

# ABORDAJE Y CORRELATO IMAGENOLÓGICO DE LAS TUBULINOPATÍAS EN EL DESARROLLO NEURAL

Rodríguez, Matías | Lombán, Elira | Schulz, Sergio Alejandro | Schroeder, Alejandro  
Fundación Médica de Río Negro y Neuquén - Leben Salud



**Leben Salud**  
Excelencia para la vida

*sin conflictos de interés*

Autor responsable: [mrodriguez@lebensalud.com](mailto:mrodriguez@lebensalud.com)



26 al 28 de septiembre | CEC

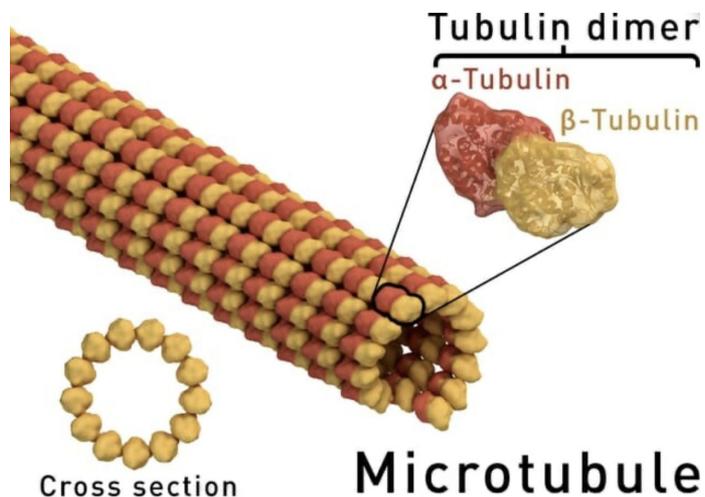


## Introducción al desarrollo cerebral y microtúbulos

El papel de los microtúbulos en el desarrollo cerebral

Los **microtúbulos** participan en todas las etapas del desarrollo cerebral, coordinando de forma precisa las diversas funciones celulares, como la *proliferación*, *diferenciación*, *migración*, y la formación de *sinapsis*.

En las neuronas maduras, brindan *soporte* y facilitan el *transporte intracelular*.



## Introducción al desarrollo cerebral y microtúbulos

El papel de los microtúbulos en el desarrollo cerebral

Si bien los microtúbulos pueden verse involucrados en diversas malformaciones del desarrollo cortical, como en la proliferación y organización, ejercen un rol esencial en la **migración neuronal**:

Entre otras, las alteraciones en la *migración neuronal* pueden resultar en una migración reducida (**lisencefalia**), o una detención temprana de la migración que causa la mala posición de las neuronas en la región periventricular o en la sustancia blanca (**heterotopía periventricular o en banda**).

*Proteínas asociadas a microtúbulos* (MAPs), como *DCX* y *LIS1*, y señales de la matriz extracelular, como la *reelina*, coordinan la temporización y dirección de la migración neuronal.

# Mutaciones en genes de tubulina y sus consecuencias en la neurorradiología

## Subtipos de malformaciones corticales

1. Lisencefalia (agiria-paquigiria-banda).
2. Microlisencefalia.
3. Paquigiria central y displasia cortical tipo PMG.
4. Displasia cortical tipo PMG generalizada.
5. Patrón giral simplificado con displasia cortical tipo PMG focal.

## Mutaciones específicas y patrones asociados

### Subtipos de las malformaciones corticales asociadas a genes de tubulina y MAPs

1. **Lisencefalia** (*espectro agiria-paquigiria-banda*): Presenta una corteza gruesa sin giros (agírica) o con una mezcla de agiria y paquigiria, y puede incluir hipoplasia o displasia cerebelosa.

- *TUBB4A*: causan hipomielinización y atrofia cerebelosa.
- *ACTG1* y *ACTB*: causan lisencefalia dominante anterior.
- *LIS1* (MAPs): exhibe un gradiente de severidad de posterior a anterior.
- *DCX* (MAPs): presenta un gradiente de anterior a posterior.

2. **Microlisencefalia**: Caracterizada por microcefalia severa y una corteza agírica gruesa.

## Mutaciones específicas y patrones asociados

### Subtipos de las malformaciones corticales asociadas a genes de tubulina y MAPs

3. **Paquigiria central y displasia cortical tipo PMG:** *DYNC1H1*, *KIF2A* y *KIF5C*. Afecta regiones fronto-parietales y perisilvianas, respetando la corteza occipital, con ventrículos laterales dilatados y dismórficos.

4. **Displasia cortical tipo PMG generalizada:** Involucra casi toda la corteza cerebral sin un gradiente específico.

5. **Patrón giral simplificado con displasia cortical tipo PMG focal:** Muestra PMG multifocal parcheado, con posibles heterotopias nodulares periventriculares y anomalías del tronco encefálico y cerebelo.

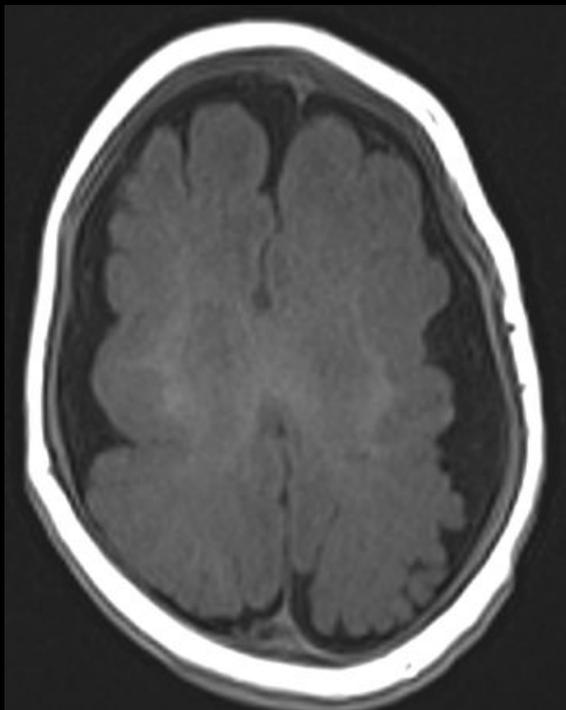
- *KATNB1*: presentan heterotopías periventriculares subcorticales, predominantemente posteriores.
- *EML1*: está asociado con heterotopia en banda subcortical junto con PMG y esquizencefalia de labio cerrado.

## Mutaciones específicas y patrones asociados

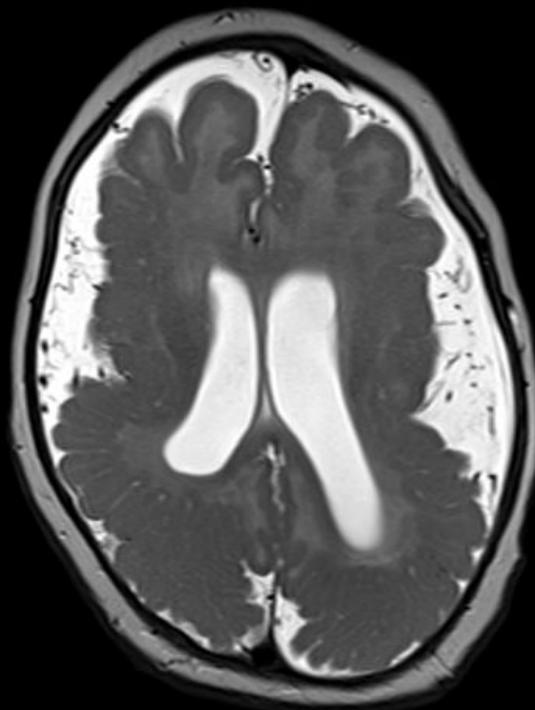
### Otros efectos en el SNC de las mutaciones asociadas a genes de tubulina y MAPs

Las **anomalías de los nervios craneales** son comunes en las tubulinopatías, con hipoplasia o ausencia del nervio olfatorio y oculomotor, predominantemente asociadas con mutaciones en *TUBB2B* y *TUBB3*.

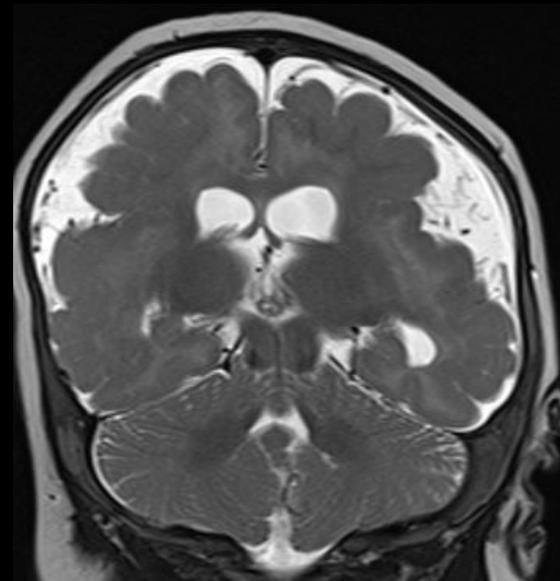
La fibrosis congénita de los músculo extraoculares (CFEOM), caracterizado por hipoplasia del nervio oculomotor y atrofia muscular extraocular, está relacionado con mutaciones en *TUBB2B* y *TUBB3*.



T1

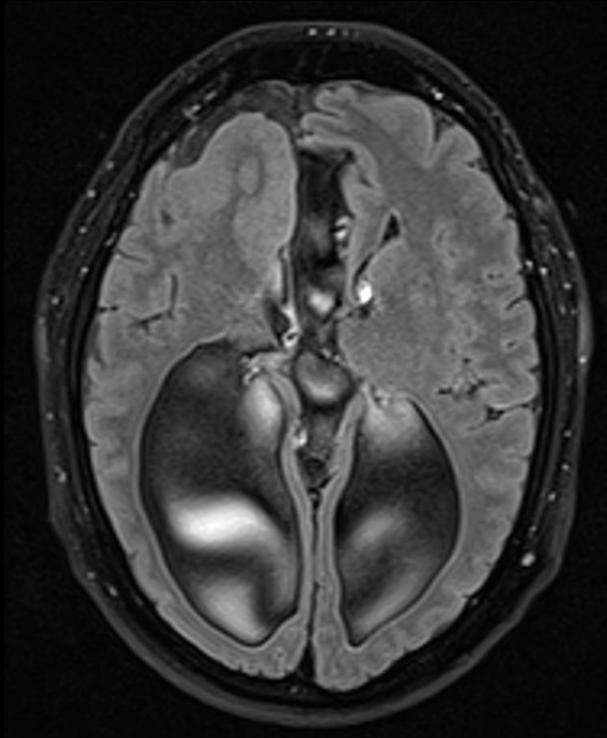


T2

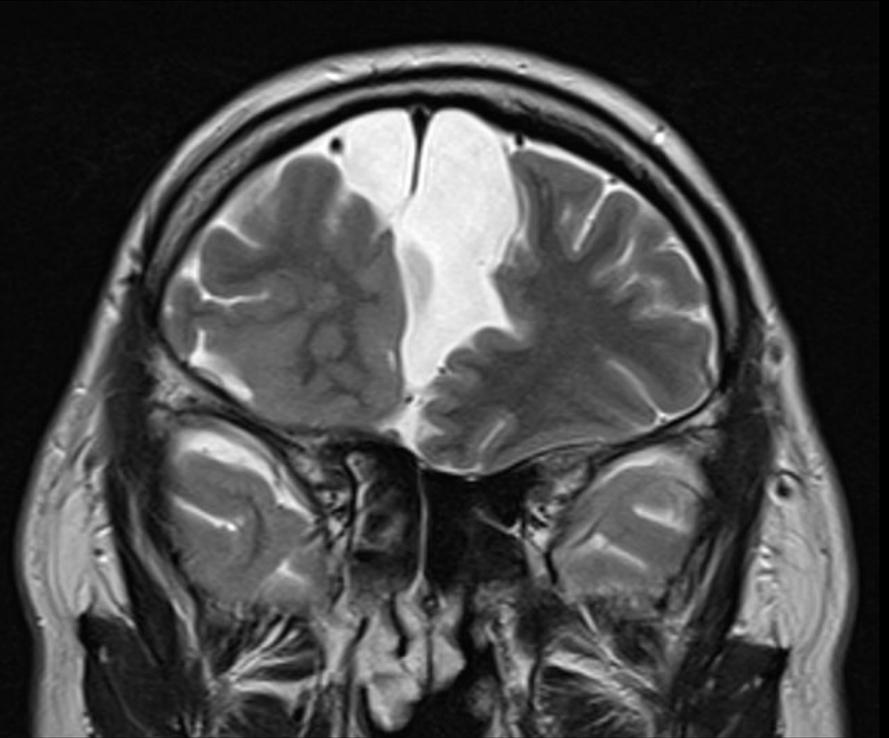


paciente masculino de 5 años con craneosinostosis

**LIENCEFALIA EN EMPEDRADO**



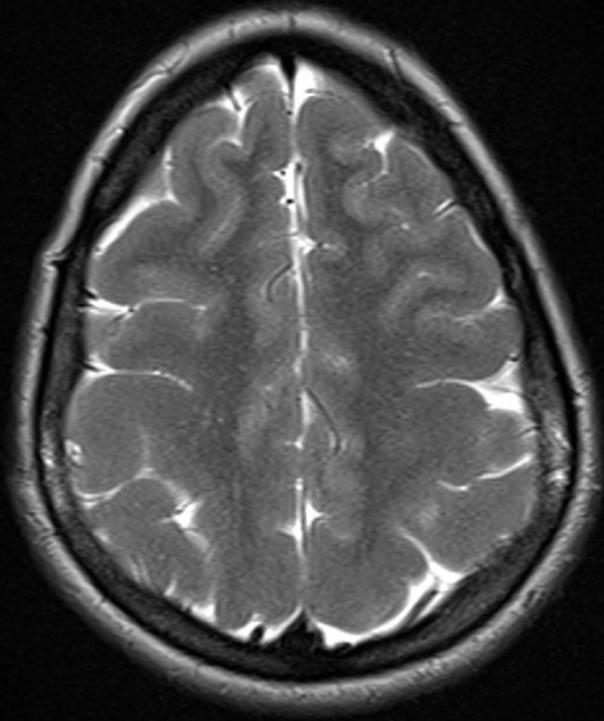
*FLAIR*



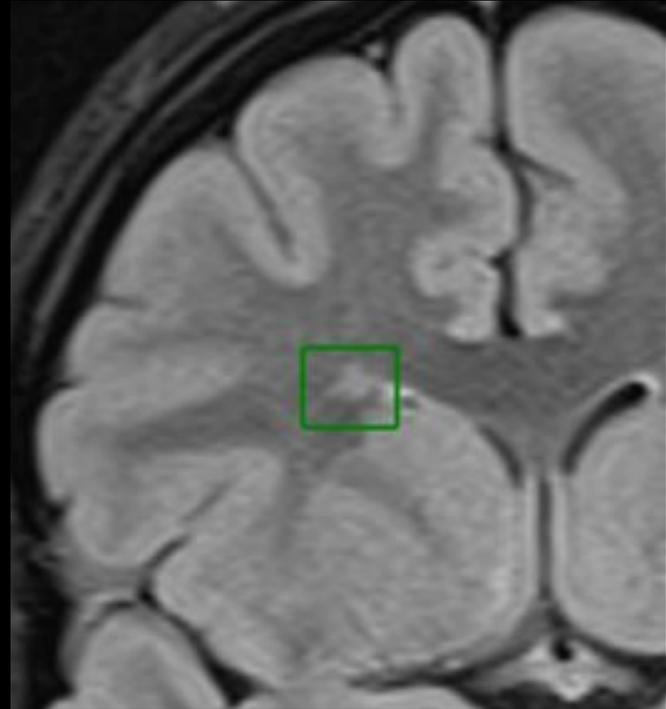
*T2*

paciente masculino de 17 años con epilepsia

**PAQUIGIRIA FRONTAL BILATERAL + POLIMICROGIRIA + QUISTE INTERHEMISFÉRICO**



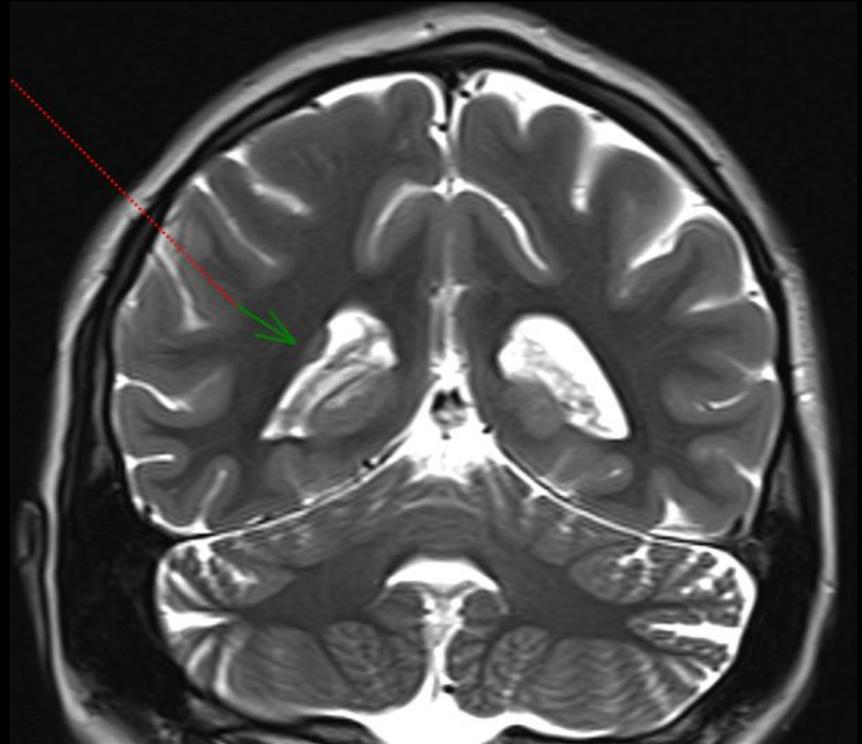
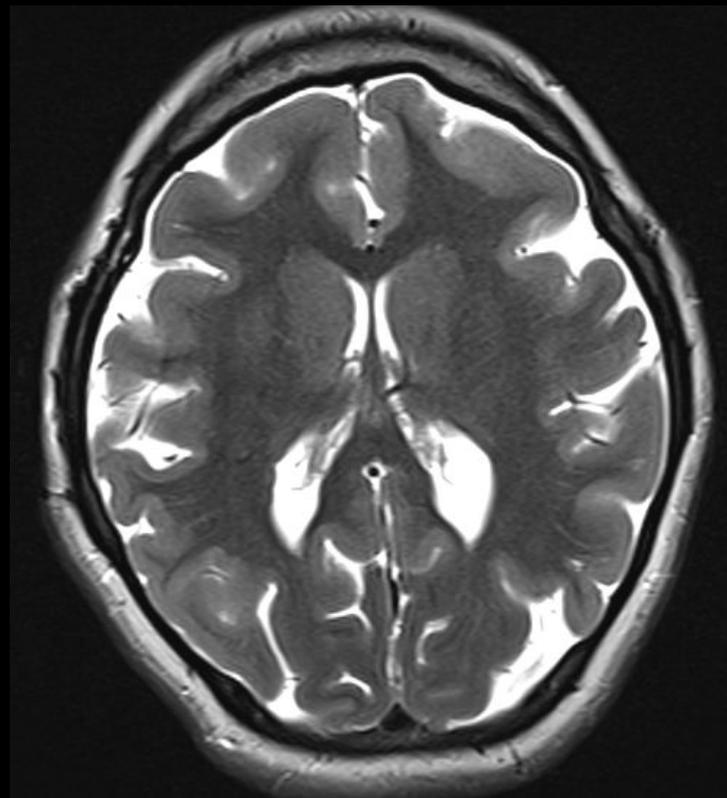
T2



FLAIR

paciente femenina de 19 años con epilepsia

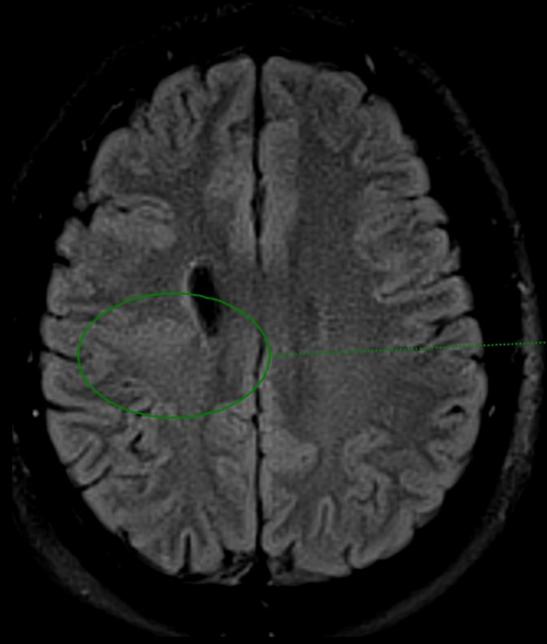
PAQUIGIRIA FRONTOPARIETAL BILATERAL + SG HETEROTÓPICA SUBEPENDIMARIA



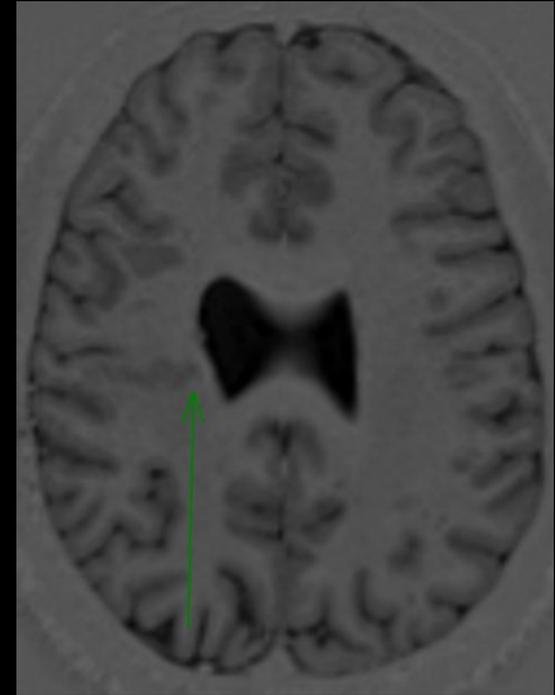
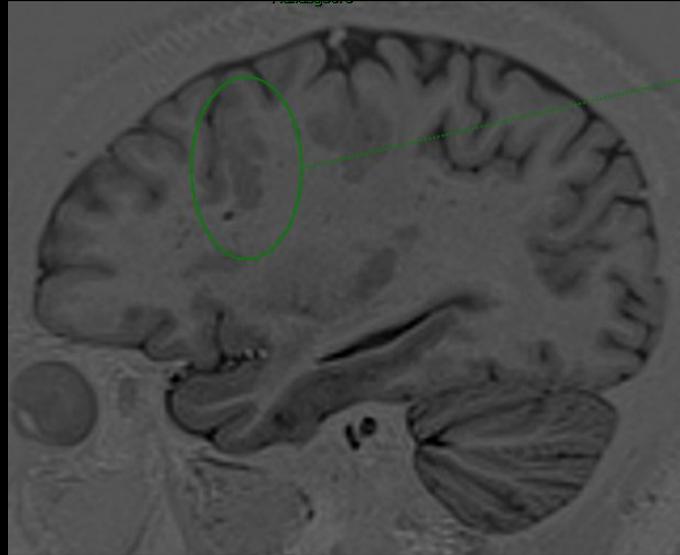
T2

paciente masculino de 10 años con craneosinostosis y trastornos conductuales

PAQUIGIRIA BIHEMISFÉRICA + SG HETEROTÓPICA SUBEPENDIMARIA



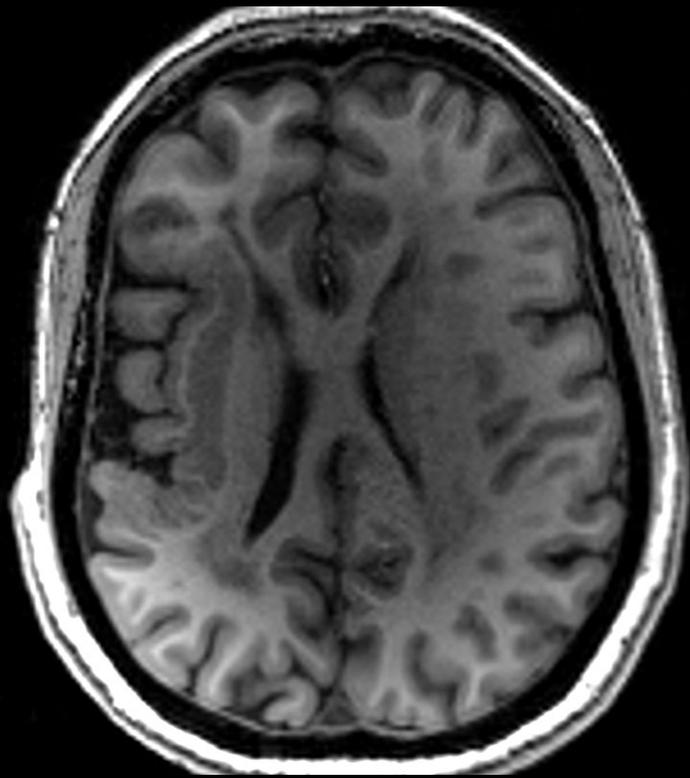
FLAIR



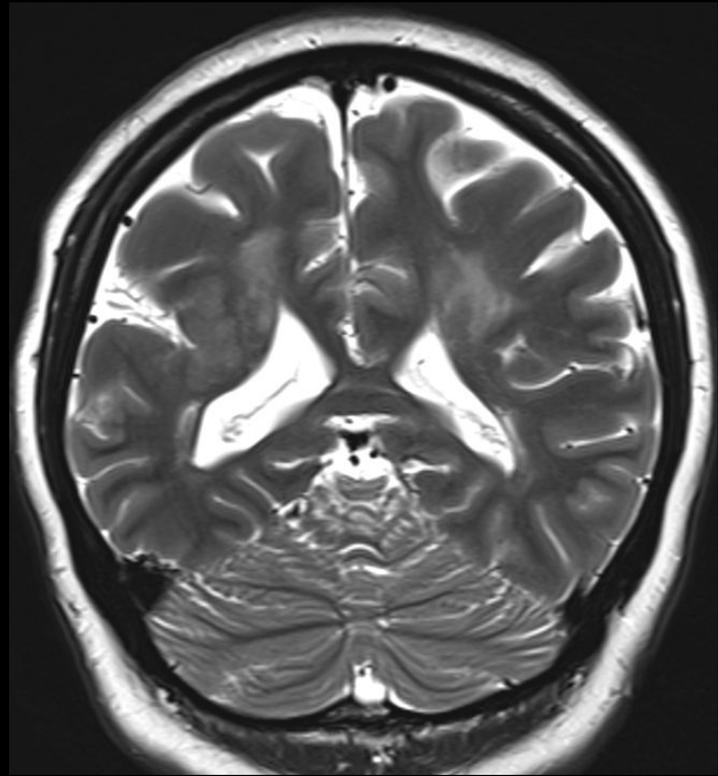
IR

paciente masculino de 19 años con convulsiones

SG HETEROTÓPICA FRONTAL DERECHA + POLIMICROGIRIA + ESQUIZENCEFALIA LABIO CERRADO



T1



T2

paciente femenina de 50 años con epilepsia

SG HETEROTÓPICA EN BANDA SUBINSULAR Y FRONTAL A DERECHA + POLIMICROGIRIA FRONTOPARIETAL Y PERI-INSULAR

## CONCLUSIONES

### S

Conocer los principales hallazgos en las imágenes de las tubulinopatías es fundamental.

- La rareza de estas condiciones y la falta de características clínicas patognomónicas hacen que las imágenes sean, en algunos casos, el único indicio de una tubulinopatía subyacente.
- Los hallazgos en las imágenes estructurales del cerebro ayudan a diferenciar entre las malformaciones relacionadas con mutaciones de tubulina, y a diferenciar las malformaciones de tubulina de aquellas asociadas a proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs).
- Una investigación genética basada en el fenotipo neurorradiológico observado es indispensable para una evaluación integral de estos pacientes y futuro asesoramiento médico adecuado.

## **BIBLIOGRAFÍA**

**Tubulinopathies.** F. Goncalves, T. de Andrade, A. Taranath. *NIH, 2018*

**Characterizing white matter tract organization in polymicrogyria and lissencephaly.** F. Arrigoni, D. Peruzzo, S. Maldelstam. *AJNR 2020.*

**Automatic quantification of normal brain gyrification patterns and changes in fetuses with polymicrogyria and lissencephaly based on MRI.** Bossemat Yehuda, Aviad Rabinowich, D. Link-Sourani. *AJNR, 2023.*

**Tubulinopathies overview.** Bahi-Buisson N, Cavallin M.. *GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 2016.*

**Cell mechanics and the cytoskeleton.** Fletcher - Mullins. *Nature. 2010.*