



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Hipoplasia del cuerpo calloso Hypoplasia of the corpus callosum

Autor/es

Paula Vicente Ruiz

Director/es

Ana Cisneros Gimeno
Ricardo Savirón Cornudella

Facultad de medicina
2017

INDICE

Resumen/Abstract	Página 3
Palabras clave	Página 3
Justificación de elección del tema	Página 4
1. Introducción	Página 5
2. Malformaciones congénitas del cuerpo calloso	Página 14
3. Hipoplasia del cuerpo calloso	Página 26
4. Casos clínicos de hipoplasia del cuerpo calloso	Página 29
5. Callosotomía	Página 31
6. Bibliografía	Página 32

RESUMEN

El cuerpo calloso es la estructura más grande de sustancia blanca en el cerebro humano, conecta zonas corticales entre ambos hemisferios cerebrales simétrica y asimétricamente. Las malformaciones de esta estructura son las malformaciones cerebrales más frecuentes, y suelen ir asociadas a otras anomalías neurológicas, dando una clínica y pronóstico variable según esta asociación. Muchos factores etiológicos se han encontrado relacionados con esta patología, tanto ambientales (como el alcohol), como genéticos y síndromes asociados. Su diagnóstico se sospecha inicialmente por ecografía, pero se confirma con resonancia magnética (RM), ya que es la técnica más sensible y precisa para detectar anomalías cerebrales. Dentro de los trastornos congénitos del cuerpo calloso, podemos encontrarnos su agenesia completa, parcial o hipoplasia.

ABSTRACT

The corpus callosum is the largest white matter structure in the human brain, connecting symmetrical and asymmetrical cortical regions of the opposing cerebral hemispheres. Malformations of this structure are the most frequent cerebral ones, and are usually associated with other neurological abnormalities, having a clinic and prognosis variable according to this association. Many etiological factors have been found related to this pathology, both environmental (as alcohol), and genetic and associated syndromes. Its diagnosis is initially suspected by untrasound, but it is confirmed by Magnetic Resonance Imaging (MRI), as it is the most sensitive and accurate way for detecting cerebral abnormalities. Within the congenital disorders of the corpus callosum, can be found its complete agenesia, partial or hypoplasia.

Palabras clave: *Cuerpo calloso, Comunicación interhemisférica, Agenesia, Hipoplasia.*
Keywords: *Corpus callosum, Interhemispheric communication, Agenesia, Hypoplasia.*

JUSTIFICACIÓN

El objeto de estudio elegido para la realización de este trabajo de fin de grado responde a intereses y curiosidades personales, relacionados estos con mis estudios académicos. En mi caso, escogí el tema de hipoplasia del cuerpo calloso, ya que me parece un área muy interesante y a pesar de que todavía queda mucho por conocer sobre el cuerpo calloso y sobre el cerebro humano en general, quería conocer una pequeña parte de esta.

El cuerpo calloso es la estructura cerebral que conecta ambos hemisferios transfiriendo la información entre ambos, por lo que cualquier fallo en este puente, puede tener una gran variedad de consecuencias sintomáticas y clínicas. Esta parte se expone posteriormente en el capítulo de malformaciones: todavía este gran abanico de consecuencias no está nada claro, ya que el desarrollo pisco-motriz posterior es totalmente individual y no sigue ningún patrón específico; este punto me ha gustado dejarlo claro, ya que todavía queda mucho que averiguar dentro de esta área. Otro punto importante dentro de este tema, es su asociación con otras enfermedades (esquizofrenia, autismo, trastorno bipolar,...), ya que podrían estar relacionadas con una patología en el cuerpo calloso, pero de nuevo, aún queda mucho que investigar en esta área.

En general, no me ha resultado un tema fácil para desarrollar, ya que dentro de la comunidad científica hay muchas contradicciones y diversidad de opiniones y resultados. Aún así, creo que ha sido un tema muy interesante y que merece la pena explorar.

INTRODUCCIÓN: **FORMACIÓN EMBRIOLÓGICA DEL SISTEMA NERVIOSO (SN)**

El primer indicio del futuro SN es la aparición del neuroectodermo, que se engrosa en la línea media dorsal, para formar la **placa neural** (*Figura 1*) el día 16 del desarrollo humano, crecimiento inducido por la notocorda. La placa neural crece con rapidez y para el día 18, los bordes laterales de la placa neural se elevan y forman las **crestas neurales** a cada uno de los lados (*Figura 2*) junto con una depresión central que será el **surco neural** (*Figura 2*). Para finales de la tercera semana los pliegues comienzan a fusionarse uno con otro (*Figura 3*), formándose el **tubo neural** (*Figura 4*).¹

Este conjunto de procesos que abarca la formación de la placa neural, pliegues neurales y desarrollo del tubo neural se agrupan en el concepto de **neurulación**, que ocurre aproximadamente desde el día 16 al 37.

Mientras se fusionan los pliegues neurales, los bordes libres del surco neural pierden su afinidad con células de la vecindad y se separan del tubo neural para formar la **cresta neural**, las cuales se extienden en la porción dorsolateral a cada lado del tubo neural (*Figura 3 y 4*).

Figura 1

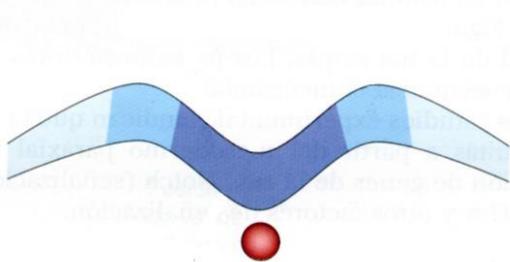


Figura 2

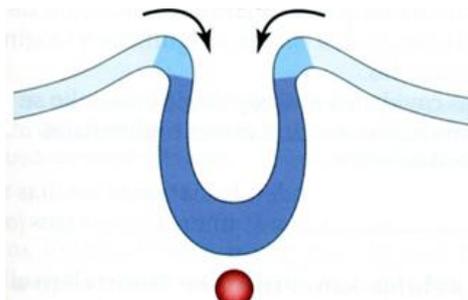


Figura 3

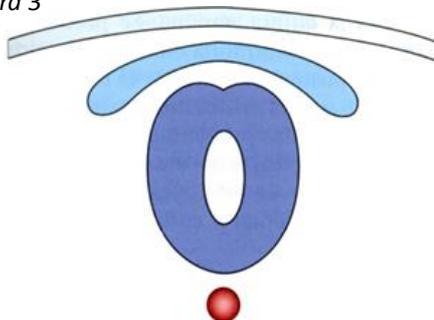
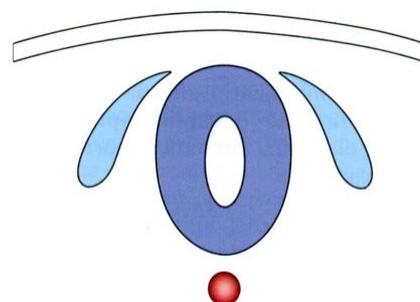


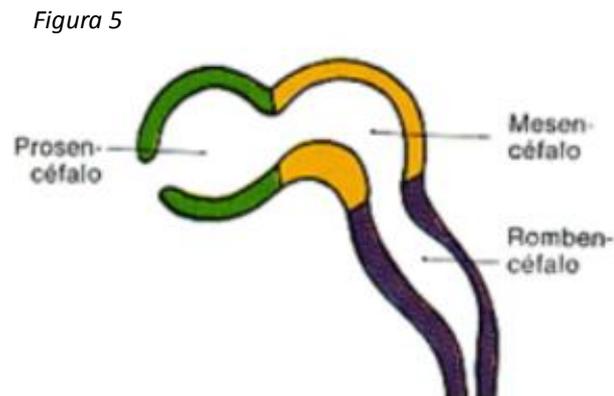
Figura 4



De este modo, el tubo neural se diferenciará en el SN Central (encéfalo y médula espinal), mientras que las células de la cresta neural constituirán la mayor parte del SN Periférico y SN Autónomo, compuestos por ganglios craneales, raquídeos y autónomos.

En el **tubo neural** se pueden identificar dos partes fundamentales:²

- La porción medular: es más estrecha y larga. De ella derivará la médula espinal.
- La porción encefálica: es la parte superior, más voluminosa y situada en la cabeza del embrión, a partir de la cual se desarrollará el encéfalo. Crece de forma desigual, dando lugar durante la cuarta semana a tres dilataciones, denominadas “vesículas encefálicas primarias”: **Prosencéfalo, Mesencéfalo y Romboencéfalo** (*Figura 5*).



El proceso de crecimiento y acomodación del tubo neural a la cavidad craneal mediante las vesículas encefálicas continúa, y para poderse adaptar, se ve obligado a incurvarse entre el Prosencéfalo y Mesencéfalo, dando lugar al pliegue cefálico o flexura cerebral media; e inmediatamente después aparece la segunda incurvación, entre el Romboencéfalo y lo que va a ser la futura médula espinal, denominada pliegue cervical o flexura cervical, separando el encéfalo de la médula.

Paralelamente, ya se ha desarrollado el esbozo de pares craneales, raíces y nervios raquídeos, así como los ganglios nerviosos.

Durante la quinta semana, estas vesículas primarias se van a ir diferenciando:

- El Prosencéfalo en Telencéfalo, que a su vez se separará en dos **vesículas telencefálicas** y cada una de ellas constituirá un hemisferio cerebral, y en **Diencéfalo** que formará el cerebro medio (epitálamo, tálamo, hipotálamo).
- Del Mesencéfalo derivarán los pedúnculos cerebrales.
- El Romboencéfalo se diferencia en **Metencéfalo**, a partir del cual se desarrollará el cerebelo y protuberancia; y en **Mielencéfalo** que dará origen al bulbo raquídeo. ^{1,2}

FORMACIÓN EMBRIOLÓGICA DEL CUERPO CALLOSO (CC)

Tras el cierre del tubo neural la 4ª semana de gestación, la fina pared rostral del telencéfalo (lámina terminalis primitiva) se extiende desde el quiasma óptico hasta velum transversum. Entre las semanas 6-8 de gestación, hay un rápido engrosamiento en la zona de la placa del techo (*Figura 6*). Este engrosamiento dará lugar a la lámina reuniens de His (*Figura 7*). A medida que esta región se va desarrollando, también los hemisferios cerebrales lo hacen, prolongando sus axones hacia esta lamina, y formarán la **comisura cerebral**. La parte anterior de la pared primitiva permanecerá intacta, formando la **lamina terminalis** anatómica y constituyendo la pared anterior del tercer ventrículo.^{2,3,4}

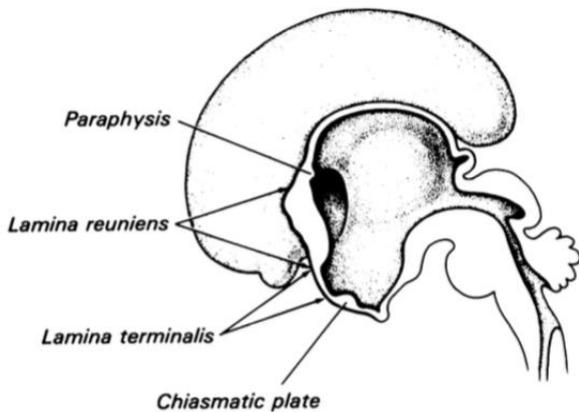


Figura 6. Línea media rostral del telencéfalo (7 semanas de gestación).

El engrosamiento de la pared rostral del telencéfalo (lamina terminalis primitiva) representa la lamina reuniens de His, que finalmente, formará el CC y la parte anterior de la comisura.

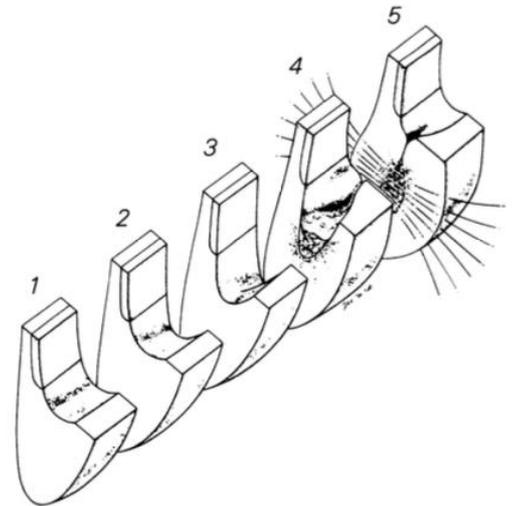


Figura 7. Formación del CC:

- (1) Engrosamiento de la lamina terminalis hasta formar la lamina reuniens
- (2 y 3) Comienza a formarse un surco (depresión) en la parte superior de la lámina, llamado sulcus medianus telencephali medii (SMTM)
- (4) Células de la lámina reuniens migran hacia SMTM hasta cerrarlo en su extremo superior dando lugar a la comisura.
- (5) Desde la comisura se desarrollan y crecen las fibras de ambos hemisferios, lo que será el futuro CC.

Durante la 8-9ª semana, las fibras nerviosas parecen crecer medialmente desde la pared ventro-lateral de cada uno de los hemisferios. A la 10ª, ambos haces de fibras cruzan la línea media por dentro de la lamina reuniens, formando la **comisura anterior**.

Al mismo tiempo, durante la 8ª semana, en la parte dorsal de la lamina reuniens empieza a formarse un surco, llamado el **sulcus medianus telencephali medii (SMTM)**. Inicialmente solo una capa de mesénquima separaba el surco; sin embargo, durante la 9ª semana, comienzan a migrar células desde la lamina reuniens que se fusionan y acaban cerrándolo en su parte superior la 10ª semana. Este conjunto de fibras que cierran el SMTM, dan lugar a la **comisura**.

A la 11-12ª semana, los precursores de las futuras fibras callosas comienzan a rellenar la comisura. Una semana después, ya tendremos parte del **CC definitivo**, formado por la rodilla (o genu) del CC. El crecimiento continúa durante las 5-7 semanas posteriores en dirección caudal, paralelo al rápido crecimiento, también caudal, de ambos hemisferios. El crecimiento del CC es inicialmente de anterior a posterior con la formación inicial de la rodilla, seguido del cuerpo anterior, cuerpo posterior y esplenio (*Figura 7 y 8*). La excepción de este crecimiento antero-posterior, es el rostro (o pico), que se forma entre la 18-20ª semana. Hay que tener en cuenta que a pesar de que todas las partes del CC se forman al mismo tiempo, estas no están completas.⁴

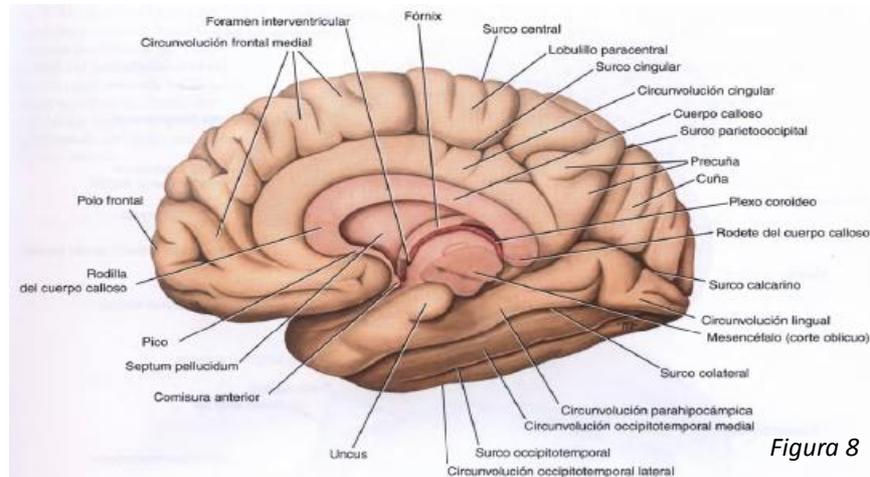


Figura 8

A medida que va creciendo la corteza de ambos hemisferios, se van extendiendo sus axones, que actúan como fibras de asociación entre regiones distales del cerebro. La mayoría de estas fibras que cruzan al hemisferio contralateral, lo hacen atravesando el CC y engrosando de esta manera su estructura.

Durante todo este proceso de desarrollo embriológico del CC, hay dos pasos cruciales: la **formación del SMTM y de la comisura**. La presencia o ausencia de anomalías durante la formación de ambas estructuras, son los factores más importantes que determinarán si las fibras nerviosas podrán cruzar al hemisferio contralateral a través de la comisura durante las 3-4 semanas posteriores, o no. En caso de que ambos estén correctamente formados, los axones que parten de la corteza cerebral serán capaces de introducirse a través de la comisura, dando como mínimo un CC más delgado, pero con todas sus estructuras formadas.^{2,4}

Durante este proceso, el CC tiene que invertir la posición de la circunvolución del cíngulo. Si el CC falla, el cíngulo permanecerá en la misma posición, y el surco calloso marginal

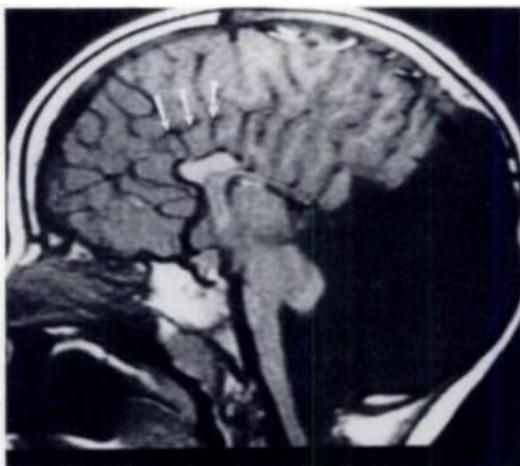


Figura 9. En esta imagen, el surco calloso marginal (flechas) no se ha invertido, por lo que se extiende por la superficie del tercer ventrículo.

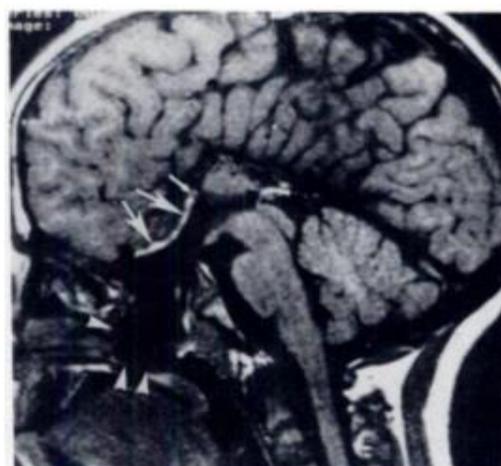


Figura 10. La capa de grasa señalada por las flechas corresponde a la lamina terminalis, lo que sugiere una disfunción prematura del ectodermo cutáneo. Debido a la falta de la inversión de la circunvolución del cíngulo, el surco calloso marginal se extiende por el tercer ventrículo. Este caso se trata de un encefalocele esfenoidal (flechas más cortas) con completa **agenesia del CC**.

(de la cara medial del cerebro) se extenderá por la cara tercer ventrículo (*Figura 9 y 10*).

Además, si el cíngulo permanece sin invertirse, los axones, en vez de atravesar el CC, caminarán paralelos a la cisura interhemisférica y formarán el **haz calloso longitudinal de Probst** (*Figura 11 y 13*). Este haz camina por los bordes superio-mediales del tercer ventrículo, dándole forma de media luna. Los hallazgos de una circunvolución del cíngulo sin invertir y un haz longitudinal del CC, son una clara evidencia de una disgenesia primaria.

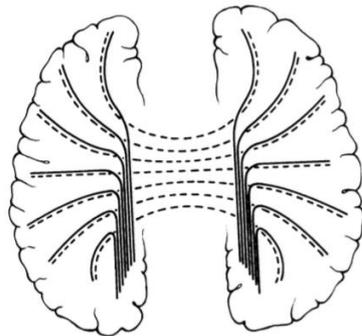


Figura 11. Haz calloso longitudinal de Probst, representado por las líneas continuas de la imagen. Por falta de inducción por parte de la comisura, las fibras axonales de ambos hemisferios caminan paralelos a la fisura interhemisférica; en vez de cruzar la línea media como aparecen en las líneas discontinuas, que correspondería a un cerebro normal.

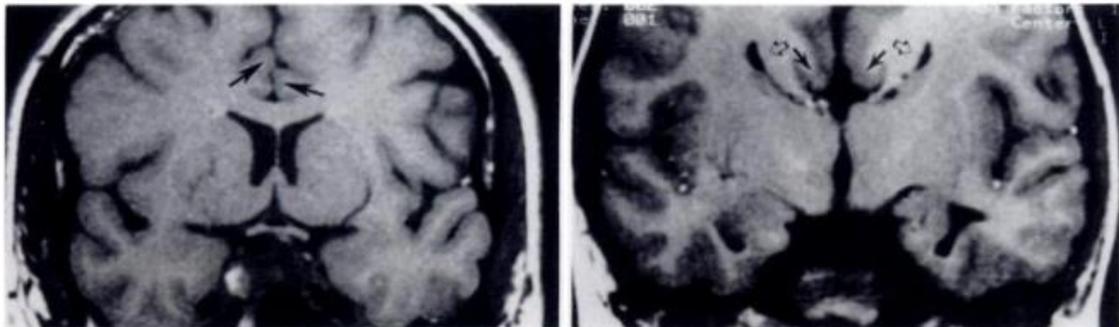


Figura 12. Circunvolución del cíngulo invertida con normalidad

Figura 13. Circunvolución no invertida (flechas negras), con un encefalocele esfenoidal y agenesia completa del CC. Ventriculos laterales toman forma de semiluna (flechas transparentes), secundarios al haz longitudinal calloso de Probst

Anomalías congénitas del sistema nervioso, son el resultado de errores durante su desarrollo embriológico. La naturaleza de la causa (vascular, infecciosa, metabólica,...) son mucho menos importantes que el **momento** del proceso en el que se produce la anomalía (y qué estructuras se están formando en ese momento).

Es importante el concepto de que el SMTM se forma en dirección caudal desde la lamina terminalis, seguido de la comisura y finalmente se produce el cruzamiento de las fibras nerviosas a través del CC (*Figura 12*). Una anomalía durante el desarrollo temprano del SMTM durante su progresión caudal podría ocasionar una agenesia parcial del CC, formándose únicamente la rodilla, porque la comisura y el cruzamiento de sus fibras estarían solo presentes en esa localización. En cambio, una anomalía más tardía, podría dar además de la rodilla, la parte anterior del cuerpo. Un error mucho más temprano que cause una formación o un cierre incompleto de la lamina terminalis, podría tener como consecuencia una agenesia completa del CC. En caso de que el fallo se diera después de la formación completa del CC, las consecuencias podrían ser una degeneración de las fibras axonales que cruzan contralateralmente, y consecuentemente, acabar en un CC atrófico, pero intacto en el sentido de que todas sus estructuras estarían presentes.⁴

CUERPO CALLOSO (CC)

Introducción

El cuerpo calloso es un puente de sustancia blanca, que conecta transversalmente ambos hemisferios cerebrales, constituyendo de esta manera el sistema de asociación interhemisférica más importante. Se relaciona con la transferencia inmediata y la unificación de la información sensorial recibida por los dos hemisferios, de manera que los mantiene conscientes de lo que sucede en cada uno de ellos. De igual forma, parece desarrollar un papel relevante en otras funciones, como la memoria, la atención, el nivel de alerta, las funciones auditivas y del lenguaje y la conciencia de uno mismo.^{2,9}

Las primeras hipótesis sobre las funciones del CC se plantearon en el siglo XVII; sin embargo, no fue hasta el siglo XIX, como describe Barkovich en 1996, que los neurocientíficos comprobaron que los axones del CC se originaban en áreas homólogas de la corteza cerebral. Dada esta correspondencia entre las subregiones del CC y las áreas corticales, se sugirió que las anomalías en una región del CC determinada podrían asociarse con determinadas alteraciones corticales. De igual forma, se evidenció que a partir del estudio de las diferentes regiones del CC, podrían entenderse las diversas funciones de las áreas corticales por él asociadas.⁵

El CC se encuentra situado en el fondo de la cisura longitudinal, encima de los ventrículos laterales. Se sitúa sobre el cavum del septum pellucidum (*Figura 14*). Su cara inferior está cubierta por la membrana endimaria y forma el techo de la prolongación frontal de ventrículo lateral. Su tamaño es de aproximadamente 10 centímetros, en sentido anteroposterior, 4 centímetros en su parte más anterior, zona frontal y 6 centímetros en la parte más posterior, cercana a la zona occipital.

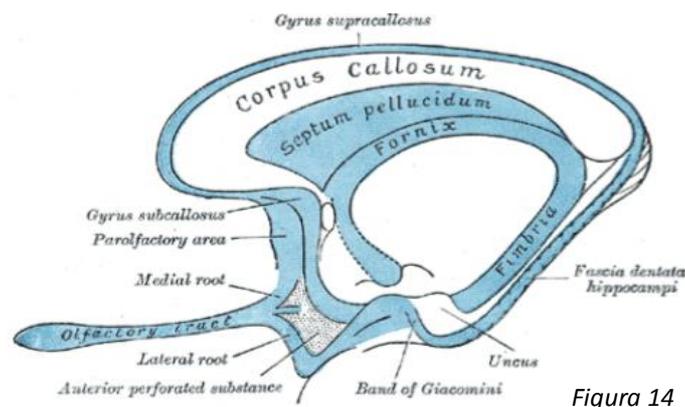


Figura 14

Consta de 180-200 millones de fibras nerviosas capaces de transportar unos 4.000 millones de impulsos por segundo. Constituye la comisura más extensa del cerebro. Es una estructura de gran importancia para el desarrollo y la conectividad cortical, por lo que el estudio de sus cambios relacionados con la edad puede proporcionar información sobre el proceso de desarrollo global normal y patológico.

Cada hemisferio del cerebro está especializado para controlar el movimiento y la sensibilidad del hemicuerpo contralateral, y cada hemisferio se especializa en el procesamiento de cierto tipo de información. Así, para coordinar el movimiento o pensar de

forma compleja, tiene que existir una comunicación dentro de un mismo hemisferio (intrahemisférica) y también entre ambos hemisferios (interhemisférica); y el principal protagonista que permite esta comunicación, es el CC.

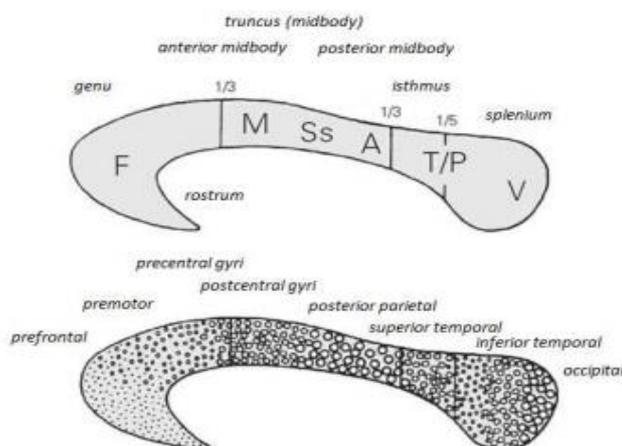
-El tipo intrahemisférica se realiza por medio de tractos de materia blanca que conectan la parte cortical del lóbulo frontal, parietal, occipital y temporal, mediante vías cortico-cortical o cortico-subcortical.

- Por otro lado, para poder darse la comunicación interhemisférica es necesario que atraviesen las comisuras cerebrales. En el cerebro humano, existen tres comisuras principales: anterior (conecta el sistema olfatorio con el sistema límbico), hipocampo y el CC (es la comisura más grande, permite la conexión entre un gran número de áreas corticales) (Raynaud, 2010). A pesar de que el hipocampo y la comisura anterior están presentes en todos los vertebrados, el CC es exclusivo de los mamíferos, lo que sugiere una mayor evolución por parte de estos últimos.

División anatómica y topográfica

El CC está organizado topográficamente, de manera que sus fibras conectan zonas corticales adyacentes. La organización regional del CC se describe usando el esquema de clasificación mediante **estudios histológicos de Witelson**. Sin embargo, la resonancia magnética de difusión analizada junto con los estudios histológicos de Witelson han proporcionado una mejor y más reciente explicación sobre la microestructura del CC y su conectividad.^{6,7}

Consta de **cuatro partes**, que de anterior a posterior son: el rostrum, la rodilla, el cuerpo y el esplenio. Las consideraciones anatómico-funcionales (Rubin, Safdieh 2011) principales de cada una de ellas, son: (Figura 15)^{8,9,10,11}



*Figura 15: En estas imágenes podemos observar la división anatómica del CC y las diferentes regiones corticales con las que se corresponden topográficamente cada una de estas partes:
 F: fibras frontales;
 M: del cortex motor;
 Ss: somatosensoriales
 A: auditivas;
 T/P temporo-parietales;
 V: visuales.*

- Rostro (rostrum o pico): es la porción delgada del extremo anterior del CC, se prolonga hacia atrás para continuarse con el extremo superior de la lámina terminal. Se corresponde con el área orbital del **lóbulo prefrontal** y el **cortex premotor inferior**. Interconecta las cortezas premotoras y motoras suplementarias. En la **callosotomía** para el control de la epilepsia, se secciona esta región.

- Rodilla (genu): es el extremo anterior curvo del CC, se dobla hacia abajo por delante del septum pellucidum. Interconecta el resto del **cortex prefrontal**. Facilita la reorganización de las funciones cerebrales para compensar la interrupción provocada por un traumatismo cerebral lateralizado.

- Cuerpo (tronco): se arquea hacia atrás y termina como una porción posterior engrosada denominada esplenio (splenium). Su sección provoca desconexión del lado izquierdo, afasia y trastornos de transferencias visioespaciales.

La parte rostral del cuerpo establece conexiones entre las **zonas premotora y motora suplementaria**.

La parte medial del cuerpo está formado por fibras de asociación de las **áreas motoras y somatosensoriales**.

La parte más posterior recibe fibras de los **lóbulos temporal superior y parietal**, destacando las fibras axonales envueltas en la transferencia de información desde las **áreas auditivas**.

- El tercio posterior del CC se corresponde con el istmo que está formado por fibras de asociación de la parte superior del lóbulo **temporal**, conectando fibras de áreas motoras, somatosensoriales y auditivas; y el esplenio o rodete, está formado por las fibras de conexión de la parte inferior del **lóbulo temporal** y las **áreas visuales** del **lóbulo occipital**. La lesión del esplenio causa una "ceguera pura para las palabras" (alexia sin agrafia), incapacidad para leer en voz alta, entender la escritura y a menudo para nombrar colores. Por otro lado, la conversación, la repetición y la escritura permanecerían intactas.

Además, aunque estas estructuras no forman parte del propio CC, son importantes ya que están íntimamente relacionadas con él:

- La Comisura anterior, que interconecta los dos lóbulos temporales. Se secciona junto con los dos tercios anteriores del CC en la cirugía para el control de la epilepsia.

- Cíngulo: corresponde a un acúmulo de sustancia blanca ("circunvolución del cíngulo o del CC"). Es importante para funciones emocionales.

En la parte anterior del CC (rostro y rodilla) las fibras son finas y tienen una baja mielinización, por lo que conducen de manera más lenta. Por el contrario, el cuerpo central posterior y el esplenio tienen fibras más gruesas y muy mielinizadas, por lo que tienen una conducción muy rápida a través de sus fibras.

Desarrollo postnatal

Varios estudios (Keshavan, Diwadkar, DeBellis, Dick, Kotwal, Rosenberg; 2002) sobre el desarrollo de cada una de las subáreas del CC apoyados con la resonancia magnética, han demostrado que a pesar de que en el momento del nacimiento ya están formadas todas las estructuras y fibras del CC, la mielinización de estas fibras continúa durante la niñez y la pubertad, con una rápida tasa de crecimiento en los primeros años y una disminución durante los siguientes.^{12, 18}

Durante los últimos años se han realizado varios estudios sobre el crecimiento diferencial de las subregiones del CC y también en relación con los hemisferios cerebrales. Estos estudios realizados con RM muestran cambios madurativos asociados a la edad en la estructura cerebral que identificaron una disminución de la sustancia gris (hemisferios) con la edad, mientras que la sustancia blanca (CC incluido) tiene una tendencia a aumentar. Estos axones mielinizados permiten una rápida propagación de impulsos neurales y son entonces el prerrequisito para la adquisición de las funciones cognitivas, emocionales, conductuales y motoras en las diversas etapas de la maduración.

Se ha descrito una relación entre el desarrollo postnatal del CC y los cambios neurobiológicos y comportamentales, ordenados por edad:

1. Desde el nacimiento hasta el primer año de vida:

- CC: Se engrosa la rodilla y el rodete
- Funciones sensorio-motoras: Extensión y volteo de la cabeza. Control voluntario, agarra y chupetea y busca objetos presentados en su campo visual (3 meses). Coge objetos con las dos manos, se voltea solo, se sienta por períodos cortos y gatea (9 meses). Desarrolla la visión binocular, la acomodación visual, la identificación de objetos y la conciencia visual.
- Lenguaje: preverbal- prelingüístico. Llora (recién nacido), sonríe (3 meses), balbucea (6 meses), imita sonidos y produce algunos (9 meses), produce dos o cuatro palabras, entiende varios sustantivos (12 meses)
- Asimetrías: equipotencialidad funcional de los dos hemisferios

2. Niños de 1 a 4 años:

- CC: crecimiento continuo
- Funciones motoras: sube y baja escaleras con dos pies por escalón, se viste parcialmente (2 años), sube escaleras con un pie por escalón, monta en triciclo, se viste solo (3 años)
- Lenguaje: Primer nivel lingüístico, Pronuncia frases de dos palabras, señala algunas partes del cuerpo (2 años), utiliza preguntas, produce frases bien estructuradas (3 años)
- Asimetría auditiva: mayor rapidez del hemisferio izquierdo en el análisis de la información verbal y del derecho en el manejo de la información auditiva no verbal (2 años), cruce de la línea media (3 años)

3. Niños de 4 a 7 años:

- CC: incremento importante de su tamaño
- Funciones motoras: salta, se amarra los cordones (5 años)
- Lenguaje: primer nivel lingüístico. Dice la edad, repite 4 dígitos, denomina colores (5 años)
- Asimetrías visuales: caras (5 años). Lectura (7 años). Se establece la preferencia manual (<4 años)

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL CUERPO CALLOSO

Introducción

Las malformaciones del CC son las malformaciones cerebrales más frecuentes, resultantes de anomalías en el desarrollo de las fibras que conectan ambos hemisferios cerebrales. Los avances en neuroimagen de los últimos años han dado la posibilidad de detectar y diagnosticar más casos de anomalías estructurales del CC, lo que ha llevado a un aumento de su **prevalencia**. Los resultados de un estudio realizado en California entre 1983 y 2003, registraron una prevalencia de trastornos del CC de 1,8 cada 10.000 nacimientos. Sin embargo, otros estudios más recientes sugieren que la agenesia del CC se da por lo menos en 1 de cada 4.000 nacimientos, y el 3-5% de individuos con algún tipo de anomalía neurológica tienen también una lesión estructural en el CC.^{13,14,15, 19}

Trastornos congénitos del CC abarcan:

- **Agenesia completa**: se produce cuando hay ausencia total del CC
- **Agenesia parcial**: cuando el CC existe pero en un momento dejó de crecer (crece de delante a atrás, a la vez que la arteria pericallosa) y produce una ausencia parcial del CC.
- **Hipoplasia**: el CC está presente pero es muy delgado. Los valores de referencia para considerarlo hipoplasia depende de donde se mida, pero habitualmente se considera hipoplasia un grosor < 3mm.
-

Su ausencia congénita (agenesia) puede ocurrir en una gran variedad de condiciones que interrumpen el desarrollo temprano de las fibras del CC. También se ha demostrado que estos desordenes se dan con más frecuencia en los hombres. Esta mayor prevalencia **masculina** podría atribuirse al gran numero de síndromes ligados al cromosoma X, que podrían estar íntimamente relacionados con las anomalías estructurales del CC.¹⁴

Factores etiológicos

Muchos **factores genéticos y ambientales** pueden interferir en el desarrollo normal del CC.^{13,25}

FACTORES GENÉTICOS

La **genética** de las anomalías del CC en los seres humanos es muy variable y compleja. La evidencia actual sugiere que una combinación de mecanismos genéticos, incluyendo mutaciones en un solo gen mendeliano, mutaciones esporádicas y genética más compleja (que pueden tener una mezcla de mutaciones heredadas y esporádicas) podrían estar implicados en la etiología de las lesiones congénitas del CC.

Aproximadamente el 30-45% de individuos con trastornos del CC tienen una causa genética identificable: el 10% tiene anomalías cromosómicas (por ejemplo trisomía 13, 15, 18) y el 20-35% restante se puede agrupar en **síndromes genéticos** reconocibles. Algunos de los síndromes que incluyen algún tipo de malformación del CC son:^{17, 19,22}

- Síndrome acrocalloso (gen GLI3 alterado): Agenesia del CC y/o malformación Dandy-Walker

- Síndrome de Alpert (gen FGFR2 alterado): Agenesia del CC, ventriculomegalia, ausencia del septum pellucidum y malformación Chiari tipo I

- Síndrome de Aicardi: es un trastorno multisistémico que sólo se observa en mujeres y varones XXY ya que se hereda como un rasgo dominante ligado al cromosoma X. Se caracteriza por la agenesia del CC asociado a lagunas coriorretinianas, convulsiones infantiles y retraso mental.

- Síndrome Andermann: es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente, caracterizado por agenesia del CC, neuropatía motora-sensorial progresiva y retraso mental.

- Síndrome de Curry-Jones raro trastorno caracterizado por agenesia del CC, ventriculomegalia, polisindactilia, defectos oculares y malformaciones de la piel y del tracto gastrointestinal.

- Síndrome de Fryns rara entidad, con herencia autosómica recesiva cursa con defectos diafragmáticos, hipoplasia de las extremidades a nivel distal, hipoplasia pulmonar, facies con hipertelorismo, asociado a malformaciones en el CC, cardiovasculares, renales y genitales.

- Síndrome de Shapiro consiste en recurrentes episodios de hipotermia paroxística (debido a una disfunción en la termorregulación del hipotálamo), hiperhidrosis y agenesia del CC. La enfermedad afecta alrededor de 50 personas en todo el mundo.

- Síndrome de Turner: mujeres que nacen con un solo cromosoma X, con fenotipo físico y cognitivo característico. Una participación del CC en este síndrome es apoyado por varios estudios de casos publicados de disgenesia del CC (Kimura et al. 1990; Abd et al 1997; Hori 1996). Neuroimágenes de estas pacientes mostraros un esplenio reducido y una rodilla alargada, además de una reducción del volumen de la materia blanca en las regiones parieto-occipitales.

- Síndrome de DiGeorge resulta de una delección en el cromosoma 22q11.2. Se caracteriza por defectos cardiacos, hipocalcemia, constitución facial característica e insuficiencia velofaríngea. Estos individuos suelen tener cerebros más pequeños con una ligera mayor reducción de la materia blanca que de la gris. Autores como (2007), Van Amelsvoort (2001) Shashi (2004) han coincidido que la superficie total del CC está ampliada en estos pacientes, aunque con una gran variabilidad en cuanto a su tamaño entre las distintas regiones.

- Síndrome de Williams causado por una microdelección de una copia de genes en el cromosoma 7q11.23. Los síntomas son un conjunto de patologías médicas específicas: cardiovasculares (estenosis aortica es la más característica), hipercalcemia, retraso mental, dificultades en el desarrollo del lenguaje expresivo y en la comprensión, trastornos en el comportamiento, retraso del desarrollo... Los estudios morfológicos en estos pacientes muestran un tamaño cerebral reducido y una asimetría hemisférica hacia la izquierda. Aunque la agenesia callosa no es un síntoma común del síndrome, algún grado de disgenesia del CC, y subdesarrollo de la comisura anterior se ha informado. Múltiples estudios han examinado la morfología del CC en este síndrome, revelando una forma anormal y menos cóncava del CC así como de un tamaño más pequeño y más corto de lo habitual.

FACTORES AMBIENTALES

Los factores ambientales también pueden influir notablemente en el desarrollo del CC. Aunque se sabe mucho menos acerca de estos factores, por ejemplo, **el síndrome de alcoholismo fetal** proporciona un claro ejemplo de las influencias ambientales en el desarrollo del CC. Durante el primer trimestre del embarazo, el alcohol interfiere con la migración y organización de las células cerebrales y puede causar deformidades o déficits estructurales en el cerebro (por ejemplo, microcefalia, agenesia del CC, hipoplasia del cerebelo). La incidencia de agenesia del CC en el síndrome de alcoholismo fetal es de aproximadamente del 7%, mucho más alta que en la población general (0.025%). Las principales características de este síndrome incluyen retraso en el crecimiento (pre y post natal), disfunción del sistema nervioso central y un fenotipo facial característico.

Otros posibles factores de riesgo ambiental para los trastornos del CC son: edad materna avanzada (>40 años), infecciones maternas (citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, virus de la gripe) y déficits nutricionales maternos. Por lo que, ante una sospecha de lesión en el CC, tendremos que descartar infecciones durante el embarazo que puedan ser la causa.^{15,25}

Diagnóstico

ECOGRAFÍA

El CC puede ser estudiado por ecografía antes del parto. A través de la sutura sagital de la cabeza fetal, se puede observar el CC representado como una banda delimitada superior e inferiormente por dos líneas ecogénicas.^{21,22}

El diagnóstico prenatal de alteraciones del CC por ecografía es una técnica difícil. Los casos de agenesia completa se pueden reconocer más fácilmente por la ausencia de esta estructura, y son diagnosticados en su mayoría a partir de la 24ª semana de gestación. Casos más sutiles como hipoplasia o agenesia parcial, su diagnóstico es extremadamente difícil ya que el CC es detectable y aunque tenga una estructura atípica, pasa completamente desapercibido. Por ello en caso de hipoplasia o agenesia parcial, el diagnóstico mediante ecografía se sospecha en la presencia de **signos indirectos**: ventriculomegalia, ausencia o disminución del tamaño del cavum del septum pellucidum, colpocefalia (dilatación de los ventrículos laterales, específicamente en las prolongaciones occipital, temporal y tercer ventrículo) o ventrículos en forma de lágrima. En cuanto al cavum del septum pellucidum, existen unos parámetros biométricos definidos según la edad gestacional para poder analizarlo por ecografía (*Tabla 1*).^{16,26,27}

En caso de encontrar algunos de estos hallazgos

Tabla 1

B- Diámetro transverso del Cavum Septum pellucidum (mm)

Semanas de gestación	-2 DE	Media	+2DE
15	1.8	2.8	3.7
16	2.1	3.2	4.2
17	2.4	3.5	4.6
18	2.7	3.9	5.0
19	2.9	4.2	5.5
20	3.2	4.5	5.8
21	3.4	4.8	6.2
22	3.6	5.1	6.6
23	3.7	5.3	6.9
24	3.9	5.5	7.2
25	4.0	5.8	7.5
26	4.1	5.9	7.8
27	4.2	6.1	8.0
28	4.3	6.3	8.3
29	4.3	6.4	8.5
30	4.3	6.5	8.7
31	4.4	6.6	8.8
32	4.3	6.7	9.0
33	4.3	6.7	9.1
34	4.3	6.7	9.2
35	4.2	6.7	9.3
36	4.1	6.7	9.4
37	4.0	6.7	9.4
38	3.8	6.6	9.4
39	3.7	6.6	9.5
40	3.5	6.5	9.4
41	3.3	6.4	9.4

indirectos y por lo tanto, de sospechar de algún tipo de lesión del CC, se realiza una neurosonografía, y posteriormente una Resonancia Magnética prenatal para confirmar el diagnóstico.

La **neurosonografía** tiene la ventaja sobre la ecografía de que esta está especializada en el diagnóstico y caracterización de las anomalías del sistema nervioso central del feto, realizada por especialistas en el estudio de este área. Durante las ecografías trimestrales de rutina se estudia al feto en cortes transversales, mientras que mediante la neurosonografía se estudia mediante cortes transversales (*Figura 15*), coronales (*Figura 16*) y longitudinales (*Figura 17*) principalmente, ya que las estructuras cerebrales se observan mejor a través el corte longitudinal (cerebelo, tálamo, ventrículos laterales, cavum del septum pellucidum, cuerpo calloso en su longitud desde la rodilla hasta el esplenio,...).



Figura 15

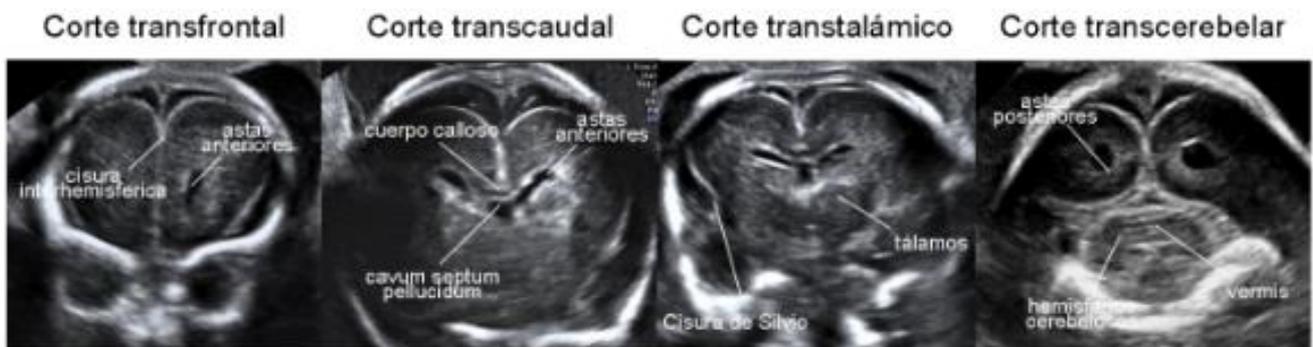


Figura 16

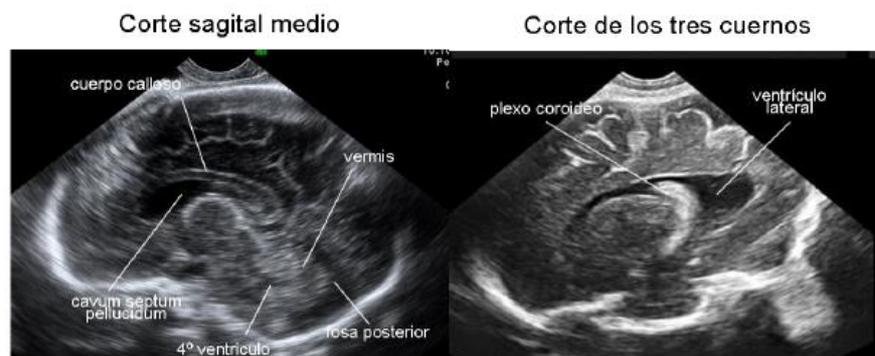


Figura 17

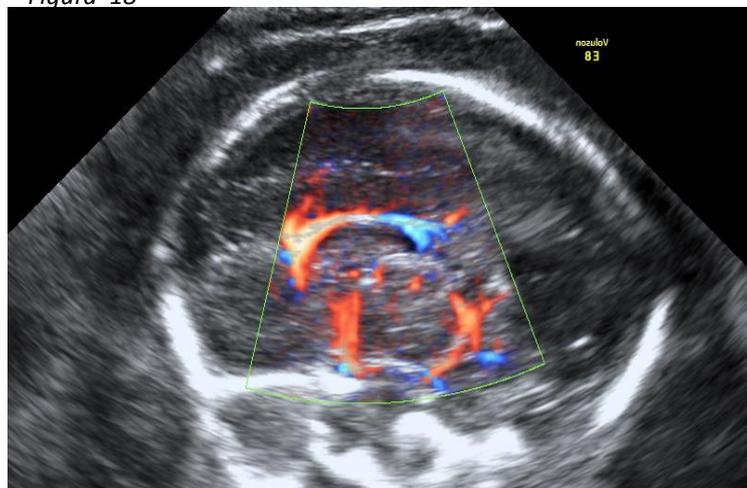
Por lo tanto, mediante la neurosonografía en cortes longitudinales se medirá la longitud y el grosor del CC, comparando esta medida con parámetros biométricos fetales del CC establecidos según la edad gestacional (*Tabla 2*).

Tabla 2

Semanas de gestación	IC 95% Inferior	Media	IC 95% Superior
16	2.95	3.75	4.5
17	4.77	6.24	7.70
18	10.04	12.51	14.99
19	14.51	15.378	17.05
20	18.13	18.95	19.77
21	19.54	20.38	21.23
22	21.53	22.39	23.24
23	23.19	24.45	25.72
24	26.32	27.61	28.90
25	28.66	29.65	30.64
26	29.91	31.44	32.98
27	32.75	34.33	35.92
28	32.30	34.44	36.59
29	34.21	36.40	38.59
30	37.14	38.33	39.52
31	36.18	37.30	38.42
32	38.37	40.43	42.49
33	31.44	38.50	45.56
34	41.40	42.50	43.60
35	40.82	45.60	50.38
36	40.00	44.00	45.00
37	42.50	44.67	46.84

Otra estructura importante a estudiar es la arteria pericallosa (*Figura 18*) que pasa por encima del CC, y su presencia o ausencia en la neurosonografía ayudará a aclarar también la presencia o ausencia del CC.

Figura 18



RESONANCIA MAGNETICA (RM)

Ante una primera sospecha por ecografía y neurosonografía, la resonancia magnética fetal confirmará el diagnóstico (ofrecida a partir del 2001), ya que es la técnica más sensible y más precisa para analizar el sistema nervioso central del feto y detectar anomalías cerebrales antes del parto no detectadas por ecografía. Se realizan a partir de la 24ª semana de gestación. En una reciente revisión sistémica, se reveló que la RM prenatal detecta un 22.5% de anomalías adicionales en comparación con la ecografía (*Figura 19*)¹⁶

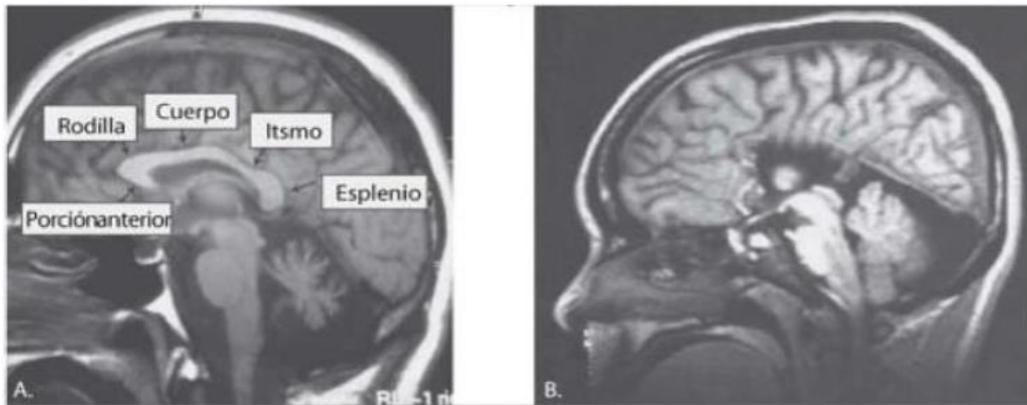


Figura 19. Cortes sagitales del cerebro infantil (RM), comparando un cuerpo calloso normal (imagen de la izquierda) y su agenesia (derecha)

Los hallazgos en la RM fetal que suelen acompañar a trastornos del CC son: un tercer ventrículo alto y abierto por encima a la cisura interhemisférica, colpocefalia, ventrículos laterales paralelos no convergentes, hipoplasia del hipocampo, ausencia o malformación de la circunvolución del cíngulo, quistes en el parénquima cerebral y fibras de Probst, (que recorren lateralmente la fisura interhemisférica de anterior a posterior en vez de cruzar la línea media *Figura 20*).¹⁷

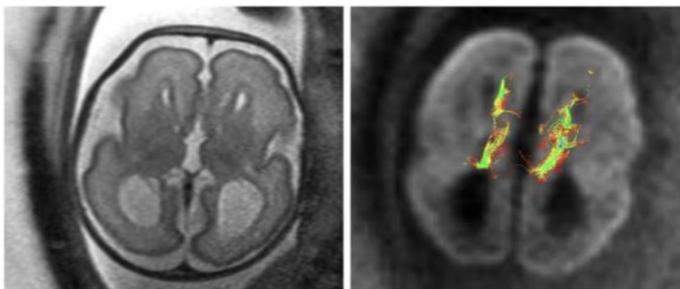


Figura 20. En la imagen de la izquierda se observa una agenesia completa del CC y a la derecha los haces de Probst.

CARIOTIPO PRENATAL Y SEROLOGÍAS

Parte de estos fetos diagnosticados de algún tipo de anomalía callosa por neurosonografía y resonancia magnética fetal, y sobre todo aquellos casos que también tenían otras anomalías cerebrales o extracerebrales asociadas, se encontraron que tenían una afectación genética o cromosómica que podría ser la causante del trastorno. En vista de este hallazgo, siempre que se sospecha de una anomalía callosa, se realiza una amniocentesis para realizar un cuidadoso estudio del **cariotipo prenatal** (estudio cromosomopatías del feto), **arrays** (mapeo genético fetal) y **serologías** en el líquido amniótico, además de descartar infecciones maternas durante el embarazo: serologías maternas TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple y VIH).

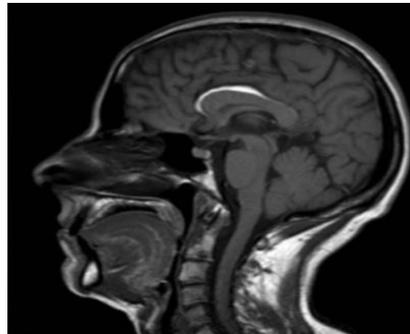
Malformaciones asociadas

Dentro de las **malformaciones estructurales cerebrales que pueden acompañar** a las malformaciones congénitas del CC se incluyen: ^{17,19}

A) Quiste interhemisférico: en el 7% de pacientes con agenesia del CC. Pueden ser uni o multiloculados, aparecen hiperintensos en T2 y normalmente isointensos en T1, aunque su intensidad en T1 es variable según su contenido, siendo hiperintensos los de alto contenido proteico.

B) Lipoma: (*Figura 21*) el 50% de los lipomas se asocian a diferentes grados de disgenesia del cuerpo calloso. Se caracterizan por presentar una señal de RM isointensa a la grasa en todas las secuencias.

Figura 21



C) Malformación Dandy-Walker: ausencia parcial o total del vermis, hipoplasia de los hemisferios cerebelosos con quiste retrocerebeloso que comunica con el cuarto ventrículo, aumento de tamaño de la fosa posterior y ausencia de obtentor. Pueden existir anomalías supratentoriales como la agenesia o disgenesia del cuerpo calloso, polimicrogiria, heterotopia corticales o ventriculomegalia. (*Figura 22*)

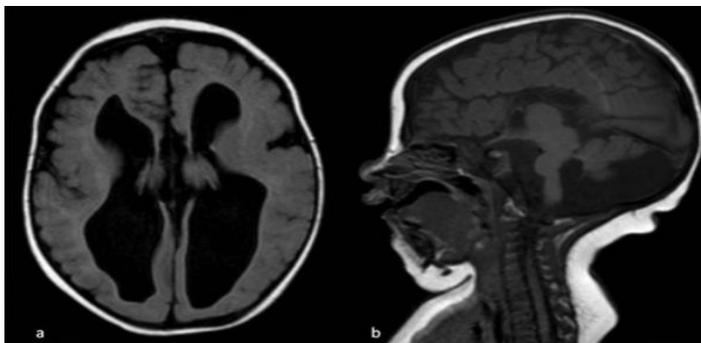
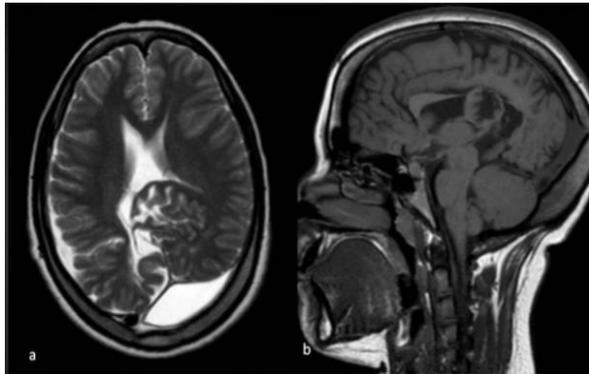


Figura 22. Malformación de Dandy-Walker con agenesia completa del CC con orientación paralela de los ventrículos laterales (imagen izquierda). Existe una hipoplasia del vermis cerebeloso con quiste retrocerebeloso que comunica con el cuarto ventrículo y aumento de tamaño de la fosa posterior (imagen derecha)

D) Displasia septo-óptica (Síndrome de Morsier): ausencia parcial o total del septum pellucidum e hipoplasia de los nervios ópticos. El 50% presenta esquizencefalia (surcos anormales en los hemisferios cerebrales) o heterotopias y el 66% disfunción hipofisario-

hipotalámica. (*Figura 23*)



*Figura 23. Displasia septo-
óptica. Ausencia total del
septum pellucidum (izquierda)
asociada a esquizecefalia,
polimicrogiria y disgenesia del
CC (derecha). Colección
quística subdural parietal
izquierda en paciente
portador de catéter de
derivación ventrículo-
peritoneal*

E) Holoprosencefalia: falta de separación o diverticulación incompleta del prosencéfalo en telencéfalo (hemisferios y ventrículos) y diencéfalo (tercer ventrículo, tálamo e hipotálamo). Se asocia a anomalías de la línea media facial. Se divide en tres grupos:

- Alobar: es la forma más severa. Hay ausencia total de diverticulación. Presentan un ventrículo único con falta de separación entre los tálamos y entre los hemisferios cerebrales. Hay restos de tejido cortical normal en la zona anterior (aspecto en herradura) sin identificar la hoz del cerebro, cuerpo calloso ni los nervios olfatorios. El techo del tercer ventrículo puede dilatarse y dar lugar a un gran quiste dorsal.

- Semilobar: los hemisferios cerebrales presentan una división parcial, con ventrículo único en forma de H con las astas temporales y occipitales rudimentarias y una separación parcial de los tálamos.

- Lobar: forma menos severa que no se acompaña de anomalías cráneo-faciales. Ausencia de la porción posterior de la hoz cerebral, ausencia de septum pellucidum, y separación de los tálamos. El cuerpo calloso suele ser incompleto o displásico.

E) Malformación de Chiari tipo II: (*Figura 24*) más frecuente en niñas (2:1). Migración caudal con herniación a través del agujero magno del cerebelo, amígdalas, tronco del encéfalo y cuarto ventrículo en el conducto cervical posterior. Esta patología se asocia a una serie de hallazgos:



*Figura 24.
Malformación
de Chiari II. La
rodilla y el
cuerpo están
presentes
mientras que el
splenium y la
rodilla están
ausentes*

Infratentoriales:

- Hipoplasia de la fosa posterior y disminución del tamaño del IV ventrículo.
- Médula anclada con mielocelo lumbo-sacro o mielomeningocelo y puede asociarse a un lipoma del filum terminal.

Supratentoriales:

- Ventriculomegalia por obstrucción a la salida del IV ventrículo.
- Agenesia / Disgenesia / Hipoplasia del CC en un 75-90% de los casos: agenesia parcial o distorsión secundarias a la hidrocefalia. Colpocefalia como resultado de un cuerpo calloso hipoplásico.
- Las cabezas de los núcleos caudados y la masa intermedia están aumentadas de tamaño.
- Las circunvoluciones interhemisféricas mediales se interdigitan por fenestraciones en la hoz cerebral.
- Estenogiria: patrón de circunvolucional anormal, identificando múltiples y pequeños giros, en un córtex de espesor normal.
- Tubérculos cuadrigéminos inferiores prominentes, y superiores hipoplásicos o bien normales.

F) Malformación de Chiari tipo III: muy rara. Consiste en un encefalocelo cérico-occipital posterior que contiene tejido cerebeloso displásico, el cuarto ventrículo y, a veces el tronco del encéfalo.

Clínica

En general, los **signos y síntomas clínicos** de los trastornos estructurales del CC varían ampliamente, algunas de estas afecciones son muy sutiles y difíciles de reconocer. Sorprendentemente, en recientes estudios no se mostraron grandes diferencias clínicas entre la agenesia completa o parcial del CC. La gravedad de este trastorno depende en gran medida de la presencia de otras malformaciones del SNC. Se encontró una prevalencia de **anomalías cerebrales asociadas** de 45,8%, pero hay que tener en cuenta que esta tasa es probablemente más alta que la real debido al sesgo (casos aislados que pueden escapar a la detección, mientras que aquellos con anomalías asociadas se detectan con más facilidad y son descritos en la literatura).^{10,12,13}

Los niños y adolescentes con trastornos aislados del CC pueden presentar desde una clínica completamente asintomática hasta cualquiera de las siguientes características:

- **Anomalías faciales** como hipertelorismo (separación entre órganos gemelos, pechos, ojos, orejas,...), micrognatia (mandíbula pequeña), pabellones auriculares rotados hacia atrás y anomalías oculares.

- **Déficits motores** como hipotonía, espasticidad, coordinación motora alterada e incluso parálisis cerebral. La epilepsia y las **convulsiones** son más frecuentes en este tipo de niños y adolescentes. Los investigadores también han descrito problemas de succión temprana, masticación, deglución y reflujo esofágico.

- Los **retrasos en el desarrollo** son muy comunes, con una prevalencia de 60-80%. Algunos niños pueden presentar retrasos motores, lingüísticos y cognitivos.

- **Déficits o anomalías sensoriales**, siendo los problemas de **visión** los más frecuentes (como la percepción de la profundidad, cercanía y hipermetropía, estrabismo y nistagmo). También se han descrito déficits **auditivos**. Además, entre un 46 y 56% de los niños tienen reacciones anormales al **tacto** y al **dolor**. Se describió que tenían una sensibilidad excesiva a sensaciones táctiles particulares y una tolerancia inesperadamente alta al dolor. Este fenómeno puede poner a los niños en peligro, causando lesiones (huesos rotos, quemaduras,...) y enfermedades (como apendicitis) que tardan mucho más en detectarse, con sus respectivas consecuencias.

- En la mayoría de los casos, tienen una **inteligencia** dentro de los límites de la normalidad, pero algo más baja que la media. Tienen dificultades para integrar información de múltiples fuentes (por ejemplo, verbal y visual), razonamiento complejo, pensamiento abstracto, resolución de problemas y generalizar (capacidad de extrapolar de un caso a otro). Debido a estas dificultades, no pueden planificar y ejecutar eficazmente tareas multidimensionales, y a veces incluso actividades diarias (por ejemplo, hacer los deberes). En cuanto al rendimiento escolar, con la fuerte participación de los padres, estos niños completan con éxito la escuela infantil. Sin embargo, la brecha académica entre ellos y sus compañeros se ensancha durante los años de la escuela primaria y secundaria. Además, algunos de estos niños suelen tener problemas para mantener la atención y permanecer quietos, se distraen fácilmente y experimentan dificultades en tareas que exigen atención y concentración. Estas últimas manifestaciones recuerdan al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); de hecho se observaron en muchos adolescentes diagnosticados de TDAH, después de un control por neuroimagen, trastornos estructurales del CC, sobre todo un reducción significativa de la rodilla y del esplenio.²³

- Uno de los dominios más examinados en estos pacientes es el **lenguaje**. Estos pacientes tienen dificultades en la comprensión de los idiomas, prosodia vocal, expresiones faciales y gestos. Además, tienen una gran dificultad para mantener una conversación; cambian de tema constantemente, empiezan espontáneamente una nueva conversación y hacen comentarios "sin sentido". Otra característica notable es la disminución de la comprensión del **humor** (especialmente ciertos tipos de humor más abstracto, como la ironía o el juego de palabras) y también el deterioro de la expresión verbal de sus experiencias a nivel emocional (**alexitimia**).

Una *explicación* a este evidente déficit lingüístico es el modelo según el cual los hemisferios cerebrales están asimétricamente especializados: la emisión de expresión verbal, comprensión del lenguaje literal, sintaxis y semántica son procesadas principalmente en el hemisferio dominante (normalmente el izquierdo). Por otra parte, el hemisferio no dominante (derecho) es responsable del lenguaje no literal, que afecta a la prosodia y a las emociones. En este modelo, el CC es el camino principal para coordinar la información sintáctica y prosódica, y la información sobre las emociones debe transferirse del hemisferio derecho al izquierda para producir descripciones verbales precisas sobre los estímulos que involucran emociones. Es evidente que los trastornos callosos reducen considerablemente la capacidad de transferir esta información compleja entre los hemisferios. En cuanto a la comprensión del humor, los estudios con RM han encontrado una serie de estructuras que están involucradas, algunas bilateralmente y otras específicamente en el hemisferio derecho. De acuerdo con estos hallazgos, en caso de ausencia del CC, ni siquiera un hemisferio es capaz de alcanzar una comprensión adecuada del humor individualmente. Cabe mencionar también que algunos de

los déficits observados en individuos con trastornos callosos (disminución de la comprensión del humor, proverbios, prosodia) son similares a los déficits observados en pacientes con daño en el hemisferio derecho.¹⁵

- Los padres y los educadores describen a niños y adolescentes con lesiones en el cuerpo calloso como felices y amistosos, pero a veces **inmaduros** para su edad (por ejemplo, prefieren interactuar con niños más pequeños que con niños de la misma edad) o incluso **socialmente** ingenuos. Además, carecen de autoconciencia y la capacidad de reconocer sus propias limitaciones. Más específicamente, suponen que pueden lograr cosas que no están dentro de sus posibilidades (lo que puede suponer un peligro en determinadas situaciones). Estos niños también pueden contar historias incorrectas o falsas, pero creen que lo que dicen es cierto. Además, los trastornos callosos pueden conducir a deficiencias generales en el juicio social y a la mala interpretación de las señales sociales. Estos individuos por lo general carecen de capacidad para empatizar, no pueden adaptar su comportamiento a las circunstancias sociales y como resultado sufren aislamiento social. Estos niños pueden tener éxito en ciertas interacciones sociales rutinarias, pero tienen importantes dificultades en adaptarse a nuevas situaciones donde la creatividad, la flexibilidad y la toma de iniciativa son necesarias. Esta característica recuerda al autismo o síndrome de Asperger, pero la diferencia es que los niños con trastornos callosos no suelen tener comportamientos repetitivos o restrictivos (por ej, falta de interés en otros) más comúnmente vistos en niños con autismo. Por lo tanto, es raro que estos niños reciban el diagnóstico formal de autismo. Sin embargo, hay hallazgos de CC anormales en niños ya diagnosticados con autismo. Estas anomalías incluyen reducción del volumen del CC, y un menor diámetro y mielinización de las fibras a lo largo de la comisura, lo que apoya a la participación del CC en el autismo.

- Los **trastornos emocionales o de comportamiento** extremos rara vez se encuentran en niños y adolescentes con trastornos callosos. Sin embargo, se han observado condiciones de menor severidad, como depresión, ansiedad o cambios rápidos del estado de ánimo. También hay similitudes estructurales entre los trastornos callosos y algunos trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, varios estudios han encontrado alteración de la morfología del CC en adolescentes con esquizofrenia y niños con trastorno bipolar, incluyendo cambios en su tamaño y forma, así como cambios microestructurales en las regiones callosas que son reveladas por RM. Además, se encontró que los niños maltratados (y especialmente aquellos con trastorno de estrés postraumático), sometidos a investigaciones del cerebro por RM, habían reducido la mielinización y el diámetro de sus fibras en comparación con sujetos sanos en el cuerpo medial y posterior del CC, región que contiene proyecciones interhemisféricas de estructuras cerebrales involucradas en circuitos que median el procesamiento de estímulos emocionales y diversas funciones de memoria-disturbios asociados con una historia de trauma. El tamaño del CC total y sus subregiones fue menor que en los sujetos control. Además, se encontró un CC reducido en mujeres con episodios repetidos de abuso sexual en la infancia, especialmente a los 9-10 años. Estos trastornos por lo general coexisten con otras malformaciones cerebrales y demuestran que los factores ambientales pueden influir en el desarrollo calloso posnatal.^{20, 24}

- En algunos **recién nacidos prematuros** se ha visto un retraso en el desarrollo neurológico relacionado con el tamaño del CC. Se han observado reducciones de su volumen, sobre todo más evidentes en la parte posterior. El tamaño y la microestructura de cada una de las partes del CC varían ligeramente según la edad gestacional de nacimiento, y estas anomalías suelen persistir y tener consecuencias neurológicas a largo plazo.

- La dislexia es un trastorno en la capacidad de leer, en la que se confunden o se

altera el orden de letras, sílabas o palabras. El estudio de la morfología del CC en la dislexia ha obtenido resultados variables, pero en la mayoría se podía evidenciar una relación positiva entre la capacidad de lectura y el volumen del CC. En estos individuos se encontró característicamente un menor tamaño del cuerpo central del CC, a la vez que un esplenio aumentado de tamaño. La parte central está involucrada en el procesamiento primario sensorial y auditivo, así como el área premotora y la corteza motora primaria; por lo tanto, es frecuente que lectores pobres generalmente tengan dificultades en procesar rápidamente estímulos auditivos y visuales, y dificultades en la coordinación bimanual.

Pronóstico

El **pronóstico global** de las malformaciones del CC sigue siendo controvertido, varios estudios han descrito un peor pronóstico en presencia de anomalías adicionales, mientras que los casos de trastornos aislados del CC tienen un pronóstico muy variable, desde compatible con un desarrollo normal postnatal a cualquiera de los rasgos clínicos descritos anteriormente.

En muchos afectados se observa una incapacidad intelectual que no empeora. Otros, tienen una inteligencia dentro de los rangos de la normalidad y consiguen llevar una vida normal. También son frecuentes las convulsiones que son de fácil control en la mayoría de los casos.¹⁴

Cuando el trastorno del cuerpo calloso es aislado y no está asociado a otras anomalías cerebrales el pronóstico es excelente, consiguiendo un 85% de los casos llevar vidas normales. Sin embargo, algunas señales neurológicas pueden ser sutiles o aparecer más tardíamente.¹⁹

Por otro lado, la posibilidad de surgir dificultades en el aprendizaje debe estar siempre presente y se recomienda una evaluación detallada y terapia precoz.

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar para las malformaciones del CC. El tratamiento usualmente implica el manejo de los síntomas: entrenamiento de habilidades sociales, y de desarrollo motor general.

Entre las opciones terapéuticas según la sintomatología del niño, destaca principalmente la cinesiterapia encaminadas a la adquisición de los niveles de evolución motriz normales, de terapia ocupacional, con estimulación global e integración sensomotriz. Para ello, atendiendo a las secuencias del desarrollo se llevan a cabo estimulaciones táctiles, visuales, vestibulares, así como reacciones posturales de enderezamiento y del equilibrio, es decir, una rehabilitación psicomotriz y que se centra en objetivos concretos: psicológico (cognitivo, comunicación y emocional) y motor (segmentación y automatización), buscando la potenciación máxima de las posibilidades físicas e intelectuales del niño mediante la estimulación regulada y continuada llevada a cabo en todas las áreas del desarrollo, pero sin forzar en ningún momento el curso lógico de la maduración del SNC, siempre teniendo a los padres como coterapeutas, mostrándole la forma correcta de realizar los ejercicios de manera que tomen parte activa en el tratamiento de sus hijos.

HIPOPLASIA DEL CC

En la hipoplasia del CC, a diferencia de la agenesia, todas las estructuras están completamente formadas, pero su grosor es menor. Para diagnosticarlo de hipoplasia, el valor de este grosor depende de en qué estructura del CC se mida, pero generalmente se considera cuando es menor de 3 milímetros.

En cuanto a los **mecanismos fisiopatológicos** de la agenesia y la hipoplasia del CC son difíciles de separar, de hecho es probable que sean similares y que existan algunos modificadores genéticos que influyan en la severidad del fenotipo del CC.¹⁴

Etiología

Más que una malformación primaria del CC, suele ser secundario a un **factor externo** que afecta a la cantidad y al tamaño de sus axones. Esto está aparentemente confirmado al observarse una frecuente asociación con otras anomalías cerebrales.

Se forma tras una agresión en el córtex cerebral o en la sustancia blanca, una vez que el CC está formado por completo (a partir de la semana 18-20). Puede ser inducido por teratógenos (fármacos, alcohol) o por compresión (masas intracraneales, hidrocefalia obstructiva). Algunos ejemplos podrían ser una hipoplasia secundaria a un infarto intraútero (*Figura 25*) o a una hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio (*Figura 26*).¹⁷

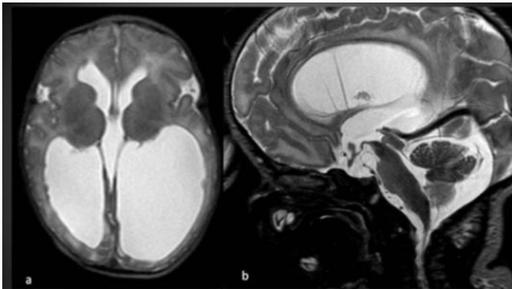


Figura 25. T2 axial y sagital. Hipoplasia del CC secundaria a hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio y ventriculomegalia supratentorial

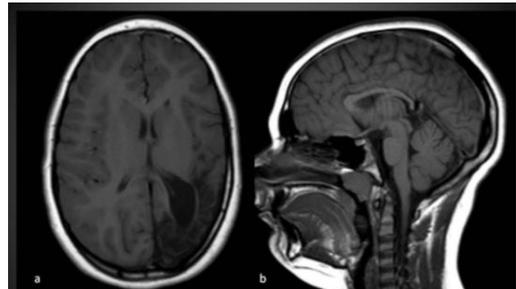


Figura 26: T1 axial y sagital. Hipoplasia del esplenio del CC secundaria a noxa prenatal (infarto isquémico parietal izquierdo) con dilatación del asta ventricular

FACTORES GENÉTICOS

Además de factores externos ambientales que puedan influir en el desarrollo de la hipoplasia del CC, también se han identificado determinadas **alteraciones genéticas** asociadas a esta hidrocefalia, algunas de ellas son:¹⁹

- Delección 9q34.4 = Síndrome Kleeftstra: ventriculomegalia, microcefalia
- Síndrome de delección 13q14: retinoblastoma, deterioro mental
- Delección 14q11-q12: mielinización anormal

-Delección 14qter: polimicrogiria, heterotopia y microcefalia

-Delección 21q22.3: Microcefalia, paquigiria, polimicrogiria, colpocefalia, reducción generalizada de la materia blanca

-Síndrome de duplicación Xq28: microcefalia, Dandy-Walker, agenesia del vermis cerebeloso

- Mutaciones en el gen L1CAM. El crecimiento axonal y fasciculación dependen de moléculas de adhesión celular (CAMs), y mutaciones en un miembro de la familia de las inmunoglobulinas de CAMs, *L1CAM*, causa una amplia gama de trastornos ligados al cromosoma X (Xq28), que se denominan colectivamente síndrome de L1. La proteína L1 es una molécula de adhesión neuronal que desempeña un papel clave en el desarrollo del sistema nervioso central, en la formación de las vainas de mielina y en la formación de las uniones sinápticas entre células nerviosas. El espectro fenotípico del síndrome L1 ligada al cromosoma X comprende agenesia parcial del CC, síndrome CRASH, síndrome MASA (retraso mental, afasia, trastorno de la marcha arrastrando los pies y pulgares en aducción), agenesia del CC ligada al cromosoma X, Paraplejia espástica tipo 1 ligada al cromosoma X, y diversos síndromes hidrocefalia-asociado.³⁰

Dentro de estos síndromes cabe destacar el **Síndrome CRASH**: hidrocefalia ligada al cromosoma X, retraso mental, hipoplasia del CC, pulgares en aducción y paraplejia espástica. Se han descrito alrededor de 200 mutaciones en el gen *L1CAM* que dan lugar al síndrome CRASH. Existe una correlación entre el tipo de mutación en este gen y la gravedad de la enfermedad. Las mutaciones que afectan al dominio extracelular de la proteína L1 son más propensas a producir hidrocefalia grave, retraso mental grave o muerte prematura que las mutaciones en el dominio citoplasmático intracelular de la molécula.^{28,29}

En cuanto a la clínica, una hidrocefalia comunicante con unos ventrículos laterales agrandados comprimen el calibre del acueducto de Silvio, causando su estenosis. Estudios muestran que la pérdida de expresión de la superficie celular de L1 se correlaciona con una incidencia muy alta de hidrocefalia severa. Los casos de hidrocefalia más graves suelen ir acompañados con un retraso mental también grave, lo que indica que hay un factor causal común. Por otro lado, los pulgares en aducción parece ser el resultado de la pérdida de innervación del extensor largo del pulgar.

Este síndrome se hereda con un patrón recesivo ligado al cromosoma X. En los varones, que sólo poseen un cromosoma X, su alteración es suficiente para manifestar la enfermedad, por esta razón la enfermedad es más frecuente en varones, y muy rara en mujeres, ya que necesitan de ambos cromosomas X mutados para expresar la enfermedad.

El diagnóstico del síndrome de CRASH se realiza mediante la amplificación completa por PCR de los axones del gen *L1CAM*.

- Mutaciones en el cromosoma 15q13-15: **Paraplejia espástica hereditaria** (HSP: Hereditary spastic paraplegia) es un raro grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos caracterizado por espasticidad progresiva de las extremidades inferiores. La resonancia magnética de estos pacientes revelan un CC hipoplásico con una atrofia cortical fronto-parietal progresiva y un paralelo deterioro cognitivo. La mayoría de estos casos se han descrito en familias japonesas y el locus genético patológico fue identificado en el cromosoma 15q13-15 en la mayoría de los afectados, pero este no es exclusivo, ya que también se han encontrado otros cromosomas ligados a esta patología: 8p12-q13 (en 4 familias de Túnez), 16q24.3 (en 1 familia italiana)²⁵

En 1981, Harding sugirió criterios clínicos para la clasificación de HSP en formas puras y complicados. Pacientes con formas puras de HSP se presentan con antecedentes familiares, trastornos progresivos de la marcha, espasticidad de las extremidades inferiores, hiperreflexia, y Babinski positivo. En el tipo complicado la paraparesia espástica es sólo una característica de un fenotipo mucho más complejo asociado con muchas otras condiciones, incluyendo retraso mental, atrofia óptica, retinopatía, síntomas extrapiramidales, amiotrofia, ataxia y signos cerebelosos, sordera, ictiosis, y neuropatía periférica.

También HSP se divide genéticamente en autosómica dominante y recesiva. El cuadro típico clínico de HSP de herencia autosómica recesiva con hipoplasia del CC se inicia en la segunda década de la vida con trastornos de la marcha; a continuación, va apareciendo progresivamente una paraparesia espástica y deterioro mental. Ataxia cerebelosa y pérdida sensorial en las partes distales de las cuatro extremidades también aparece en algunos pacientes. Otras características clínicas incluyen la espasticidad y hiperreflexia en las extremidades superiores, atrofia muscular, pie cavo, déficit sensorial de la vibración, alteración urinaria, disartria, nistagmo, cataratas congénitas, y atrofia cerebelosa. La duración de la enfermedad depende de las características clínicas, ya que los signos y síntomas asociados van apareciendo según la enfermedad va progresando.

En las resonancias magnéticas de pacientes con HSP se demostró un CC hipoplásico. El origen de esta hipoplasia, ya sea congénita o por una atrofia progresiva, todavía sigue siendo desconocido. Otros hallazgos descritos adicionales en la resonancia son atrofia frontal medial bilateral, ensanchamiento de la fisura interhemisférica, agrandamiento de los ventrículos laterales y tercer ventrículo, y reducción del tamaño del tálamo.

Los criterios diagnósticos de HSP recesivo con cuerpo caloso hipoplásico incluyen los siguientes:

- Paraparesia espástica lentamente progresiva y deterioro mental
- Cuerpo caloso adelgazado (tal como se revela por TAC o RM cerebral)
- La exclusión de otros trastornos por RM de la columna vertebral y el cerebro, así como otras pruebas de laboratorio
- Herencia con rasgo autosómico recesivo

Diagnóstico

El diagnóstico de hipoplasia del CC comienza con la **ecografía prenatal** (*Figura 27*) durante las revisiones trimestrales. Como hemos mencionado anteriormente, la ecografía es la herramienta inicial para la identificación de patologías del CC, pero no suele lograr detectar casos sutiles como agenesia parcial e hipoplasia, teniendo que sospecharlo al observar los **signos indirectos** mencionados anteriormente, y continuando su estudio con la neurosonografía y resonancia magnética prenatal.



Figura 27. Ecografía del cerebro de un feto de 21 semanas con hipoplasia del CC. El CC aparece adelgazado pero normal en su longitud (flechas).

CASOS CLÍNICOS DE HIPOPLASIA DEL CUERPO CALLOSO

A) Feto de sexo femenino de 20 semanas de gestación, en la que no se visualizó con claridad el cavum del septum pellucidum (*Figura 28*) por neurosonografía, por lo que se midió la longitud del cuerpo calloso, que era de 16 mm (*Figura 29*); es decir, según la tabla mostrada en el capítulo de malformaciones, para su edad gestacional, la longitud estaba por debajo del percentil 5.

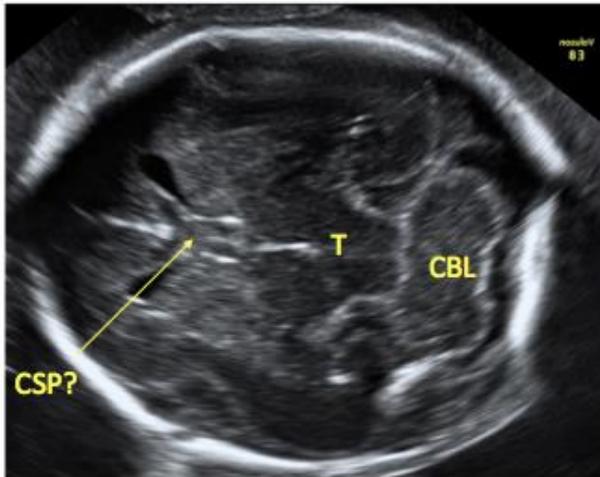


Figura 28. Corte transversal en una neurosonografía a nivel transcerebelar en el que la el cavum del septum pellucidum no está claramente presente.

CSP = cavum del septum pellucidum
T= tálamo
CBL= cerebelo

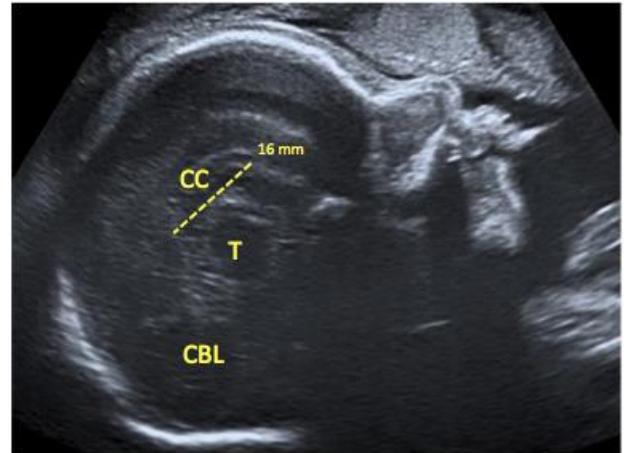


Figura 29. Corte longitudinal en una neurosonografía en la que la medición del CC es de 16mm para un feto de 20 semanas de gestación

CC= cuerpo calloso
T= tálamo
CBL= cerebelo

B) Feto de sexo femenino de 26 semanas de gestación. Mediante la neurosonografía no se visualizó el cavum del septum pellucidum (*Figura 30*) y la medición del cuerpo calloso era de 26 mm (*Figura 31*); es decir, el percentil también estaba por debajo de 5. También se estudió la arteria pericallosa mediante la neurosonografía-doppler, que sí estaba presente (*Figura 32*).

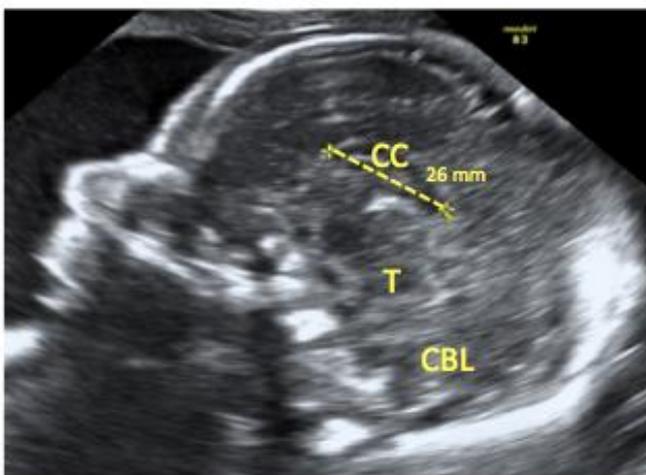


Figura 30. Corte longitudinal en una neurosonografía a nivel transcerebelar en el que la el cavum del septum pellucidum está ausente.

CSP = cavum del septum pellucidum
T= tálamo
CBL= cerebelo

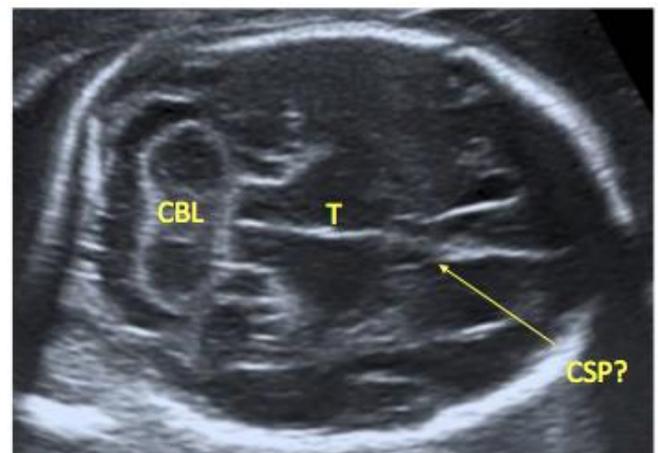


Figura 31. Corte transversal en una neurosonografía a nivel transcerebelar en el que la el cavum del septum pellucidum está ausente.

CSP = cavum del septum pellucidum
T= tálamo
CBL= cerebelo

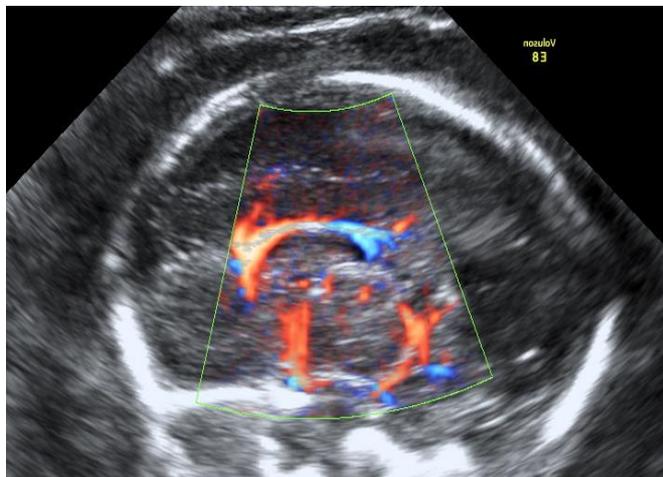


Figura 32. Corte longitudinal en una neurosonografía-doppler en la que se puede reconocer la presencia de la arteria pericallosa por encima del cuerpo calloso

RESOLUCIÓN

En ambos casos, tras la sospecha de una malformación del CC por neurosonografía, se realizó:

- **Serologías maternas TORCH** (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple y VIH) para descartar una infección materna durante el embarazo.
- Amniocentesis para estudio de **serologías** en el líquido amniótico, **cariotipo fetal** (estudio de alteraciones en los cromosomas) y **arrays** (mapeo genético).
- **Resonancia magnética fetal** para descartar otras anomalías cerebrales y extracerebrales asociadas

Tras los resultados de las pruebas, no se encontraron anomalías estructurales ni genéticas asociadas en ninguno de los dos casos. Ambos se diagnosticaron como hipoplasia del CC ya que a pesar de que la longitud del CC es menor, este está presente y se descartaría por tanto el diagnóstico de agenesia completa. La duda aquí estaría si es una agenesia parcial o hipoplasia, pero el diagnóstico diferencial entre ambas malformaciones a nivel práctico todavía es incierto, ya que el grosor del CC, que es la variable que definiría hipoplasia como tal, no se suele medir prenatalmente, pudiendo llegar a un diagnóstico más preciso mediante pruebas de imagen y observación clínica durante el seguimiento de los bebés tras su nacimiento y durante su desarrollo psicomotriz.

El seguimiento posterior ecográfico que se realizó cada 4 semanas fue normal en ambos bebés, naciendo mediante parto eutócicos, a las 39 (A) y 40 (B) semanas, de 3.100 (A) y 3.200 (B) gramos. Actualmente los recién nacidos llevan una evolución normal, aunque la clínica como hemos visto anteriormente, va apareciendo según continúa el desarrollo, por lo que se debe continuar con el seguimiento, estudiando y analizando el correcto desarrollo neurológico.

CALLOSOTOMÍA

La primera vez que fue llevada a cabo este tipo de cirugía fue liderada por el Dr. Van Wagenen and Herren (1940), introduciéndose dicha técnica a finales de 1960 como tratamiento para la epilepsia intratable.³¹

El CC tiene un gran papel en la propagación de las convulsiones unilaterales al hemisferio contralateral. Mapeos del CC por resonancia magnética confirman que la parte anterior del CC era la vía principal para la generalización de las epilepsias. Por lo tanto, la sección quirúrgica de las fibras del CC (callosotomía) es una opción terapéutica para las epilepsias multifocales o difusas resistentes a tratamiento farmacológico.

Los individuos con agenesia completa de CC parecen estar afectados de manera diferente que aquellos cuyo CC se secciona (callosotomía) en un intento de controlar las convulsiones. Más específicamente, los pacientes que se someten a callosotomías presentan a menudo un "**síndrome de desconexión**", que implica la falta de transferencia interhemisférica e integración de la información sensorial y motora recogida independientemente por cada uno de los hemisferios. Esto conduce a un marcado déficit en la coordinación motora bimanual. Sin embargo, las consecuencias en la vida cotidiana de este tipo de individuos eran sorprendentemente sutiles.

En general, se ha demostrado que los pacientes con agenesia completa del CC desempeñan mejor las tareas relacionadas con la integración interhemisférica en comparación con aquellos a los que se les practicó la callosotomía. La importancia debido a la edad se evidencia por el hallazgo de que los pacientes con callosotomía temprana y los niños con ausencia de cuerpo calloso muestran poca evidencia de un síndrome de desconexión en las pruebas de transferencia interhemisférica, mientras que los pacientes de callosotomía adulta y de adultos presentan marcados déficits de transferencia.

Es posible que los niños con ausencia congénita del CC puedan beneficiarse de la **plasticidad neural** temprana, lo que permite el desarrollo de vías neuronales alternativas. Un zona para la plasticidad neuronal ya está actualmente reconocida, incluso para los adultos, pero es mucho más limitado en estos últimos, en comparación con un cerebro en desarrollo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ryann M. Fame, Jessica L. MacDonald¹ and Jeffrey D. Macklis: *Development, specification, and diversity of callosal projection neurons. Trends in Neurosciences January 2011; 34: 41-50.*
2. *Embriología clínica. Moore – Persuad. Séptima edición.*
3. Quintero-Gallego E., Manaut E., Rodríguez E., Pérez-Santamaría J., M Gómez C. (2003). *Desarrollo diferencial del cuerpo calloso en relación con el hemisferio cerebral. Revista española de Neuropsicología 5, 1:49-64.*
4. A. James Barkovich, David Norman. *Anomalies of the Corpus Callosum: Correlation with Further Anomalies of the Brain (1888).*
5. Aboitiz, F., Montiel, J. (2003). *One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 36, 409-420.*
6. Aboitiz, F., Scheibel, A. B., Fisher, R. S., Zaidel, E. (1992b). *Fiber composition of the human corpus callosum. Brain Research, 598, 143-153.*
7. Eliana Quintero-Gallego, Enrique Manaut, Elena Rodríguez, Javier Pérez-Santamaría, Carlos M. Gómez. *Desarrollo diferencial del cuerpo calloso en relación con el hemisferio cerebral. Revista Española de Neuropsicología 5, 1:49-64 (2003).*
8. Aboitiz, F., Scheibel, A. B., Fisher, R. S., Zaidel, E. (1992b). *Fiber composition of the human corpus callosum. Brain Research, 598, 143-153.*
9. *National Organization for Disorders of the Corpus Callosum since 2014.*
10. Aralasmak, A., Ulmer, J. L., Kocak, M., Salvan, C. V., Hillis, A. E., Yousem, D. M. (2006). *Association, Commissural, and Projection Pathways and Their Functional Deficit Reported in Literature. Journal of Computer Assisted Tomography, 30, 695-715.*
11. Mooshagian, E. (2008). *Anatomy of the Corpus Callosum Reveals Its Function. Journal of Neuroscience, 28, 1535–1536.*
12. Gogou M., Baloyannis S. (2011) *Structure disorders of corpus callosum – Clinical features in children and adolescents. ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ 48, 143-145.*
13. Doherty, D., Tu, S., Schilmoeller, K., & Schilmoeller, G. *:Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. Child: Care, Health, and Development 2006; 3: 333–342.*
14. Burton, B (2008) *Agenesis of the corpus callosum. En Kuman, P. y Burton, B. (Mc Graw Hill Medical). Congenital Malformations.*
15. Barkovich J., Norman D. (1988). *Anomalies of the Corpus Callosum: Correlation with further anomalies of the brain. AJR; 151: 171-179.*
16. Tang PH, Bartha AI, Norton ME, Barkovich AJ, Sherr EH, Glenn OA: *Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30:257-263.*
17. L. Valls Masot, G. Blasco Solá, J. Puig Alcántara, S. Remollo Friedemann, S. Pedraza Gutiérrez. *Lesiones del cuerpo calloso: diagnóstico diferencial mediante técnicas convencionales y avanzadas de resonancia magnética. Sociedad Española de Radiología Médica. Congreso Nacional en Granada 2012.*

18. Sotiriadis A, Makrydimas G. El desarrollo neurológico después del diagnóstico prenatal de la agenesia aislada del cuerpo calloso: una revisión integradora. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 206 : 337 .e1- 5.
19. Lynn K. Paul (2010). Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2010 3:9059.
20. Unterberger I., Bauer R., Walser G., Bauer G. (2016) Corpus callosum and epilepsies. *European Journal of Epilepsy*. April 2016 Volume 37, pages 55-60.
21. P. Volpe, D. Paladini, M. Resta, A. Stanziano, M. Salvatore, M. Quarantelli, V. De Robertis. (2006). Characteristics, associations and outcome of partial agenesia of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound in Obstetrics and gynecology* Volume 27, issue 5, May 2006, pages 509-516.
22. S. Santo, F. D'Antonio, T. Homfray, P. Rich, G. Pilu, A. Bhide (2012). Conseling in fetal medicine: agenesia of the corpus callosum. *Ultrasound in Obstetrics and gynecology* Volume 5, Issue 5, November 2012, pages 513-521.
23. Labadi B., Beke AM. (2017). Mental state understanding in children with agenesia of the corpus callosum. *Obstetric and Gynecology Clinic* No. 1, Semmelweis University, Budapest, Hungary.
24. Badaruddin, D. H., Andrews, G. L., Bölte, S., Schilmoeller, K. J., Schilmoeller, G., Paul, L. K., et al. (2007). Social and behavioral problems of children with agenesia of the corpus callosum. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 38, 287–302. doi: 10.1007/s10578-007-0065-6
25. Timothy J. Edwards, Elliott H. Sherr, A. James Barkovich, Linda J. Richards (2014). Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain* (2014), a journal of Neurology 137 (6): 1579-1613.
26. D. Paladini, G. Pasore, A. Cavallaro, M. Massaro, C. Nappi (2013). Agenesia of the fetal corpus callosum: sonographic signs change with advancing gestational age. *Ultrasound in Obstetrics and gynecology* volume 42, issue 6, 2013 687-690.
27. T. Ghi, A. Carletti, E. Contro, E. Cera, P. Falco, G. Tagliavini, L. Michelacci (2010). Prenatal diagnosis and outcome of partial agenesia and hypoplasia of the corpus callosum. *Ultrasound in obstetrics and gynecology* volume 35, issue 1 pages 35-41.
28. Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI). CRASH Syndrome (X-linked hydrocephalus syndrome, MASA syndrome, Spastic paraplegia type 1, X-linked corpus callosum agenesia, L1 Syndrome) – Gen L1CAM.
29. M. Yamasaki, P. Thompson, V. Lemmon. CRASH Syndrome: Mutation in L1CAM correlate with severity of the disease. *Neuropediatrics*. 1997 Jun; 28(3): 175-178.
30. Fransen mi, Lemmon V, Van Camp GRAMO, Vits L, Coucke PAG, Willems PJ. Síndrome CRASH: espectro clínico de la hipoplasia del cuerpo calloso, retraso, pulgares en aducción, paraparesia espástica e hidrocefalia debido a mutaciones en un solo gen: L1, *Eur J Hum Genet*, 1995, Vol. 3(Pg. 273-84).
31. Wieshman, UC, Milinis, K., Paniker, J., Das, K., Jenkinson, MD, Brodbelt, A. et al. El papel del cuerpo calloso en la propagación de las convulsiones: mapeo lesión de la RM en los oligodendrogliomas. *Epilepsy Res* . 2015 ; 109 : 126-133.