
- Examen neurológico a las 40 semanas
- Peso a las 32 semanas: 1.25 kg (
- PC a las 32 semanas: 26.2 cm



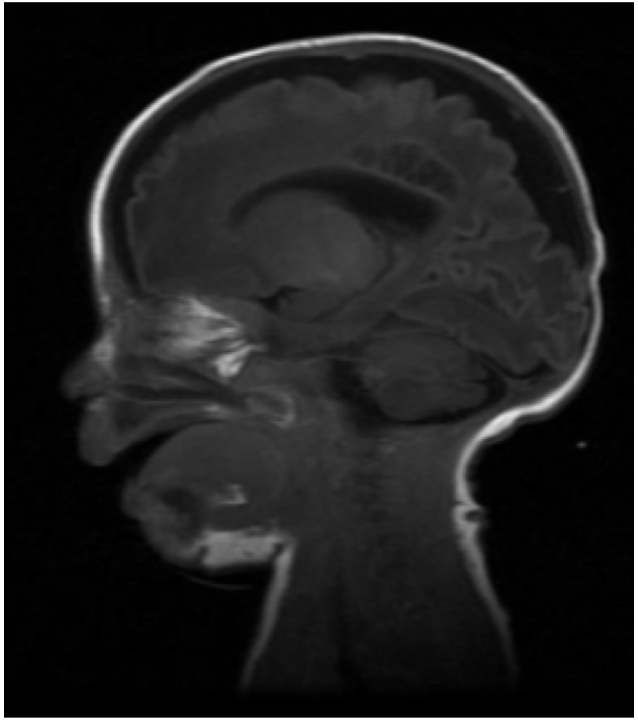
# Leucomalacia periventricular



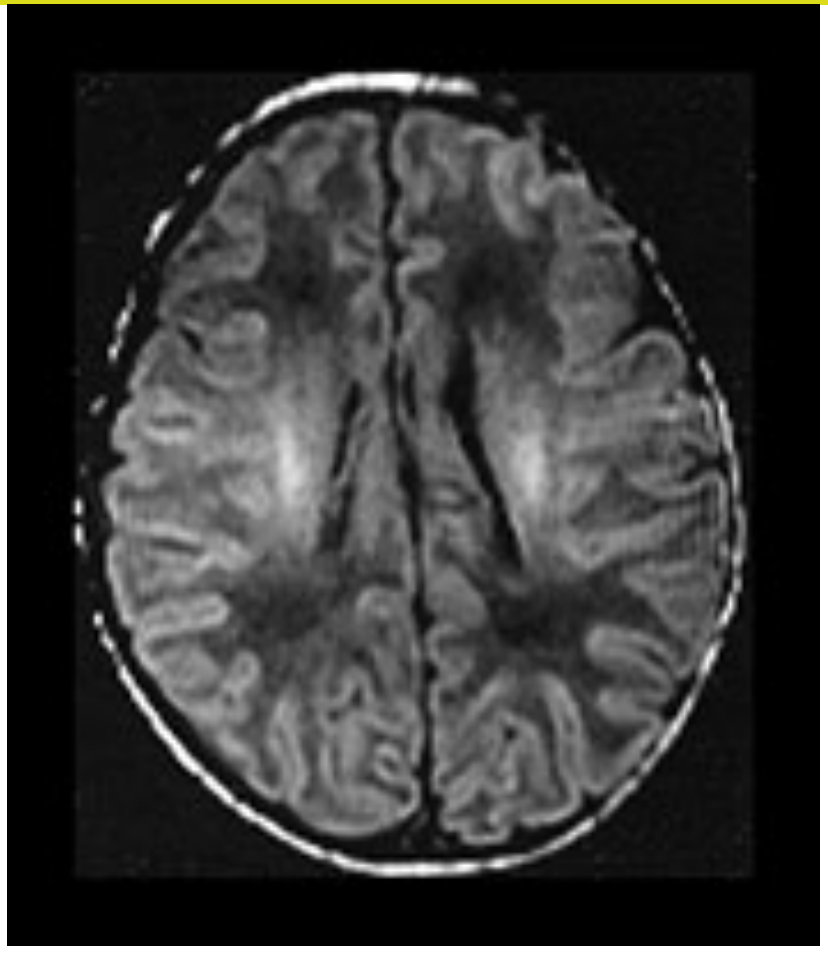
VISTA CORONAL ANTERIOR-MEDIA

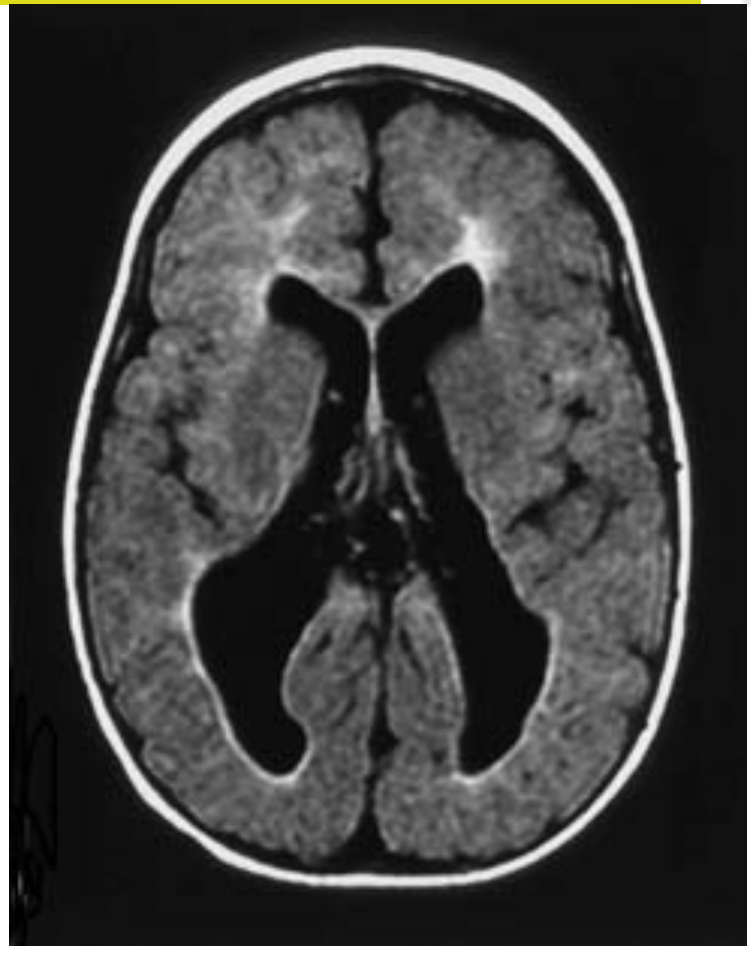


VISTA PARASAGITAL

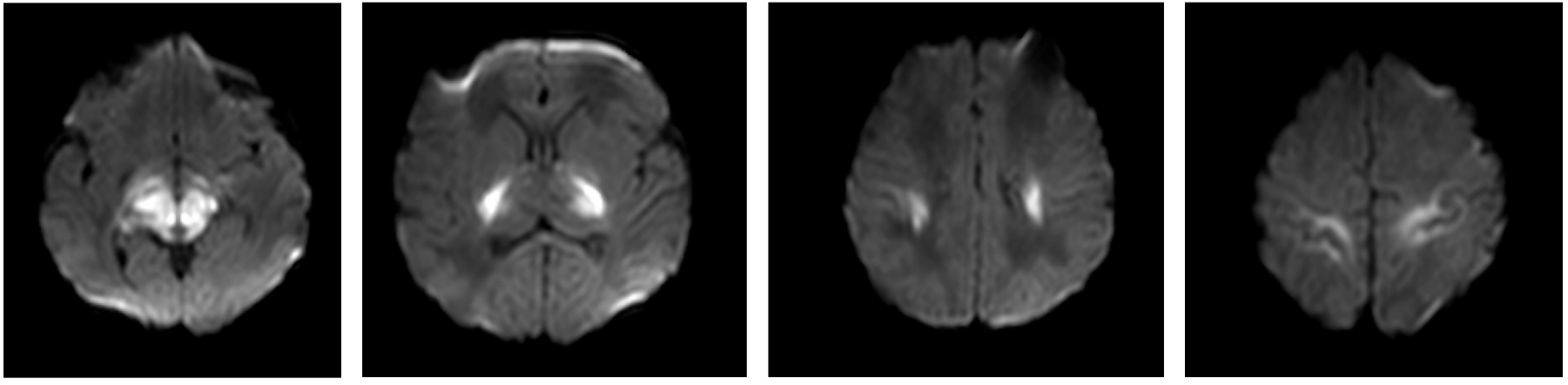


# Leucomalacia periventricular





# Trastorno de la mielinización- Leucinosis



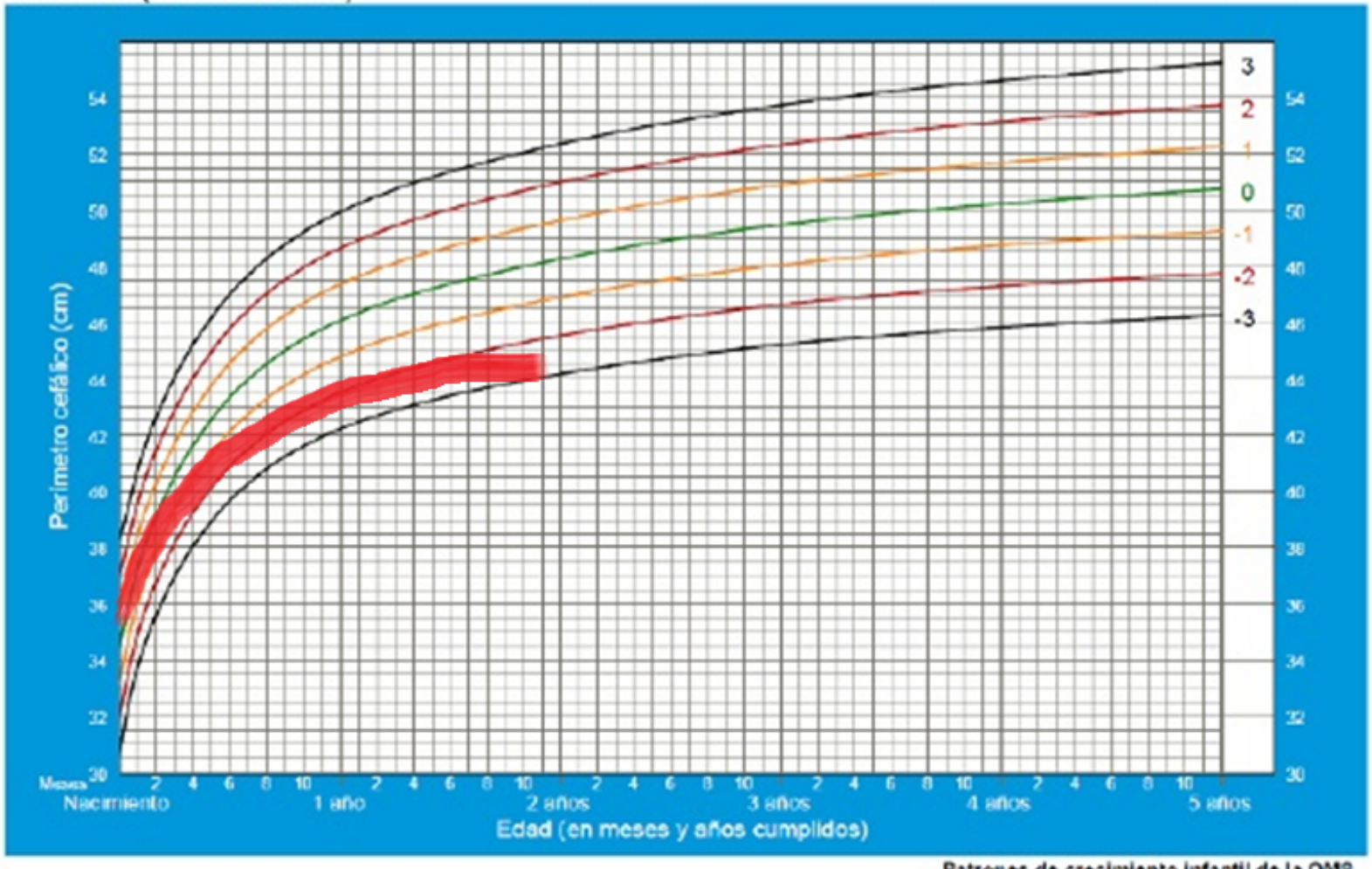
Secuencia DWI axial – RN de 21 días de vida

Radiopaedia.org

# Perímetro cefálico para la edad Niños

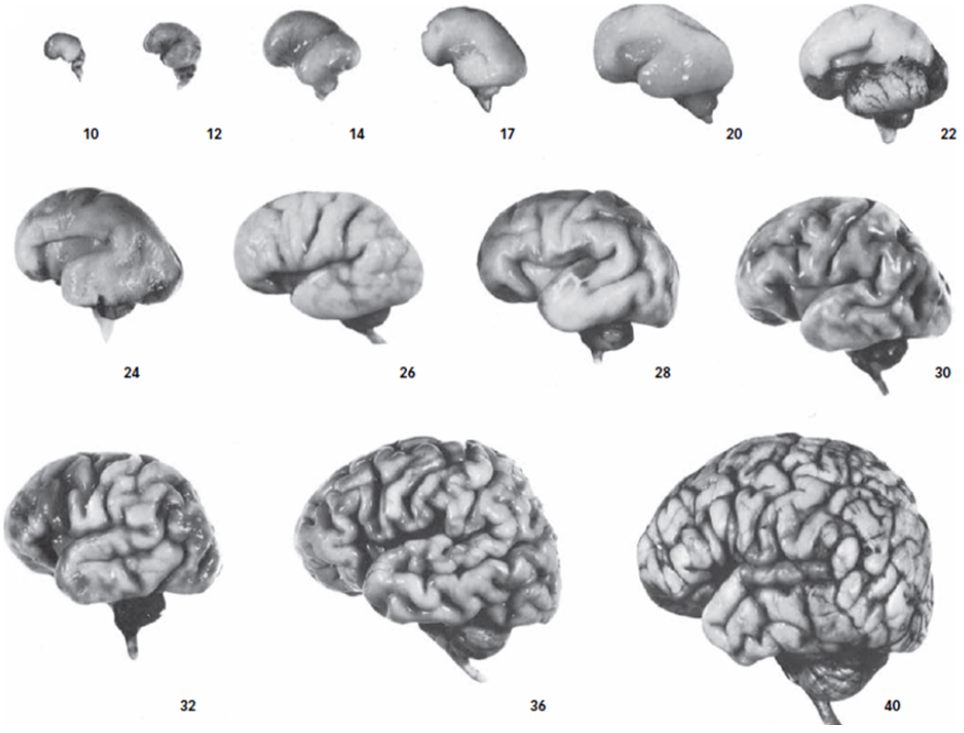
Organización Mundial de la Salud

Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)

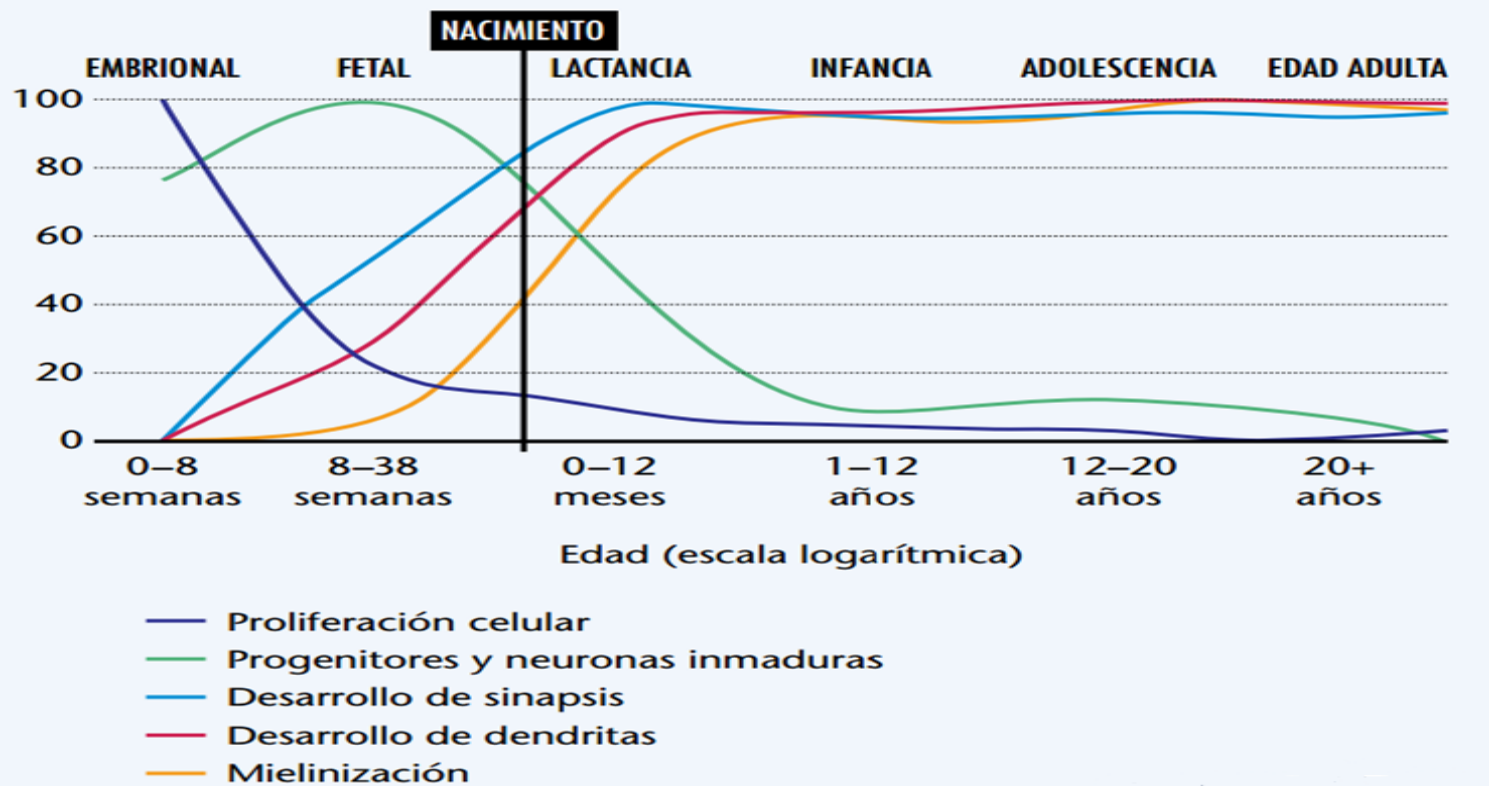



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

# IMPORTANCIA DE LA MEDICION PERIÓDICA DEL PERÍMETRO CEFÁLICO

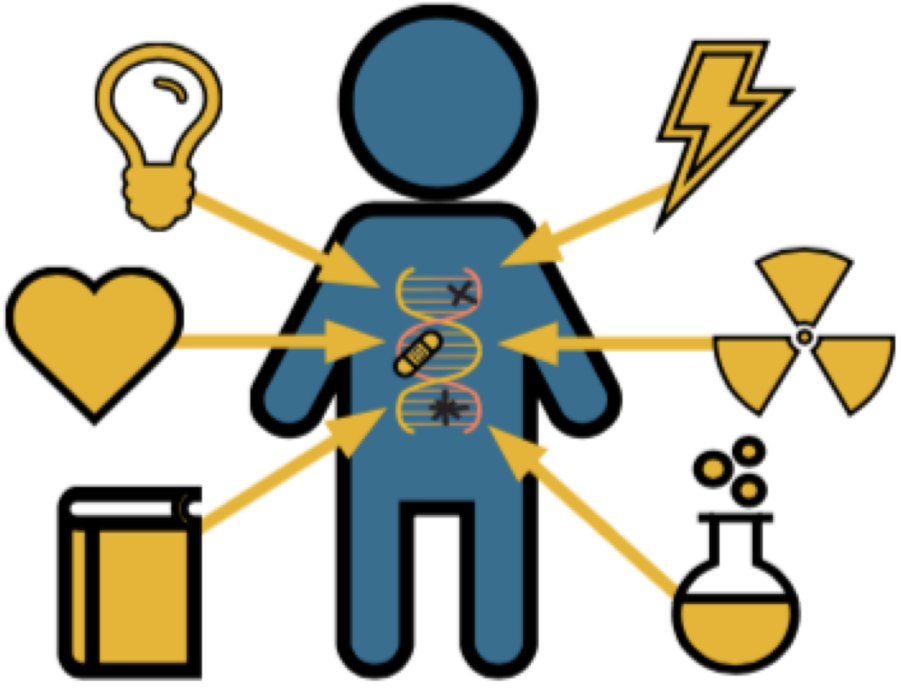


# Desarrollo normal del cerebro




Fundación Bernard Van Leer. El cerebro en desarrollo, 2012.

# EL EPIGENOMA PUEDE ESTAR AFECTADO POR EXPERIENCIAS POSITIVAS O NEGATIVAS EN IGUAL MEDIDA

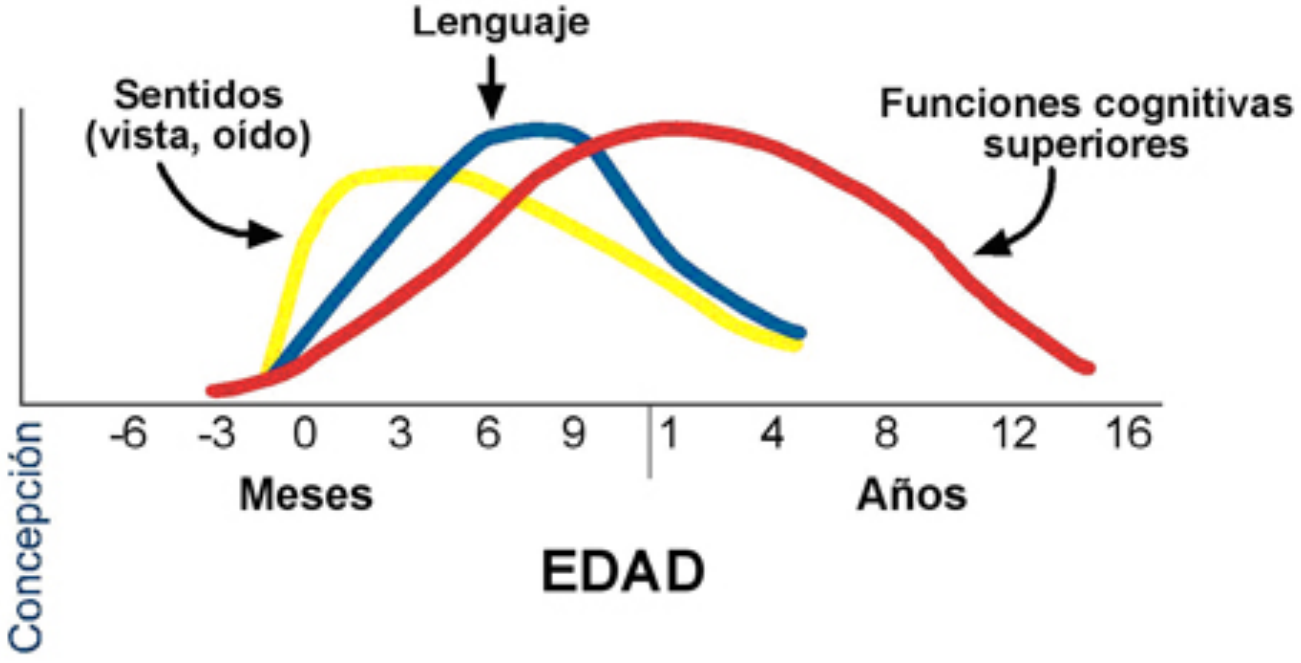


Los cerebros inmaduros son más susceptibles a estos procesos

# Modificaciones epigenéticas del neurodesarrollo

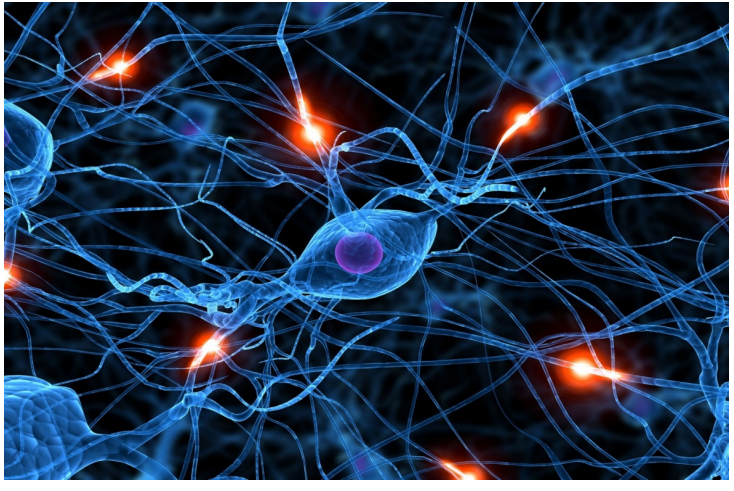
- Dieta
- Ciclo diurno/nocturno y estacionario
- Niveles de estrés
- Exposición a tóxicos
- Químicos/drogas
- Actividad física
- Microbioma
- Grupo social e interacciones sociales
- Nivel socioeconómico
- Enfermedades concurrentes

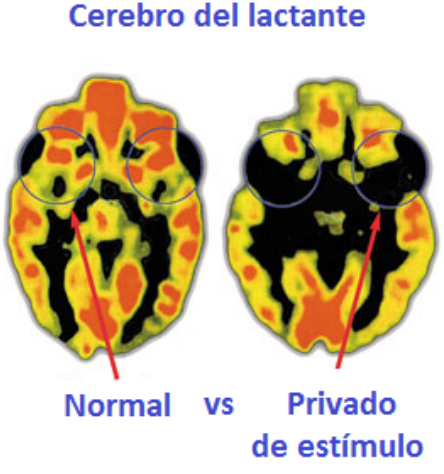
# NEURODESARROLLO INFANTIL
# Ventana de oportunidades




Nelson C. From neurons to neighborhoods, 2000.

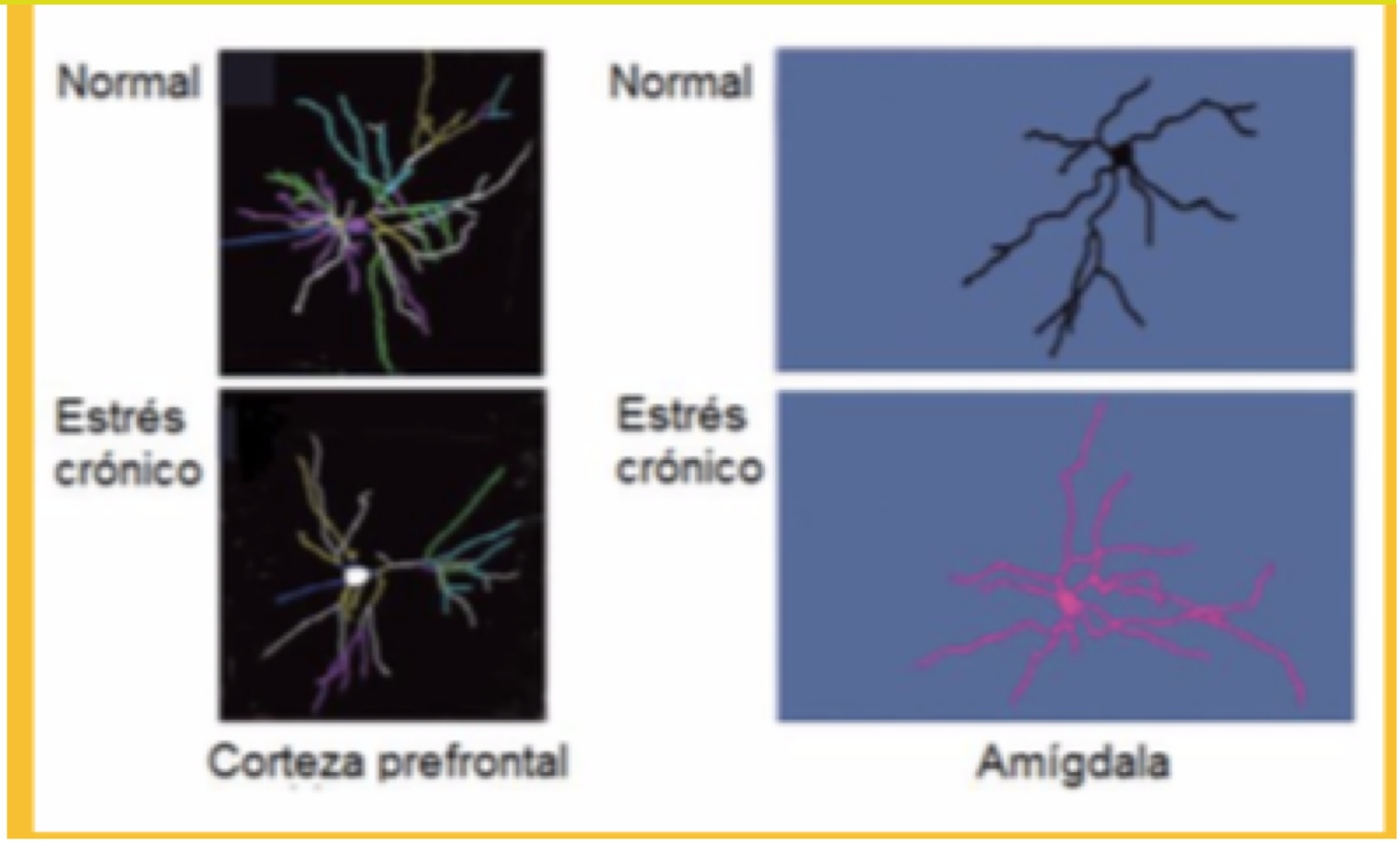
- La experiencia temprana puede modificar la anatomía del desarrollo cerebral





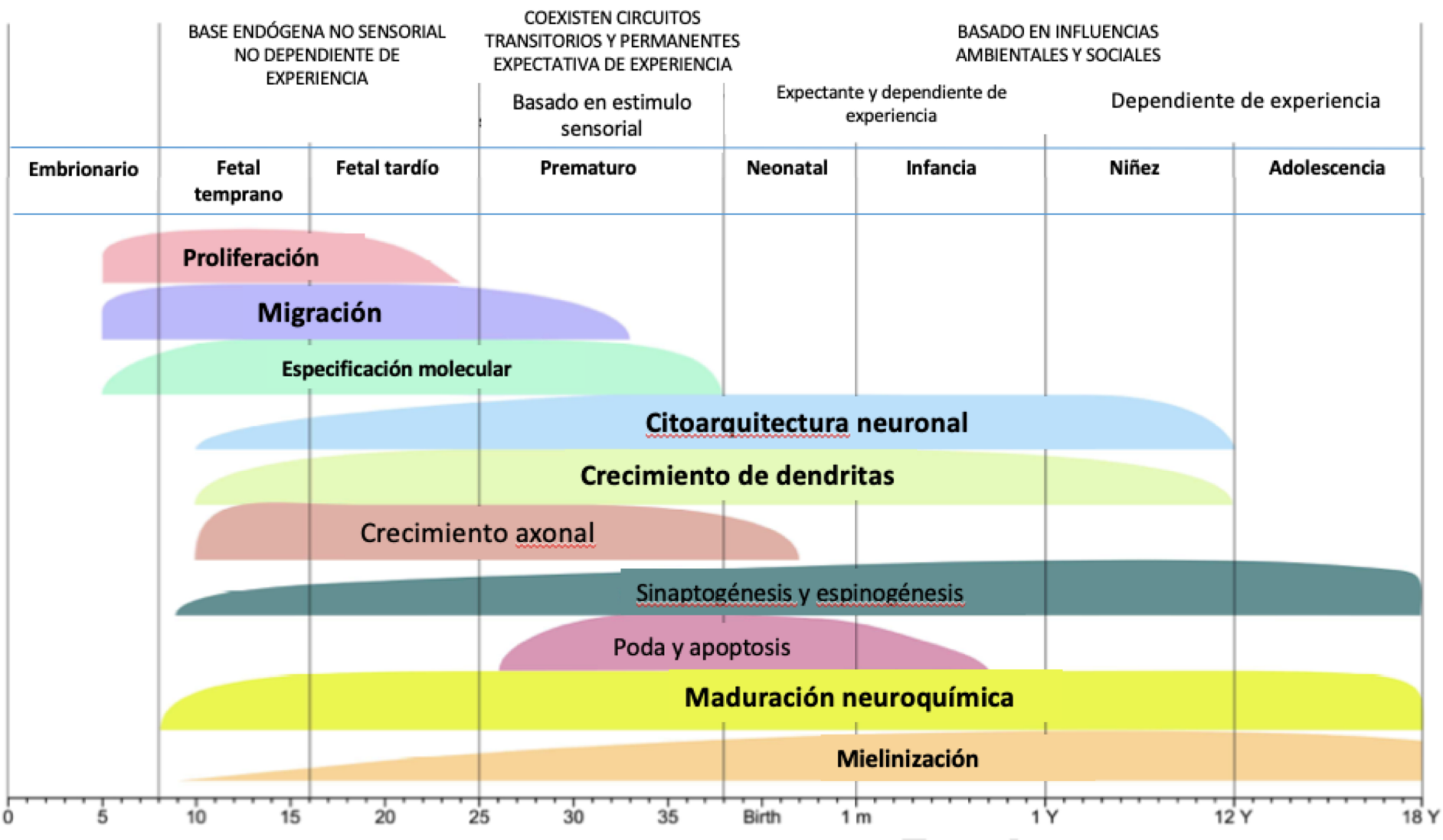

National Scientific Council on the Developing Child, 200..
Bonnier , C. *Acta Pediatrica* 2008, 853-858.
De Bellis, MD. *Biological Psychiatry* 1998, 1259-1284

# Cambios neuronales en el estrés tóxico



# Cambios neuronales en el estrés tóxico

- AUMENTAN las conexiones en el sistema de alarma del cerebro (amídgala)
- DISMINUYEN las conexiones en áreas vinculadas con la memoria y el aprendizaje




Adaptado de Kostovic I. Neuroimage 2018 doi:10.1016/j.neuroimage.2018.12.043