



Marta Jones

*Sala de Neuropatología
Servicio de Patología
Hospital Sor María Ludovica.
La Plata. - Argentina.*

✉ Marcelinjones@aol.com

Importancia del estudio anátomo-patológico del cerebelo en el recién nacido

Resumen

Mientras el cerebro es blanco de lesiones con frecuencia severas, el cerebelo permanece aparentemente aislado y protegido en la fosa posterior. En estos últimos años, sin embargo, se ha reconocido su compromiso en diferentes patologías congénitas y adquiridas, y su participación en funciones tales como la vida social y la cognición.

Junto a cambios de fácil reconocimiento macroscópico e histológico, existen procesos que alteran sutilmente el desarrollo de este sector del sistema nervioso central y que son más complicados de detectar. Un estudio anátomo-patológico detallado puede ayudar a soslayar parte de esa problemática.

La metodología usada en nuestro laboratorio para el estudio post-mortem del cerebelo en el recién nacido incluye el peso, cálculos aproximados del volumen (medición de tres diámetros), el peso del tronco cerebral y algunas medidas histológicas. La medición de los distintos sectores muestra en los casos normales cifras constantes para cada edad, y una evolución armónica entre los mismos a través del desarrollo que hemos observado se modifica en los casos patológicos. Estos datos constituyen índices de crecimiento ligados a la topografía del cerebelo, y permiten establecer relaciones con los resultados obtenidos por medio de RMN. No solo son de utilidad en la valoración de las distintas lesiones, sino que sirven como aproximación para una descripción más completa del contenido de la fosa posterior.

El cerebelo no es un órgano resistente a las noxas que afectan al sistema nervioso central, y su estudio puede constituir una fina clave para definir la existencia y también el momento de aparición de una determinada lesión.

Palabras clave: cerebelo - corteza cerebelosa - célula de Purkinje - desarrollo del SNC - neonatología.

Abstract

Whereas the cerebrum constitutes the target for often severe lesions, the cerebellum, within the posterior cranial fossa, seemingly remains isolated and protected from many insults. In

recent years, however, the cerebellum's involvement in both congenital and acquired pathologies has been recognized as well as its participation in functions such as social behavior and cognition. Along with changes amenable to easy gross and histological recognition, there are processes that alter the development of this area of the central nervous system more subtly and that can be more complicated to detect. A detailed study combining both gross and microscopic parameters could be of help.

The methodology used in our laboratory for the post-mortem study of the cerebellum of neonates includes weight, calculations of the rough cerebellar volume (from the lengths of three diameters), the weight of the brain stem, and certain histological measurements.

The measurement of different cerebellar regions showed consistent values with age and demonstrated a harmonic progression among them throughout development. These parameters appear modified in pathologic cases. The data constitute growth indices linked to cerebellar topography that permit to establish relationships with the nuclear magnetic resonance parameters associated with cerebellar volume and growth. These indices are useful not only in the assessment of different lesions but also as a first approximation within a more complete description of the contents of the posterior cranial fossa.

The cerebellum is, in fact, not resistant to insults that affect the central nervous system, and the study of this organ constitutes an essential key in both establishing the existence and defining the timing of a given lesion.

Key words: cerebellum- cerebellar cortex- Purkinje cell- SNC development- neonatology.

Introducción

Recluido en la fosa posterior y con patología a menudo poco ostensible, el estudio del cerebelo suele estar subordinado al de los hemisferios cerebrales. En los recién nacidos a término es frecuente que muestre cierta protección frente a las diversas noxas, en especial hipoxia-isquemia, fenómeno que

no ocurre con el cerebro^(1,2). Sin embargo, merced a recientes hallazgos ha cambiado la óptica desde la cual se mira al cerebelo. Aunque su compromiso lesional en el recién nacido pretérmino no es un concepto nuevo⁽³⁻⁶⁾, se ha observado que el nacimiento precoz lo afecta no sólo por las múltiples complicaciones y tratamientos que ocurren durante la hospitalización, sino por la prematurez en sí misma⁽⁷⁻¹⁰⁾. Aparentemente, el nacimiento pretérmino abre en el cerebelo inmaduro "ventanas de vulnerabilidad" exponiéndolo a múltiples riesgos externos. Por otra parte, en la última década se han reconocido funciones cerebelosas relacionadas con el intelecto y la cognición las cuales parecían destinadas al exclusivo ámbito del cerebro^(11,12).

El estudio post-mortem del cerebelo en recién nacidos debe registrar el peso del órgano, su correlación con el peso cerebral y corporal, cálculos aproximados del volumen, diámetros^(13,14), el peso del tronco cerebral y diversas medidas histológicas. Ello puede ser de utilidad no sólo en la valoración de las distintas patologías, sino como aproximación para una descripción más completa del contenido de la fosa posterior.

Cuantificación: antesala de la patología celular

La antropometría es tan antigua como la medicina misma. El afán de tomar medidas, pesar, volcar los resultados en tablas, constatar cambios, comparar, no es más que una intención de medir el crecimiento y desarrollo a través de una sistemática que, aplicada externa o internamente resulta rápidamente asequible y reproducible. Las medidas marcan desarrollo, cuantifican largos, superficies, y a veces volumen. Al indicar crecimiento y desarrollo, también se definen por contraposición los procesos de atrofia e hipoplasia.

Hay medidas estándar que son indiscutibles y están normatizadas de país en país. Buenos ejemplos son la altura, el peso y la superficie corporales. También el peso de los órganos, entre ellos el cerebro y el cerebelo. En torno a esto, cualquier intento de expresar una conclusión confiable debe referirse a medidas aceptadas y validadas previamente.

te. Para ello se acumulan y agrupan los casos en cuestión, se estudian y registran, y sus medidas se expresan en unidades convencionales. Del ordenamiento de los datos obtenidos, y a fin de convalidar los mismos, ellos se someten a tratamiento estadístico, y la consecuencia es la creación de una tabla de valores. Aparecen así las Tablas de Valores Normales o de Referencia.

La propuesta de por qué se recurre a esta metodología está claramente expresada por Kissane ^(14a) cuando dice: "Although occasionally used as synonyms, the terms growth and development are more commonly used together to express related and concomitant but distinct processes. Growth signifies mere increase in mass of the body or a portion of it, where-as development implies the acquisition of structural or functional elaboration tending toward that of the mature organism. Both processes are particularly pertinent to the pathology of infancy and childhood, for the study of morphologic alterations wrought by disease in the young human being must take cognizance of normal increases in organ size and in structural and functional complexity. Moreover, retardation of growth and of development is an important component, in some instances the major morphologically discernible alteration of disease in infancy and childhood".

El retardo en el crecimiento y desarrollo es, en ocasiones, el primero y muchas veces único alerta de enfermedad

La medición de pesos y diámetros, así como de medidas histológicas, constituye un criterio diagnóstico de importancia para la evaluación de las condiciones patológicas, las cuales son imposibles de definir si no se cuenta con valores normales de referencia.

En nuestro país hay diversos registros de peso y altura corporal en recién nacidos y niños hasta 12 años ^(15,16). En otros países se han registrado además valores de peso cerebral y cerebeloso ⁽¹⁷⁻²¹⁾. No hemos hallado referencias de la medición de los tres diámetros cerebelosos, ni la medición de la foliación o altura de folias como parámetros de

desarrollo en el cerebelo neonatal ⁽²²⁾. Nuestros resultados (no publicados aún) de peso cerebral y cerebeloso se aproximan a los existentes en tablas extranjeras ^(17,21,23-26).

En condiciones normales, el peso del cerebelo correlaciona en forma directa con el peso corporal y el cerebral, guardando a su vez una estrecha relación con la edad gestacional y la edad postnatal. El valor creciente de la relación entre el peso cerebeloso y el peso cerebral a través del desarrollo muestra un sostenido incremento a partir de las 30-32 semanas de edad gestacional. Ello indica que el cerebelo aumenta su ritmo de crecimiento a partir de esa etapa en mayor proporción que el cerebro, estableciéndose una meseta luego de los 2 años de vida post-natal ^(23,25). Ambos pesos, cerebral y cerebeloso, varían con los cambios del peso corporal durante el desarrollo del sistema nervioso central, tanto pre como postnatal; la detención de la ganancia ponderal y más aún los descensos importantes de peso corporal repercuten primeramente en el peso cerebral y finalmente también en el peso del cerebelo (observación personal no publicada). El sistema nervioso central no responde, aparentemente, a fluctuaciones más tardías del peso corporal ^(27,28).

En nuestro laboratorio, así como en muchos otros, el cerebelo no es separado del tronco cerebral durante la disección, respetándose de este modo la unidad anatómica de las estructuras rombencefálicas. Las afecciones de una parte del rombencefalo suelen repercutir en el volumen y el peso del resto de la estructura. En estados límites tales como la agenesia de un hemisferio cerebeloso, o la rarísima ausencia de la totalidad del órgano, la disquisición sobre el peso del mismo se torna en una cuestión meramente académica. La inclusión del tronco cerebral en la cifra final del peso cerebeloso tiene una representación significativa variable con la edad, lo cual debe ser tenido en cuenta en el momento de realizar el cálculo del peso cerebeloso neto, y al elaborar las conclusiones emanadas del mismo, especialmente si se va a comparar con las medidas de los diámetros cerebelosos. El cerebelo crece, al menos durante cierto período, no sólo más rápido que el cerebro, sino también más

rápido que el tronco cerebral ⁽²⁵⁾.

Los diámetros cerebelosos muestran una relación de proporción que es cambiante con la edad. En el cerebelo inmaduro (21 a 32 semanas de edad gestacional aproximadamente) el diámetro cráneo-caudal suele ser de dimensiones algo menores que el antero-posterior, y ambos menores que el diámetro transversal. Con el crecimiento, el cerebelo se expande en sentido transversal, con lo cual este diámetro resulta bastante más grande que los restantes. El diámetro antero-posterior permanece mayor que el cráneo-caudal. Según nuestras mediciones, estas relaciones se mantienen invariablemente en los casos normales.

En pacientes con peso corporal, cerebral y cerebeloso normales para edad y libres de alteraciones del desarrollo, existe una relación constante entre diámetros y peso cerebeloso que es acorde a la edad y al peso corporal. La relación de tendencia creciente entre ambos valores (peso/diámetros) podría interpretarse como una ganancia en densidad del parénquima cerebeloso a través del desarrollo del mismo, propiedad que se altera en uno u otro sentido en estados patológicos (datos no publicados). El grado de foliación y la medida (altura) de las folias del cerebelo guarda una relación constante para cada edad, que a su vez está en relación con la variación de los diámetros cerebelosos. Como consecuencia de la maduración y desarrollo del parénquima cerebeloso, la altura de las folias está en relación directa con el grado de foliación, y ambas con las medidas histológicas.

La relación de espesor que la capa de granos externa y la molecular guardan entre sí varía con la edad e implica una dinámica de crecimiento que es interesante como parámetro de maduración; tan importante como la medida de cada una de ellas por separado es la proporción que ambas presentan. Antes de la semana 28 la capa de granos externa es más alta que la molecular; hacia la semana 33 ambas son iguales, y hacia el término la capa molecular se agranda como producto de la arborización de las células de Purkinje, mientras que la capa granular externa se reduce hasta desaparecer en los primeros dos años de vida post-natal ⁽²⁹⁻³⁵⁾. También suele considerarse la suma de ambas como un

valor significativo de desarrollo ⁽³⁶⁾. Finalmente, las medidas histológicas correlacionan en su totalidad en forma de proporción directa con los parámetros macroscópicos, mostrando un crecimiento concordante con la edad alcanzada.

Conclusión

Creemos que los parámetros macroscópicos e histológicos clásicos y los usados en nuestro laboratorio constituyen índices de crecimiento ligados a la topografía del cerebelo. La medición de los distintos sectores muestra cifras constantes para cada edad, y una evolución armónica entre los mismos a través del desarrollo que se modifica en los casos patológicos. Por lo tanto pueden ser útiles para establecer relaciones con los resultados de volumen y crecimiento cerebeloso obtenidos por medio de RMN ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

El cerebelo no es un órgano resistente a los insultos que afectan al sistema nervioso central, y su estudio puede constituir una fina clave para definir no sólo la existencia sino también el momento de una determinada lesión ^(40, 41).

Bibliografía

1. Rorke LB. Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol* 1992; 2: 211-221.
2. Greisen G. Effect of cerebral bloodflow and cerebrovascular autoregulation on the distribution, type and extent of cerebral injury. *Brain Pathol* 1992; 2:223-228.
3. Rorke LB. Pathology of perinatal brain injury. New York: Raven Press; 1982. pp. 93-105.
4. Yu MC, Yu WH. Effect of hypoxia on cerebellar development: morphologic and radioautographic studies. *Exp Neurol* 1980; 70:652-64.
5. Takashima S. Olivocerebellar lesions in infants born prematurely. *Brain Dev* 1982; 4:361-6.
6. Mercuri E, He J, Curati WL, Dubowitz LM, Cowan FM, Bydder GM. Cerebellar infarction and atrophy in infants and children with a history of premature birth. *Pediatr Radiol* 1997; 27:139-43.
7. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, et al. Late gesta-

- tion cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 2005; 115:688-95.
8. Messerschmidt A, Brugger PC, Boltshauser E, et al. Disruption of cerebellar development: potential complication of extreme prematurity. *AJNR* 2005; 26:1659-67.
 9. Le Strange E, Saeed N, Cowan FM, Edwards AD, Rutherford MA. MR imaging quantification of cerebellar growth following hypoxic-ischemic injury to the neonatal brain. *AJNR* 2004; 25:463-8.
 10. Srinivasan L, Allsop J, Counsell SJ, Boardman JP, Edwards AD, Rutherford M. Smaller Cerebellar Volumes in Very Preterm Infants at Term-Equivalent Age are Associated with the Presence of Supratentorial Lesions. *AJNR* 2006; 27:573-9.
 11. Delgado-García JM. Structure and function of the cerebellum. *Rev Neurol* 2001; 33: 635-42.
 12. Kern JK. Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain Dev* 2003; 25:377-82.
 13. Siebert JR, Kapur RP. Rulers rule: present and future applications of cerebellar morphometry. *Ped Develop Pathol* 2002; 5:422-4.
 14. Pinar H, Burke SH, Huang CW, Singer DB, Sung CJ. Reference values for transverse cerebellar diameter throughout gestation. *Ped Dev Pathol* 2002; 5:489-94.
 - 14^a. Kissane JM. Pathology of infancy and childhood. The C.V. Mosby Company, St.Louis, MI, 1975, p 4.
 15. Lejarraga H, Fustiñana C. Estandares de peso, longitud corporal y perímetro cefálico desde las 26 hasta las 92 semanas de edad post-menstrual. *Arch Arg Pediat* 1986; 84:210-4.
 16. Cusminsky M, Lejarraga H, Rodríguez A. Tablas normales de peso, estatura y perímetro cefálico desde el nacimiento hasta los doce años de edad. *Arch Arg Pediatr* 1976; 79: 281-95.
 17. Valdés-Dapena M, Kalousek DK, Huff DS. Perinatal, fetal and embryonic autopsy. Chapter 14. In: *Potter's Pathology of Fetus and Infant*. Gilbert-Barnes E., ed., 1st ed., Mosby-Yearbook, St. Louis, MI, p. 483, 1997.
 18. Kissane JM. Pathology of infancy and childhood. The C.V. Mosby Company, St.Louis, MI, 1975.
 19. Singer DB, Sung CJ, Wigglesworth JS. Fetal growth and maturation with standards for body and organ development. Chapter 2. In: *Textbook of fetal and perinatal pathology*. Wigglesworth JS., Singer DB., ed., Blackwell Scientific Publications, Boston, MA, p. 11, 1991.
 20. Potter EL, Craig JM. Pathology of the fetus and the infant. Year Book Medical Publishers, Chicago, IL, 1975.
 21. Shepard TH, Ming MS, Fellingham GW et al. Organ weight standards for human fetuses. *Ped Pathol* 1988; 8:513-24.
 22. Truex R. Neuroanatomía Humana. El Ateneo, Bs. As., 1963, p. 45.
 23. Larroche JC, Encha Razavi F, de Vries L. Central Nervous System. In : *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. Enid Gilbert-Barnes, Ed. Vol. 2. Mosby: St. Louis. 1997. p. 1041.
 24. Roessman U. Weight ratio between the infratentorial and supratentorial portions of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1974; 33:164-70.
 25. Guihard-Costa AM, Larroche JC. Differential growth between the fetal brain and its infratentorial part. *Early Hum Dev* 1990; 23:27-40.
 26. Shankle WR, Landing BH, Gregg J. Normal organ weights of infants and children: Graphs of values by age, with confidence intervals. *Ped Pathol* 1983; 1:399-408.
 27. Ho K. Analysis of brain weight. I. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104:635-9.
 28. Ho K. Analysis of brain weight. II. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104:640-5.
 29. Jacobson M. *Developmental Neurobiology*, 2ed. New York/London: Plenum Press; 1978, p. 79.
 30. Lemire RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord EC. Normal and Abnormal Development of the Human Nervous System. Maryland/New York/San Francisco/London: Harper& Row Pub.; 1975, p.152.
 31. Larroche JC. Development of the nervous system in early life. Part II: The development of the central nervous system during intrauterine life. In: *Human Development*. F Falkner Ed. Philadelphia, Saunders, 1966.
 32. Larroche JC. Quelques aspects anatomiques du développement cérébral. *Biol Neonat* 1962; 4:126-53.
 33. Larroche JC. Maturation cérébrale et hypodéveloppement pondéral du nouveau-né. *J Neurol Sci* 1967; 5:39-59.
 34. Raaf J, Kernohan JW. A study of the external granular layer in the cerebellum. *Am J Anat* 1944; 75:151-72.
 35. Sidman RL, Rakic P. Development of the Human Central Nervous System. En: Haymaker W, Adams RD. (eds.). *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Pub.; 1982. T1, p. 97.
 36. Abraham H, Tornoczky T, Kosztolanyi G, Seress L. Cell formation in the cortical layers of the developing human cerebellum. *Int J Dev Neurosci* 2001; 19:53-62.
 37. Schmähmann JD, Doyon J, McDonald D, et al. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage* 1999; 10:233-60.
 38. Triulzi F, Parazzini C, Righini A. MRI of fetal and neonatal cerebellar development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10:411-20.
 39. Rivkin MJ. Opening the window into brain development in children more widely with magnetic resonant imaging. *Pediatrics* 2003; 111:1432-3.
 40. Jones M. Respuesta a la lesión disruptiva en el sistema nervioso central en desarrollo. Parte I: Dimensión temporoespacial y vulnerabilidad neural. *Ludovica Pediátrica* 2005; 7:133-41.
 41. Jones M. Respuesta a la lesión disruptiva en el sistema nervioso central en desarrollo. Parte II: El tiempo como clave diagnóstica. *Ludovica Pediátrica* 2006; 8:16-31. ♦