

AGENESIA DEL CUERPO CALLOSO: A PROPÓSITO DE UN CASO

David Pérez Parra

MIR 1 Anatomía Patológica

Estela Aguilar Navarro

FEA Anatomía Patológica

**COMPLEJO HOSPITALARIO
SANTA LUCÍA-ROSELL**

Cartagena



Hospital General Universitario
Santa Lucía



HOSPITAL UNIVERSITARIO
Santa María del Rosell



**LV Reunión Territorial
de la Región de Murcia
10 de diciembre de 2021**



ÍNDICE

- **Presentación caso:** datos clínicos y radiológicos.
- **Patología ACC:** epidemiología, hallazgos asociados, patogenia.
- **Técnicas de fijación y tallado cerebro fetal.**
- **Estudio macroscópico y micro de nuestro caso** comparando con normal.
- **Informe autopsia final.**

CASO CLÍNICO

Prosectores: Estela Aguilar y Claudia Capozzi
Solicitud de Autopsia: Servicio de Ginecología.
Fecha: 15/02/2021

RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA

- Mujer de 32 años, **Gestante de 20 semanas + 4 días**, de 35 años ingresada por un cuadro desconexión con el medio, **inestabilidad de la marcha, consciente sin conexión con el medio.**
- **HIPEREMESIS GRAVÍDICA** durante todo el embarazo.
- **Precisa ingreso en UCI** para soporte respiratorio.
- **DIAGNÓSTICO BERIBERI (déficit de tiamina, vitamina B1) con miocardiopatía, encefalopatía de Wernicke** y polineuropatía aguda secundario a hiperemesis gravídica.
- **Malformaciones fetales severas y hemorragias parenquimatosas.** Valoración ecográfica realizada por Ginecología.
- **INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO** por no viabilidad del feto y por la mala evolución de la madre.

FPP: 19/06/2021, **FUR:** 12/09/2020

Semanas de gestación: 21 semanas + 4 días.

ECOGRAFÍA 09/02/2021

SNC:

- **AUSENCIA DE CUERPO CALLOSO**, con morfología en astas de toro de astas frontales y disposición en paralelo de astas occipitales sin evidencia de cavum del septum pellucidum.
- **AUSENCIA DE ARTERIA PERICALLOSA.**
- **FORMACIONES QUÍSTICAS** en corona radiada izquierda, compatible con **LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR SECUNDARIA** a evento hipóxico-isquémico previo.
- Signos de **HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.** (Ventrículos laterales en forma de lágrima con dilatación de asta anterior izquierda y efecto masa sobre parénquima derecho).

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

PATOLOGÍA MATERNA:

BERIBERI COMPLETO: HÚMEDO Y SECO CON ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

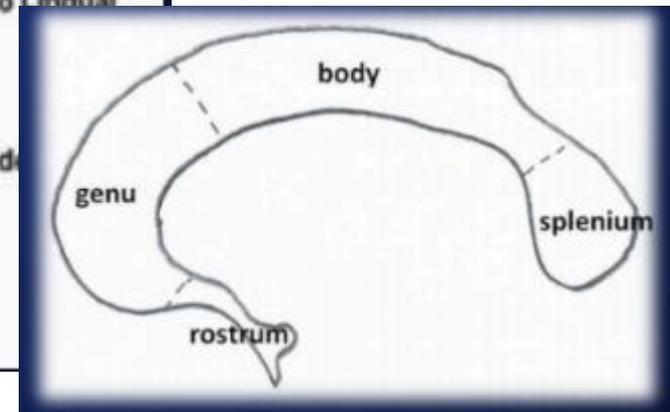
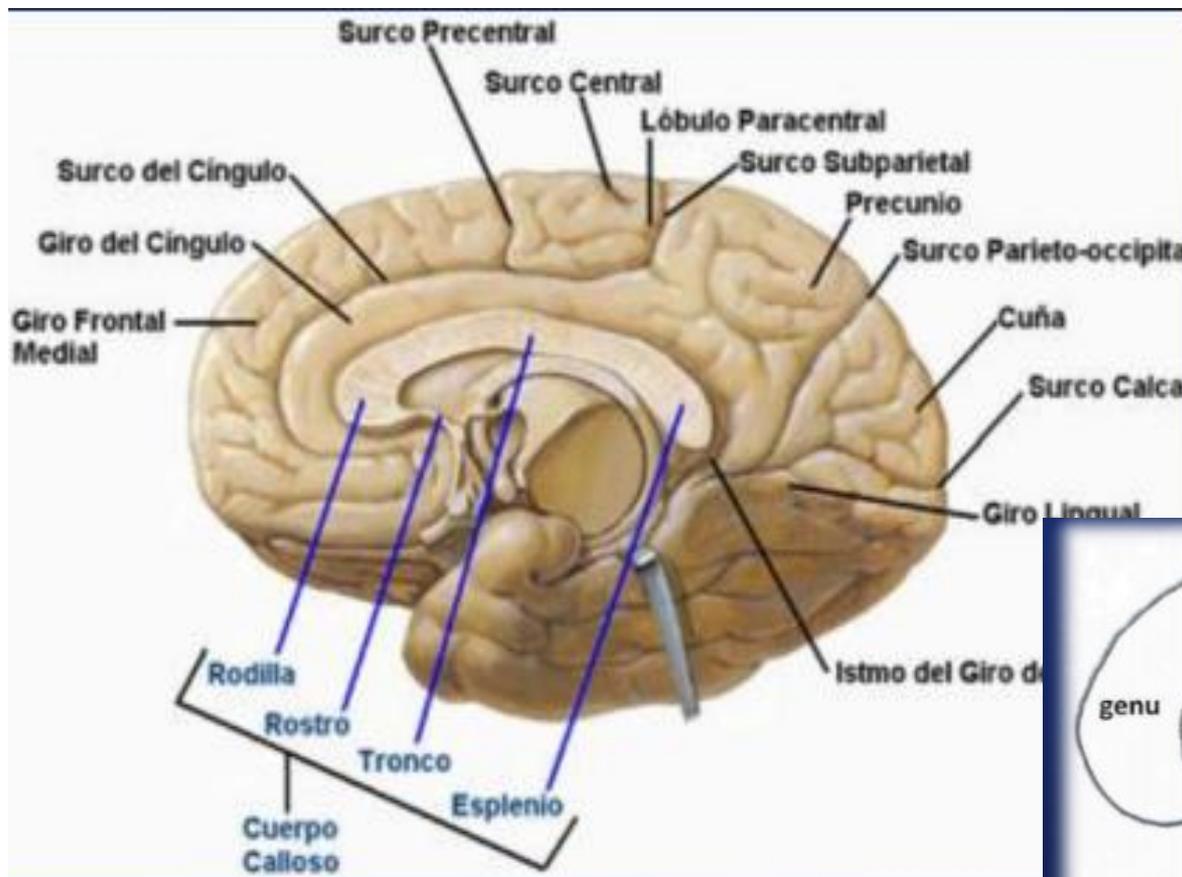
RECIÉN NACIDO:

- ÓBITO FETAL DE 21 SEMANAS + 3 DÍAS
- **AGENESIA COMPLETA DEL CUERPO CALLOSO**
- LESIÓN CEREBRAL HIPÓXICO-ISQUÉMICA

SE SOLICITA ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO FETAL

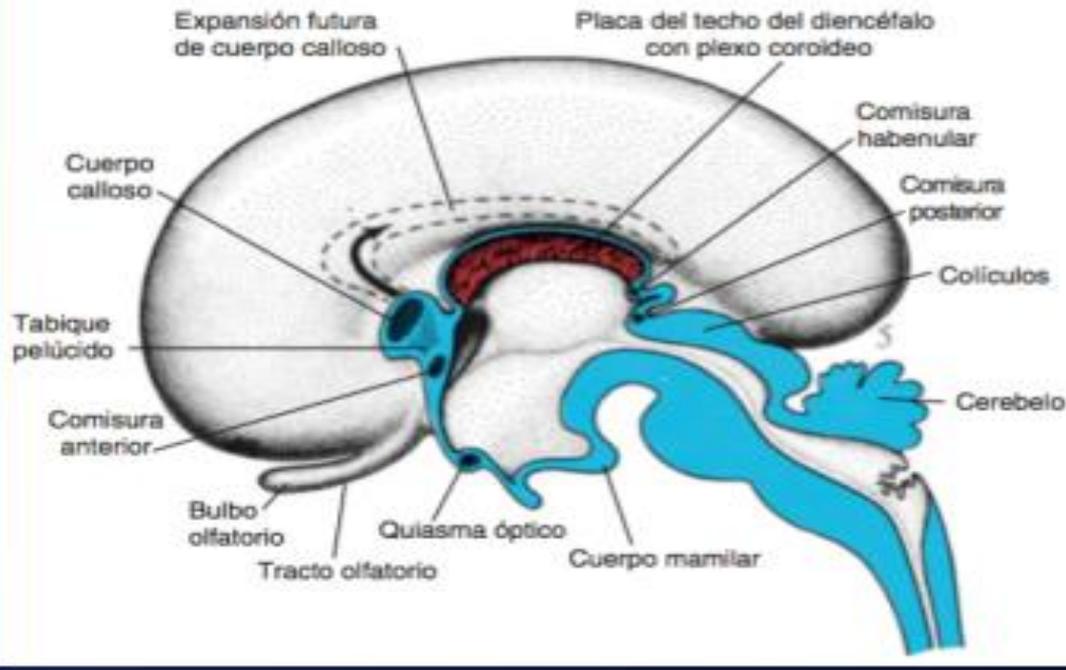
ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE CUERPO CALLOSO

- **Tracto de materia blanca más grande** en el cerebro.
- Alrededor de 200 millones de axones que conectan ambos hemisferios cerebrales.



DESARROLLO

- Aparece en la **7ª y 10ª semana** del desarrollo embrionario.
- Completo aprox. 20 semanas de gestación.



AGENESIA CUERPO CALLOSO

- **Defecto primario total o parcial** de las fibras comisurales que cruzan la línea media y conectan ambos hemisferios.
- **2- 3% defectos de nacimiento** en la población neuro-pediátrica. **0.3-0.7%** de la población general.
- Visualización del cuerpo calloso posible a partir de las 16 semanas.

ETIOLOGÍA

- **SINDRÓMICO (68%):**

Anomalías SNC y/o órganos internos, rasgos dismórficos.

- **ENCEFALOCLÁSTICA (8%):**

Cambios destructivos en SNC (hemorragia intraventricular) o cambios isquémicos, tumores= disrupción fibras + alteraciones órganos internos, placenta, restricción asimétrica del crecimiento.

- **INDETERMINADA (14%):**

Sugiere **evidencia equivoca** de etiología sindrómica o enfaloclástica.

- **AISLADA (10%):**

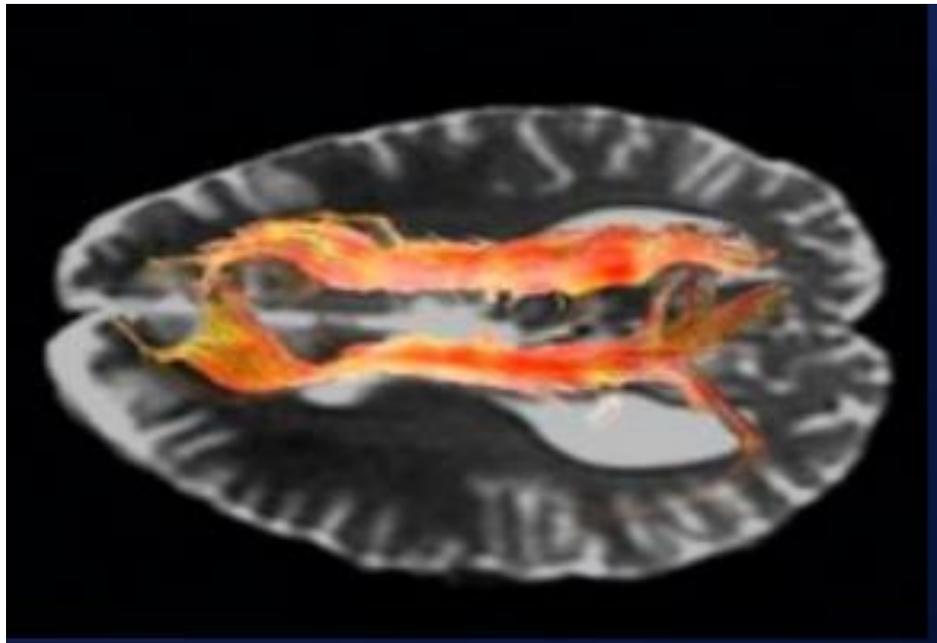
Solo defecto CC con cambios dismórficos externos mínimos o inespecíficos (nariz ancha sin hipertelorismo**).

CLASIFICACIÓN DEL DEFECTO

1. **COMPLETA:** no evidencia histológica de fibras comisurales.
2. **PARCIAL:** solo parte del CC presente.
3. **HIPOPLÁSICO:** adelgazamiento del CC.
4. **MIXTO:** ausencia parcial+ hipoplasia del resto.

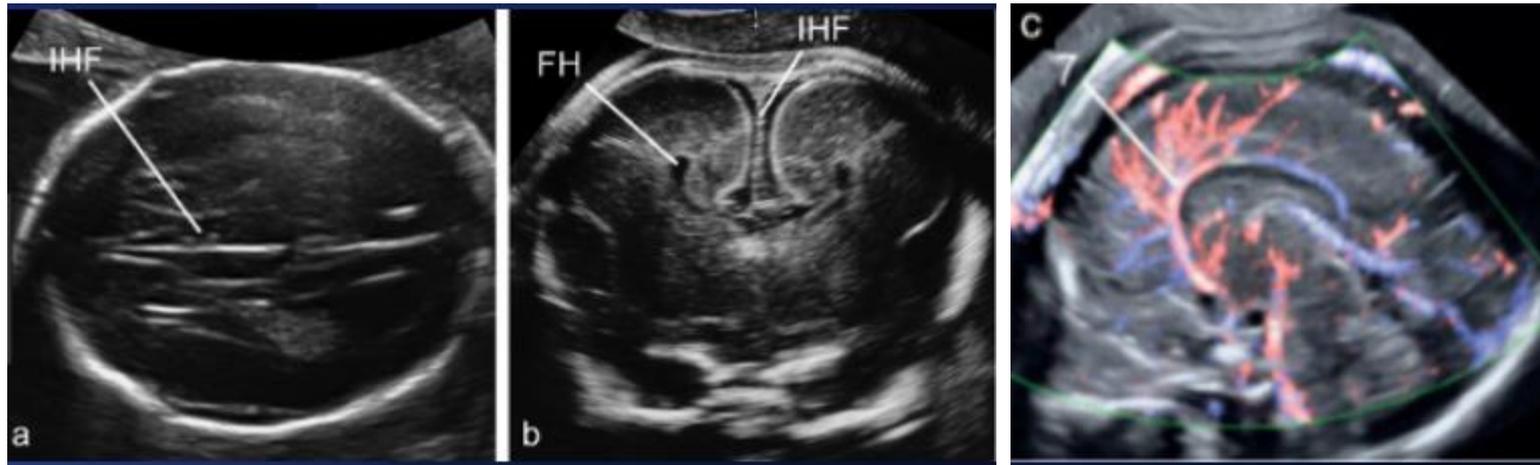
PATOGENIA

- Las fibras se orientan según el plano ventrodorsal y forman **haces de Probst** ante la imposibilidad de cruzar la línea media. Ubicándose en la cara medial de los ventrículos laterales.



DIAGNÓSTICO

- **No visualización** del cuerpo calloso.
- La **ausencia del cavum septum pellucidum** .
- **Ventrículos laterales en forma de lágrima.**
- **Arteria pericallosa ausente** o con curso diferente.
- Las exploraciones media sagital y media coronal son los mejores planos.



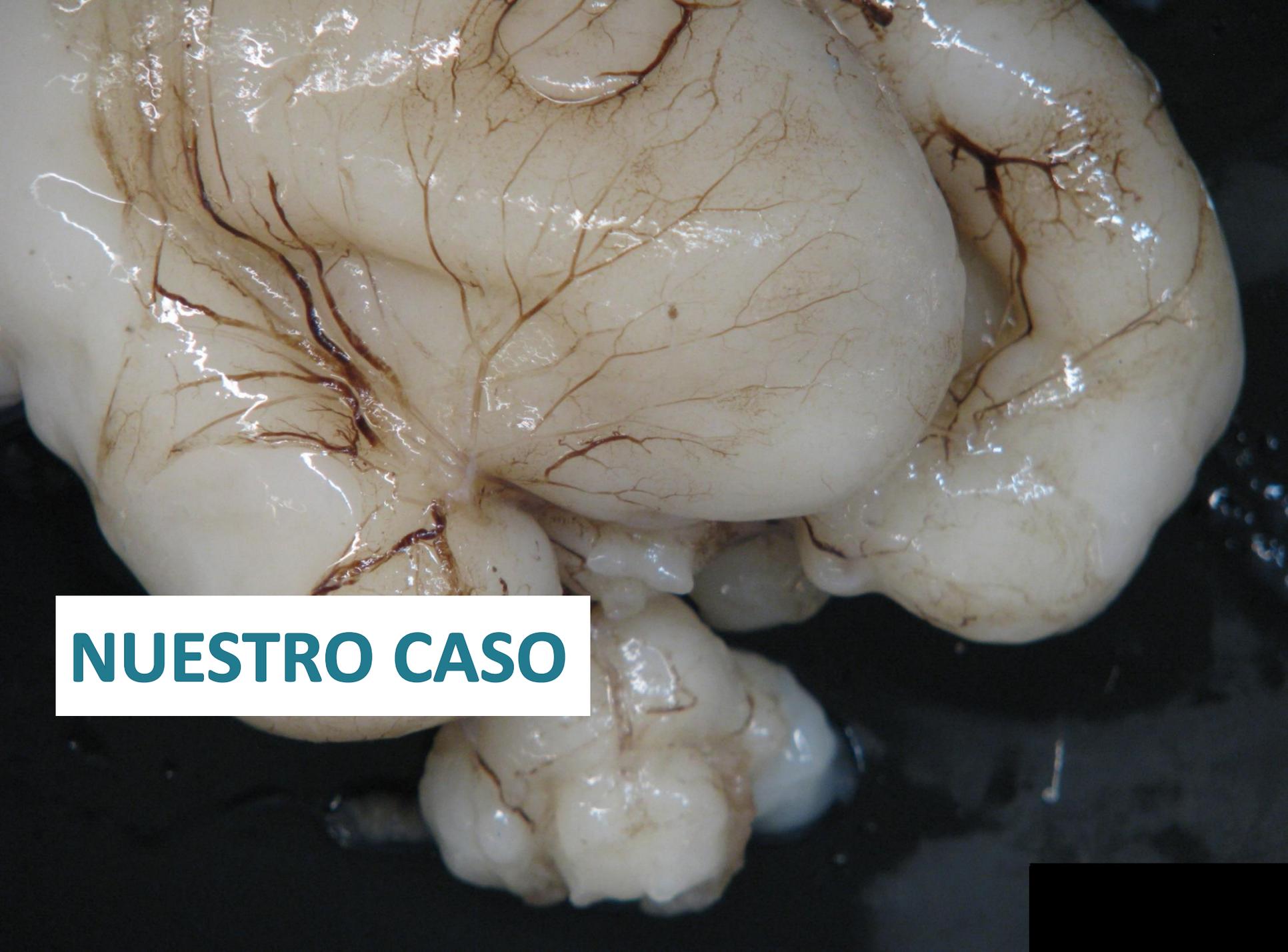
Agenesis of the corpus callosum. An autopsy study in fetuses

Debora Kidron^{1,2} · Daniel Shapira³ · Liat Ben Sira^{4,2} · Gustavo Malinger^{5,2} ·
Dorit Lev^{2,6} · Andreea Cioca⁷ · Reuven Sharony^{2,8} · Tally Lerman Sagie^{2,9}

- La ACC **se diagnostica prenatalmente** con eco y RMN → hallazgos bien descritos.
- Datos histopatológicos escasos derivados de autopsias fetales.
- Artículo 50 autopsias. 4 grupos de defectos: completa, parcial, hipoplasia, mixta.

▪ **VALOR AÑADIDO DE LA IMAGEN PRENATAL**, la autopsia permite estudio detallado **macroscópico e histológico**, de rasgos externos y anomalías internas, descartar otras alteraciones LM (HPS), sugerir etiopatogénesis.

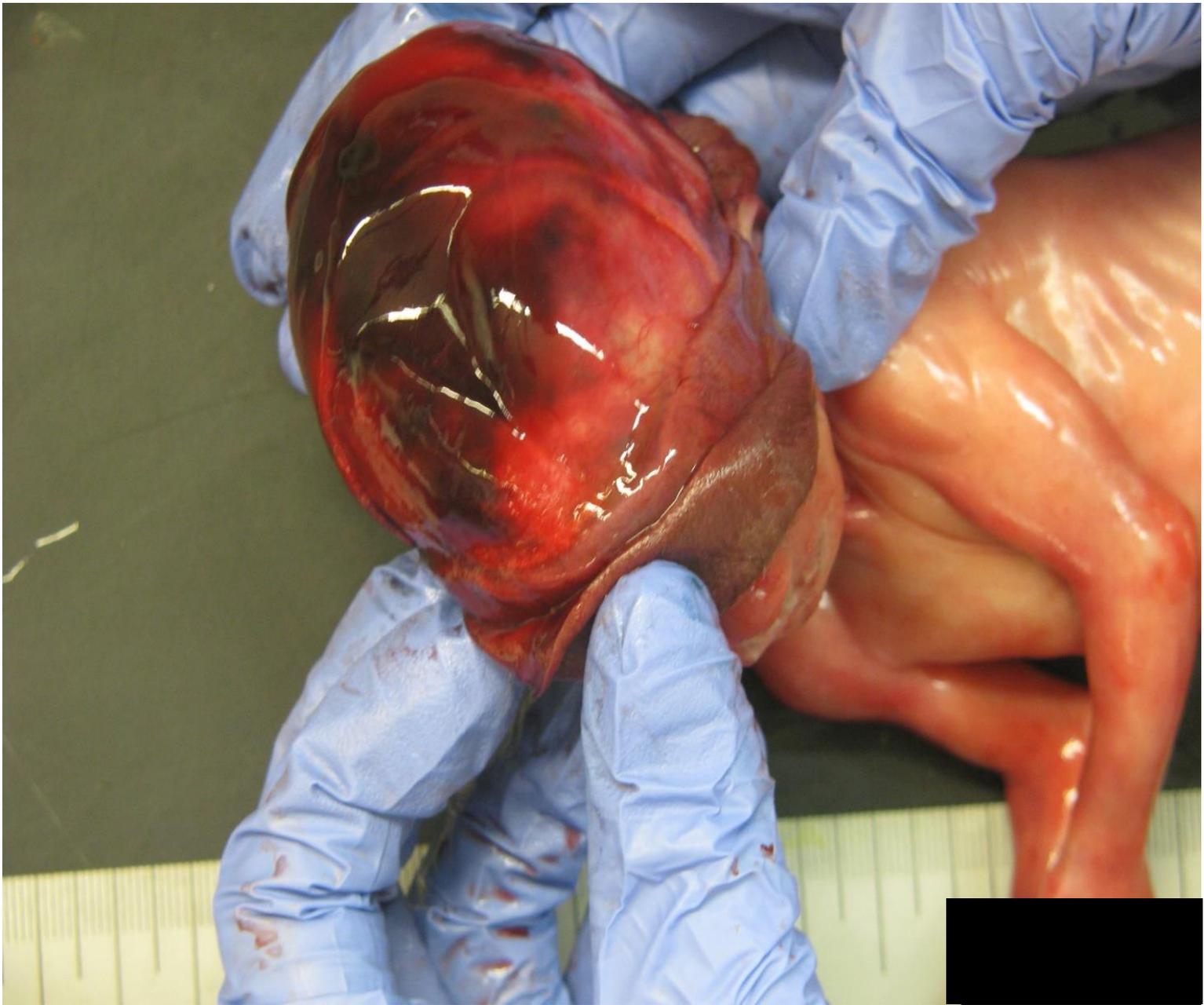


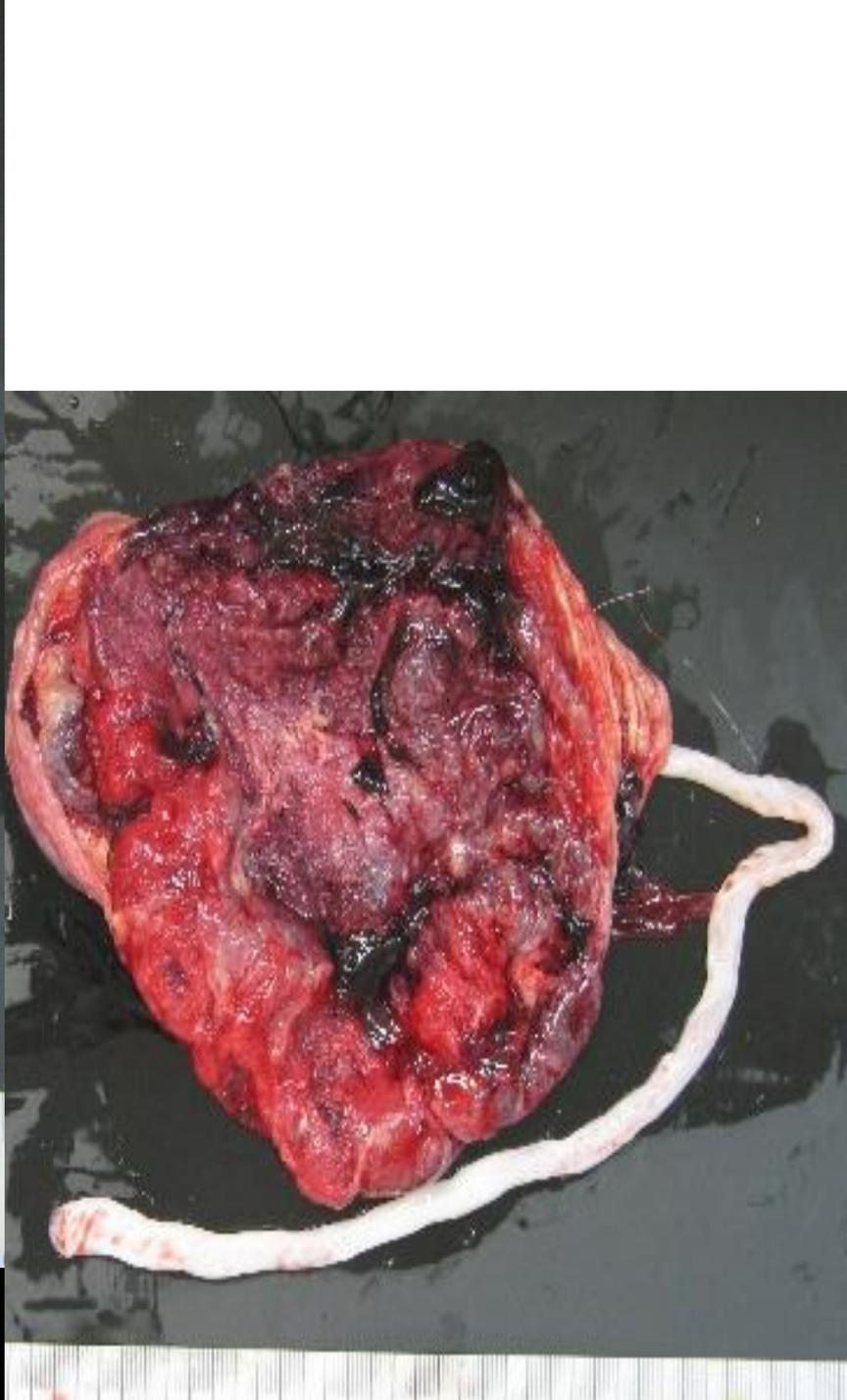
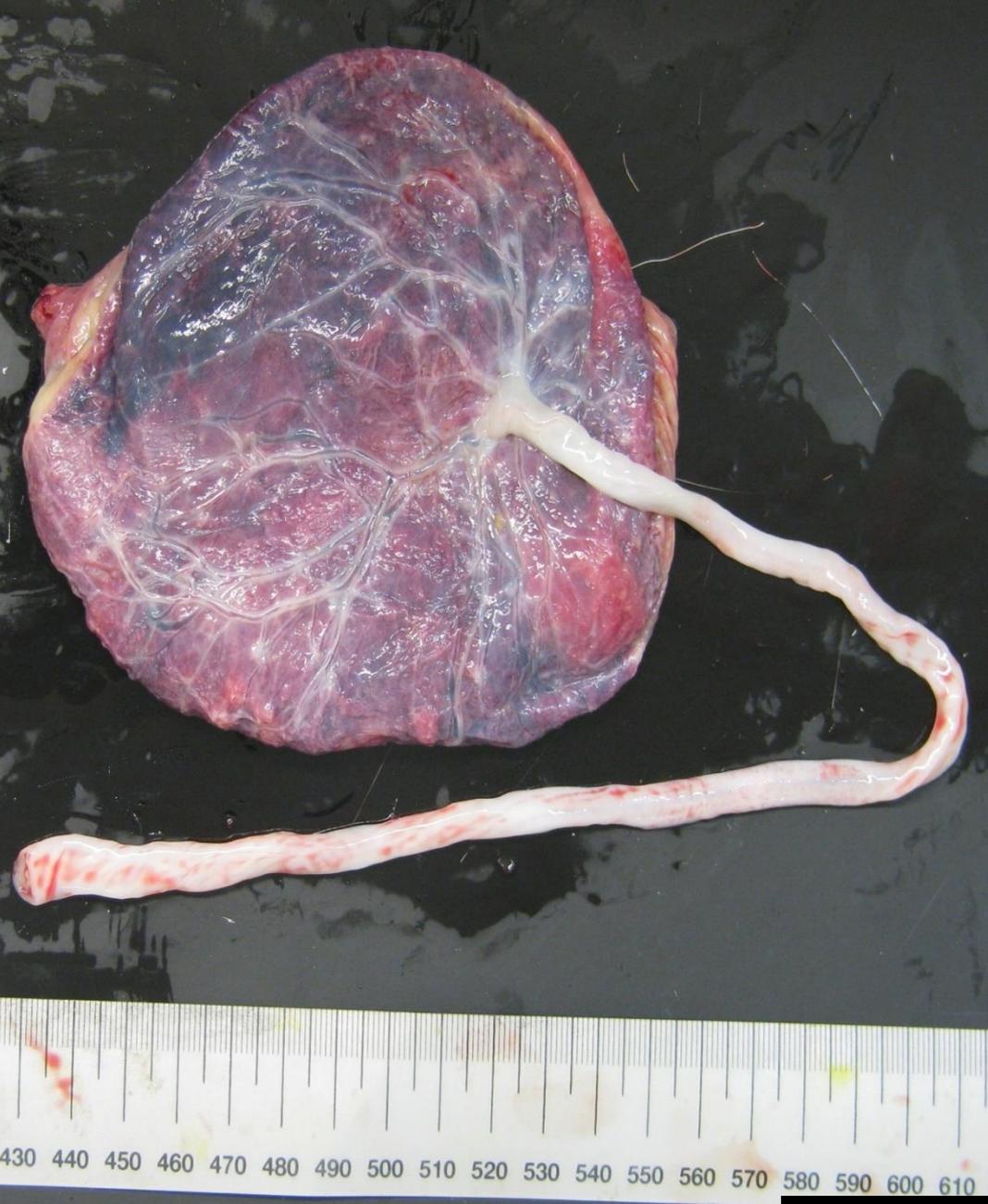


NUESTRO CASO



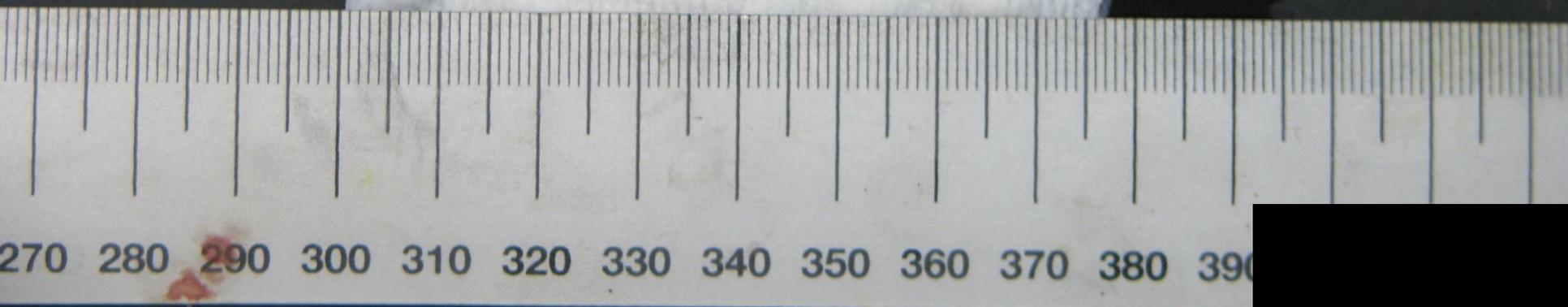












PROCESADO Y FIJACIÓN

- **Envase formol**, tarar antes y pesar después.
- **Formol 4%** 1-2 semanas.
- **Etanol 70%** pauta ascendente hasta 100%

Autopsy method

Each autopsy was performed according to routine protocols [2, 7] and included a detailed examination of the fetus and placenta. The fetus underwent a thorough external examination including photography. Body weight and length, foot length, head, chest and abdominal circumference, and external dysmorphic features were recorded. The internal examination included inspection of all organs in situ, extraction, weighing, and sampling for histology. The unfixed brains were extracted into a formalin-containing jar and immediately weighed. The brain weight was calculated by subtracting the weight of the formalin-filled jar.

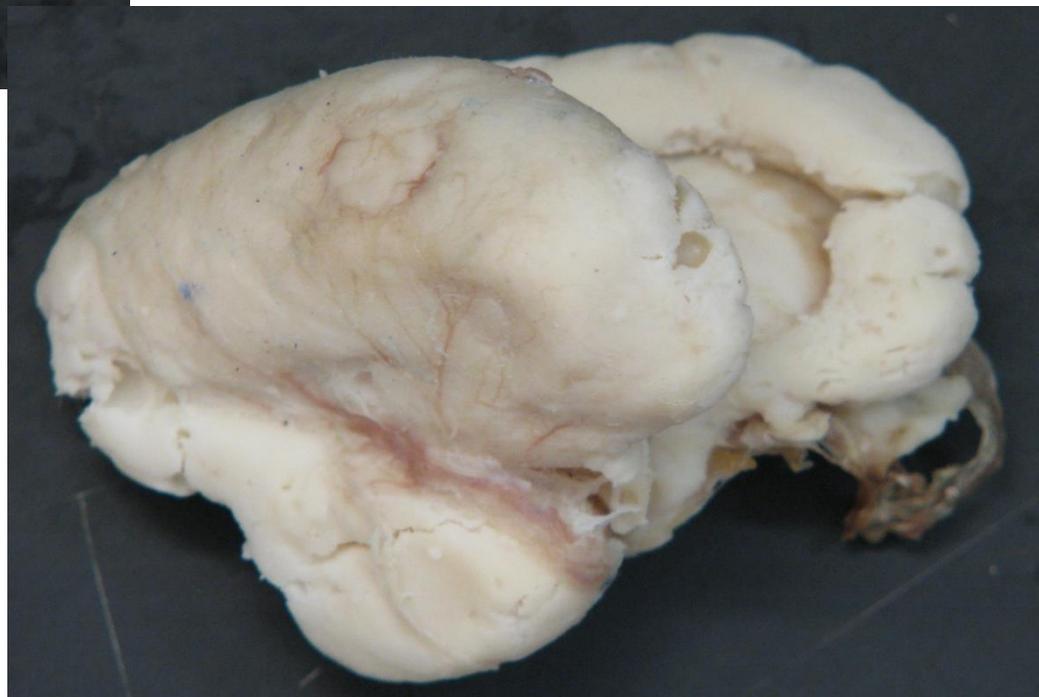
Virchows Arch (2016) 468:219–230

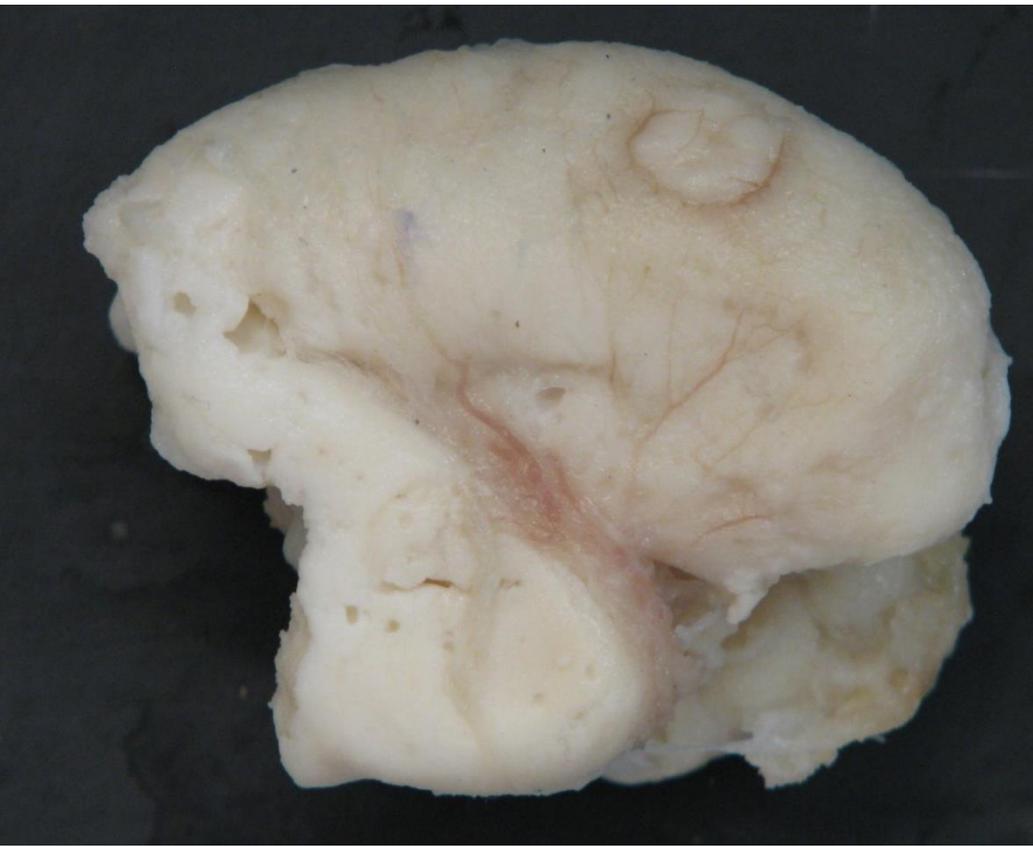
Each brain was initially fixed in 4 % buffered formaldehyde for 1–2 weeks. In order to achieve further hardening of brain tissue through dehydration, it was immersed in ethanol, starting at 70 %, with successively increasing concentrations up to 100 %.

Agenesis of the corpus callosum. An autopsy study in fetuses

TRAS PROCESAR EN ALCOHOLES





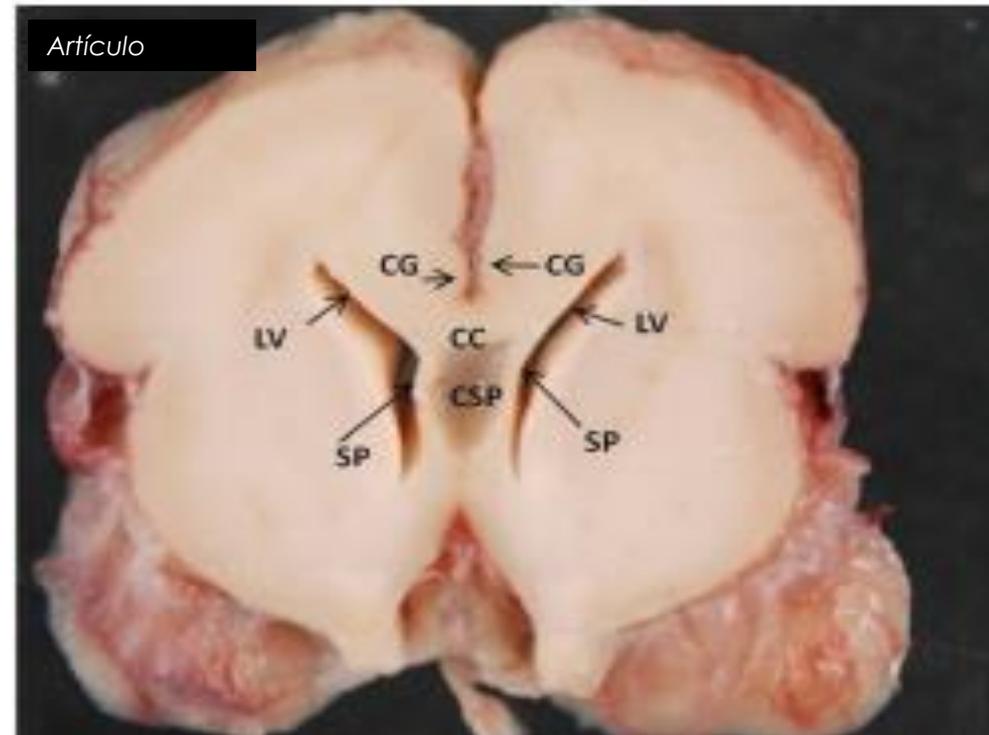
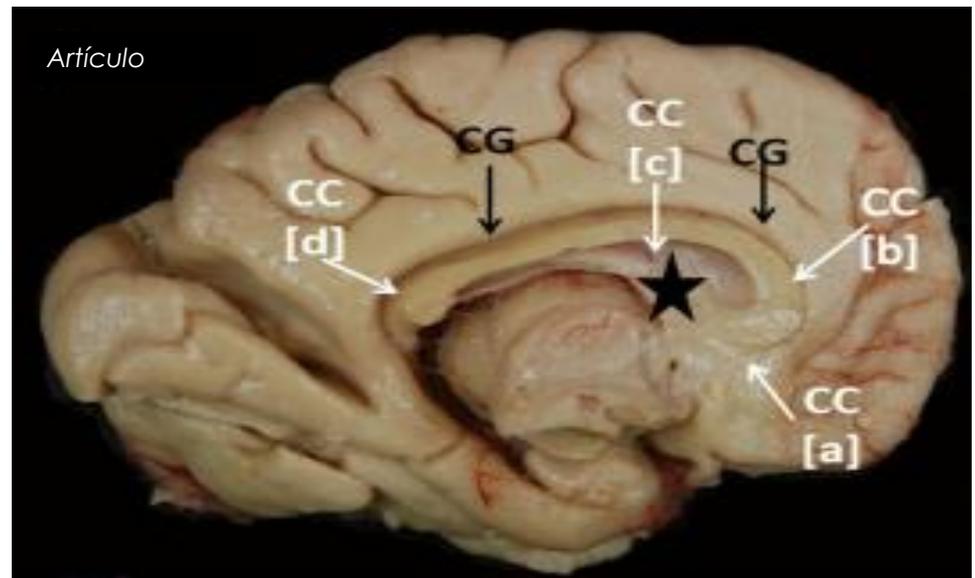


TALLADO

1. Separamos **troncoencéfalo** de los hemisferios cerebrales con sección a nivel del mesencéfalo.
2. Se dividen los dos hemisferios en plano **medio-sagital**.
*Inspeccionar, fotografiar el CC desde el lado interhemisférico.
3. Se juntan de nuevo y secciones **coronales**. *Inspeccionar, fotografiar, incluir en totalidad zona del CC.
4. Troncoencéfalo y cerebelo.

ANATOMÍA NORMAL

- Cavum septum pellucidum
- Septum pellucidum bilateral
- VL orientados diagonal
- Giro cingulado
- Sulco calloso
- Arteria del CC (por debajo leptomeninges, sobre el g. cingulado)
- CC (fibras comisurales interh)
- Tálamo



CUERPO CALLOSO ANORMAL

- Defecto CC.
- Ausencia Cavum septum pellucidum.
- Leptomeninges sobre el sitio donde presuntamente debería estar.
- Las fibras de sust blanca quedan longitudinales, a nivel del giro cingulado= **haces Probst**.
- Astas anteriores VL orientadas hacia la línea media “asta de ciervo”.
- Pueden quedar remanente de fibras anómalas de CC sobre SP.

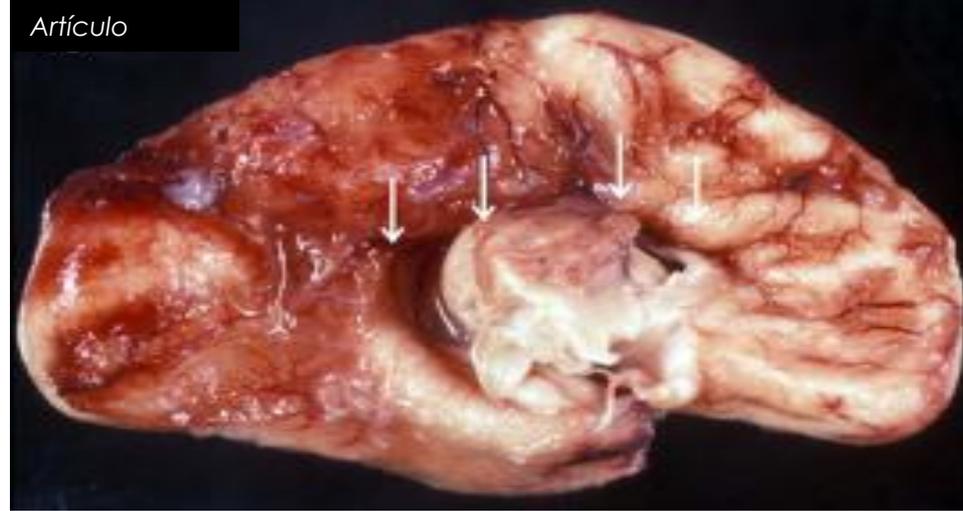
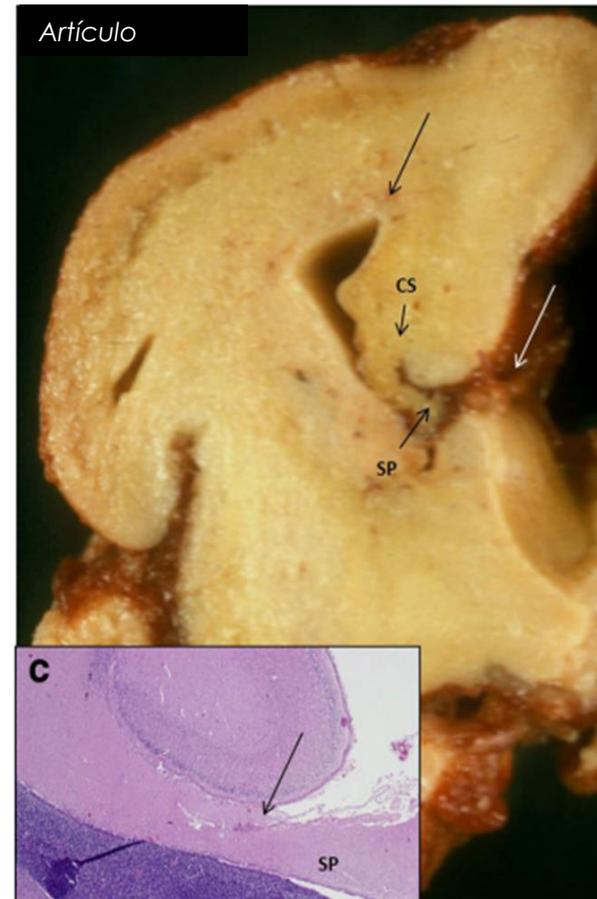


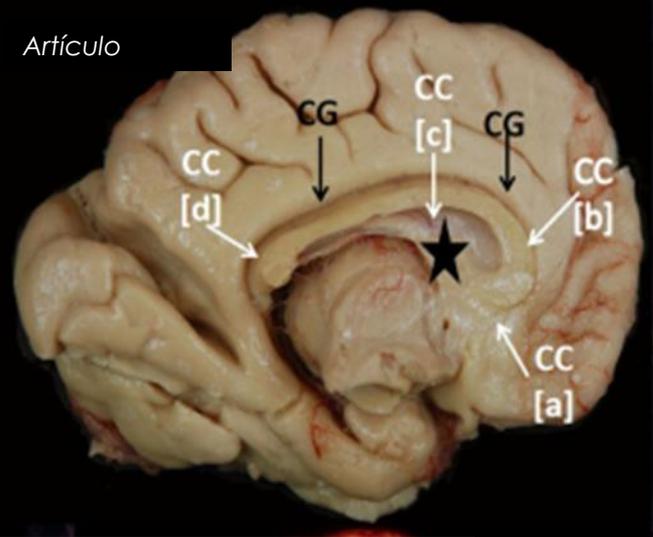
Fig. 3 Complete A-CC, 25 weeks (case 12): **a** Coronal section. Leptomeninges overlie the region of missing CC (*white arrow*). No CSP, intact SP. The superior angle of right ventricle is pointing toward the *midline* (*black arrow*). The callosal sulcus (CS) is deep, with inward rotation. **b** Histologic section (H&E): Probst bundle (*circle*) forms pressure on the lateral ventricle and affects its shape. **c** Disrupted callosal fibers overlie the SP (*arrow*)



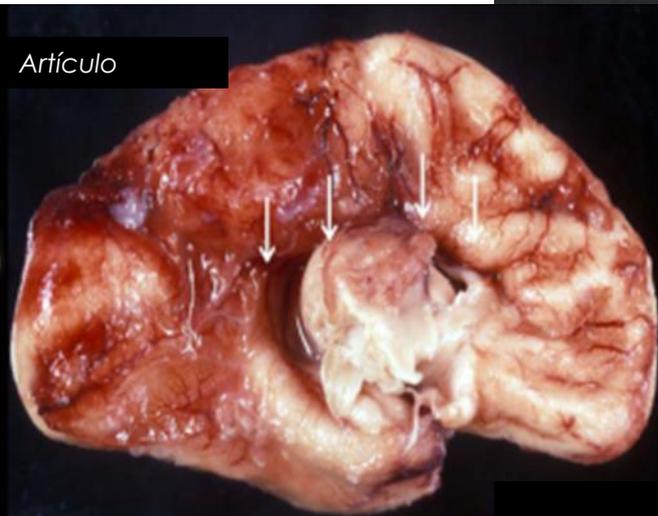
NUESTRO CASO



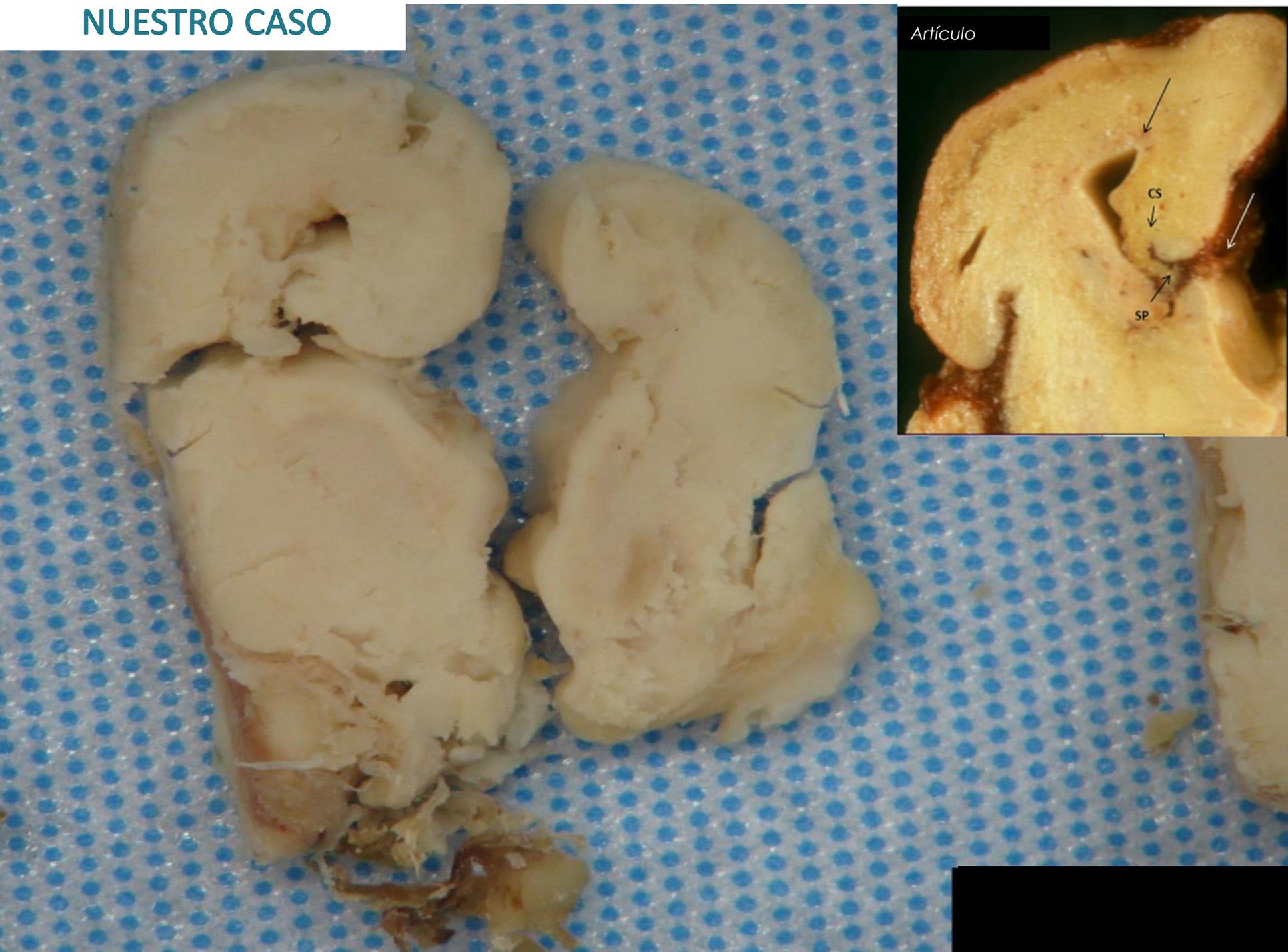
Artículo



Artículo



NUESTRO CASO



Artículo

CS

SP

MACRO

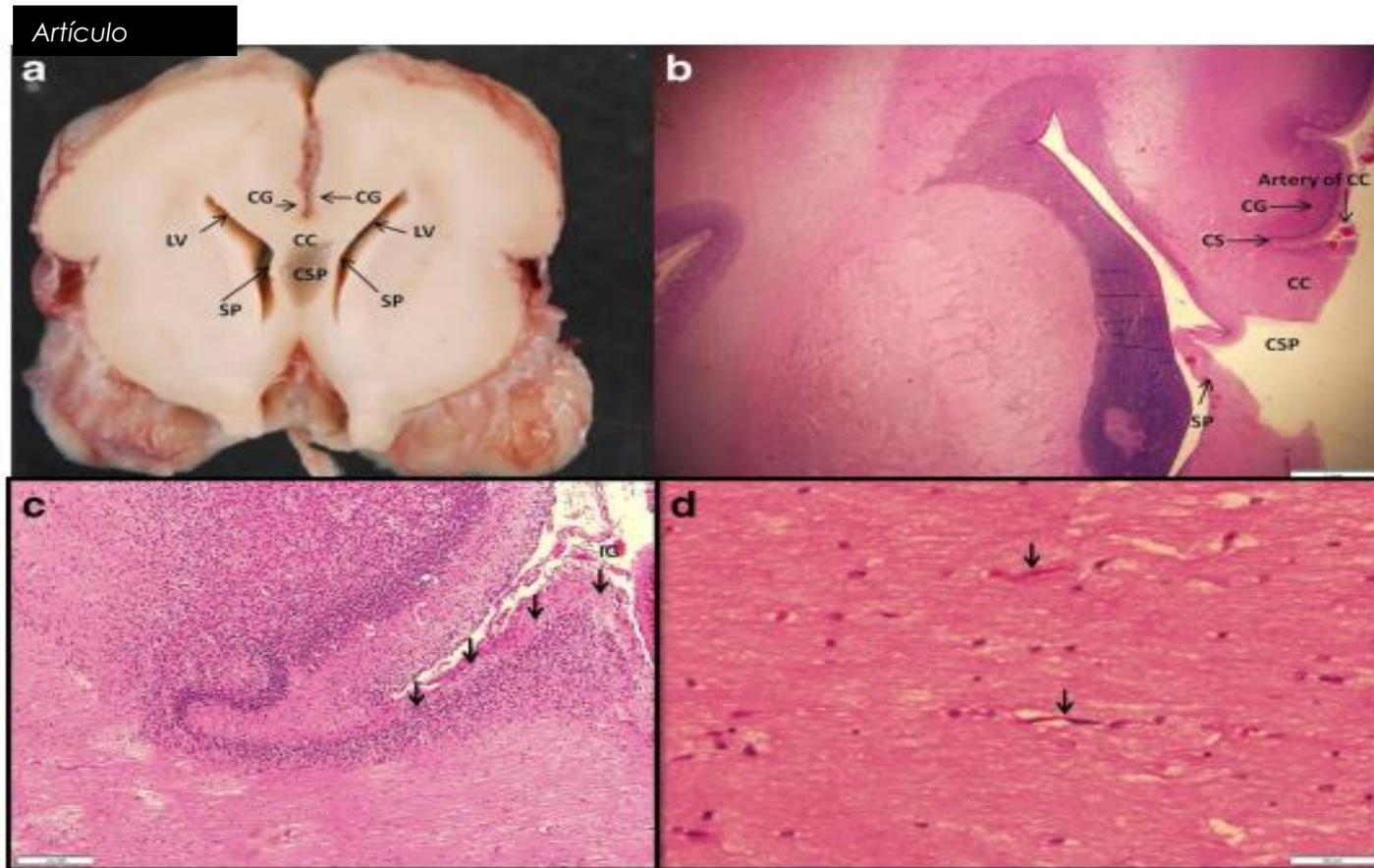
- **Agenesia completa del cuerpo calloso, ausencia de giro cingulado y cavum septum pellucidum.** Zona del cuerpo calloso cubierta leptomeninges.
- **No se identifica la arteria del cuerpo calloso.**
- **Septum pellucidum fino, intacto,** ausencia del cavum septum pellucidum.
- **Asimetría ventricular,** tras la fijación **no se aprecia hematoma ni sangrado intraventricular izquierdo** llamativo.
- **El ángulo superior del ventrículo lateral izquierdo apunta hacia la línea media.**
- Fascículos longitudinales de sustancia blanca hacen presión en el **ventrículo lateral izquierdo, levemente dilatado.**
- **Lesiones quísticas en el parénquima** de difícil interpretación debido a posibilidad de artefactos de fijación.
- No se observan lesiones necróticas, amarillentas cavitadas, ni Lesiones ocupantes de espacio.

DIAGNÓSTICO MACROSCÓPICO

- Feto completo **sin claros rasgos dismórficos**. Sin malformaciones externas ni defectos del tubo neural. Cuya morfometría corresponde a la **edad gestacional de 21 semanas**.
- **AGENESIA DE CUERPO CALLOSO SIN OTRAS MALFORMACIONES DE SNC.**
- **Hemorragia a nivel de fontanela mayor, superficial.** Sin hemorragia ventricular asociada.
- Se identifican lesiones quísticas en el parénquima cerebral de difícil interpretación por posibilidad de artefacto de fijación.
- **Resto de órganos internos con morfología y relaciones habituales.**
- **Placenta de morfometría y pesos adecuados a la edad gestacional.**

MICRO NORMAL

- **CC (fibras comisurales interhemisfericas): axones y capilares paralelos longitudinales.**
- CX del giro cingulado se adelgaza abruptamente = indusium griseum (giro supracallosal).
- **Arteria del CC** (por debajo leptomeninges, sobre el g. cingulado).



CUERPO CALLOSO ANORMAL

- Defecto cuerpo calloso.
- Ausencia avum septum pellucidum.
- Leptomeninges sobre el sitio donde presuntamente debería estar.
- Haces Probst: Fibras longitudinales, a nivel del giro cingulado.
- Aostas anteriores VL orientadas hacia la línea media “asta de ciervo”.

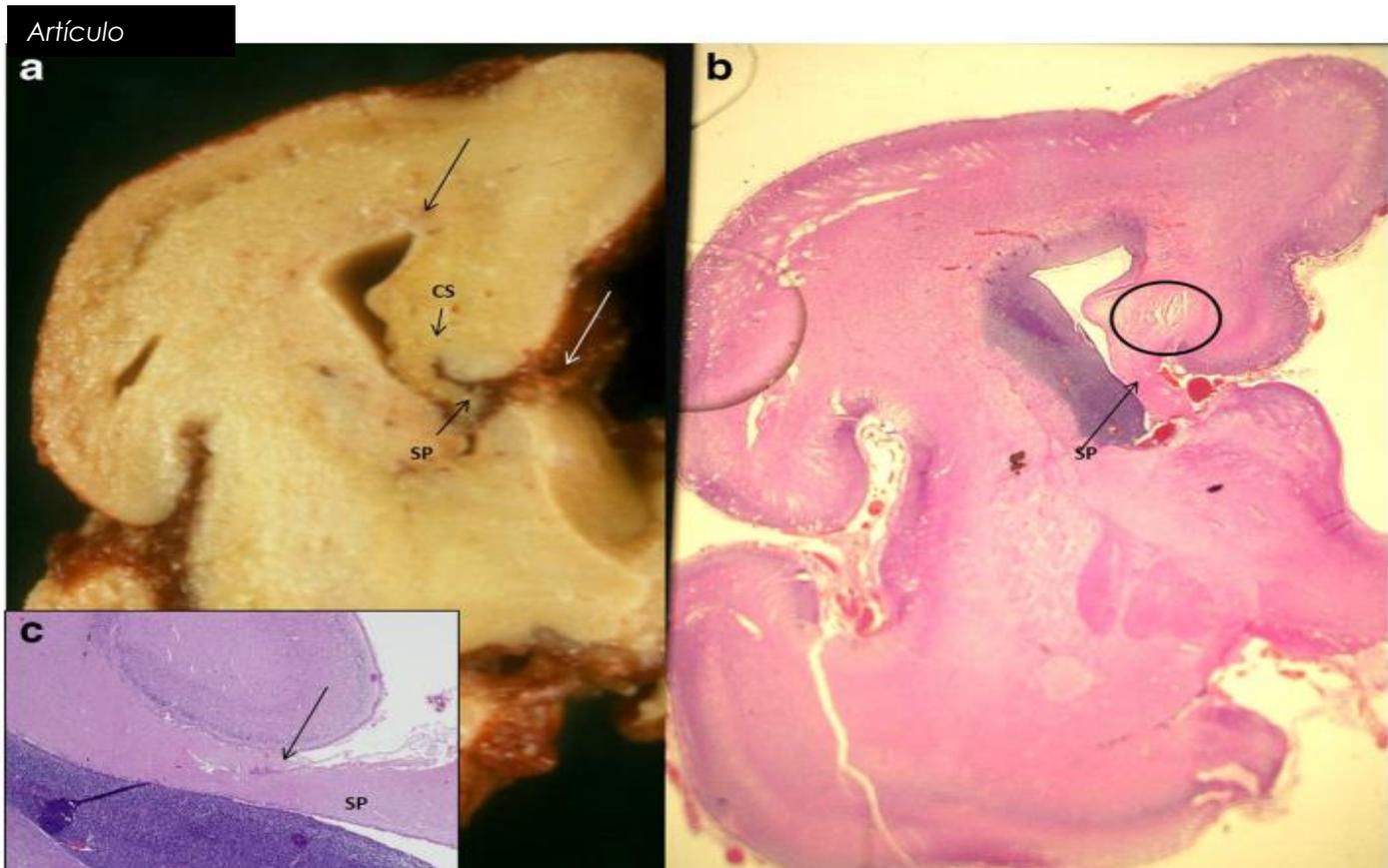
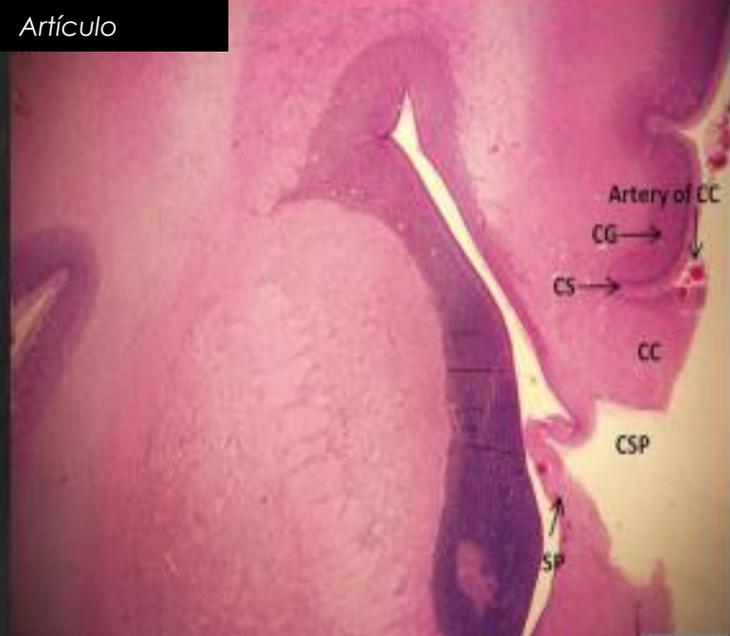
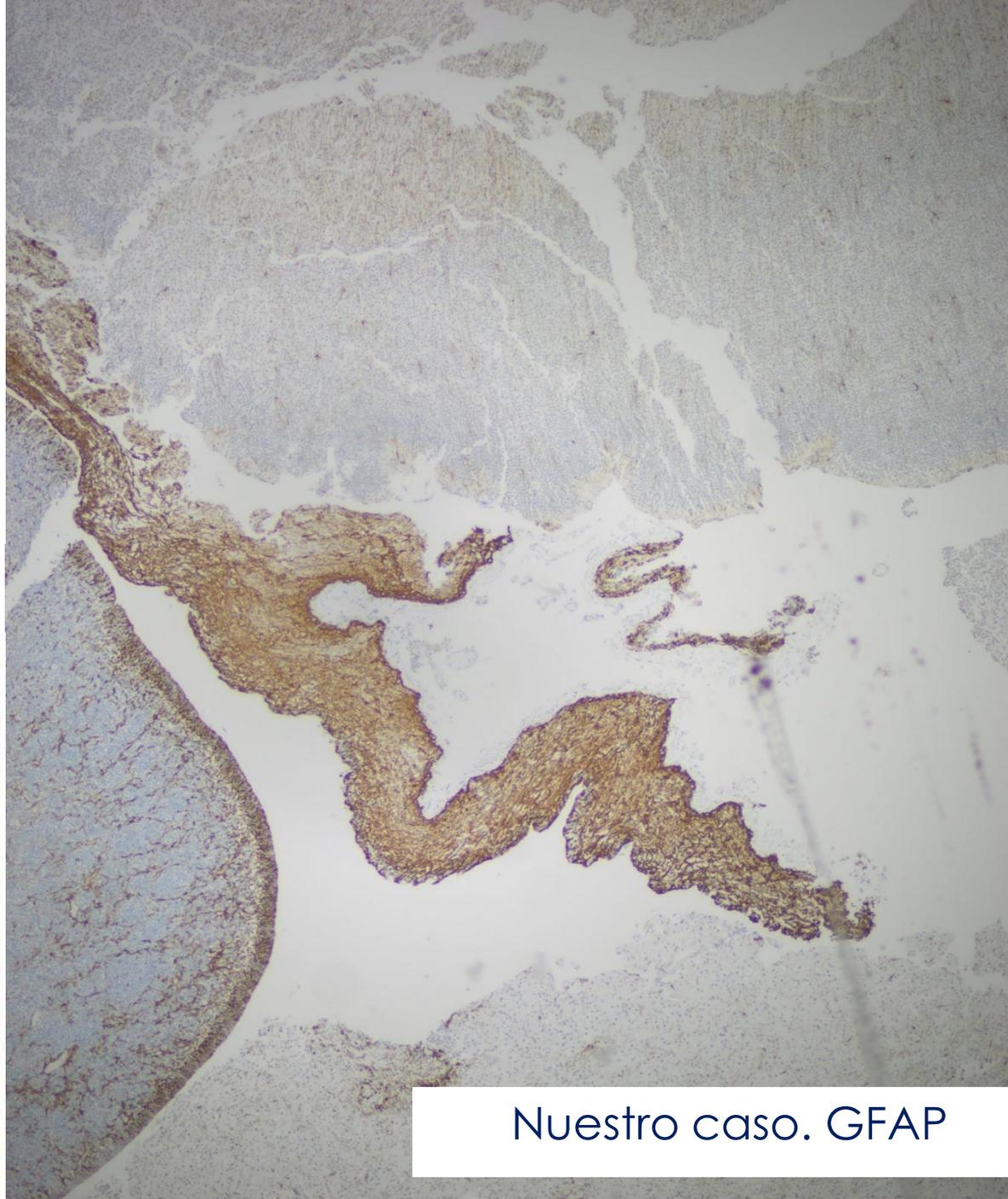
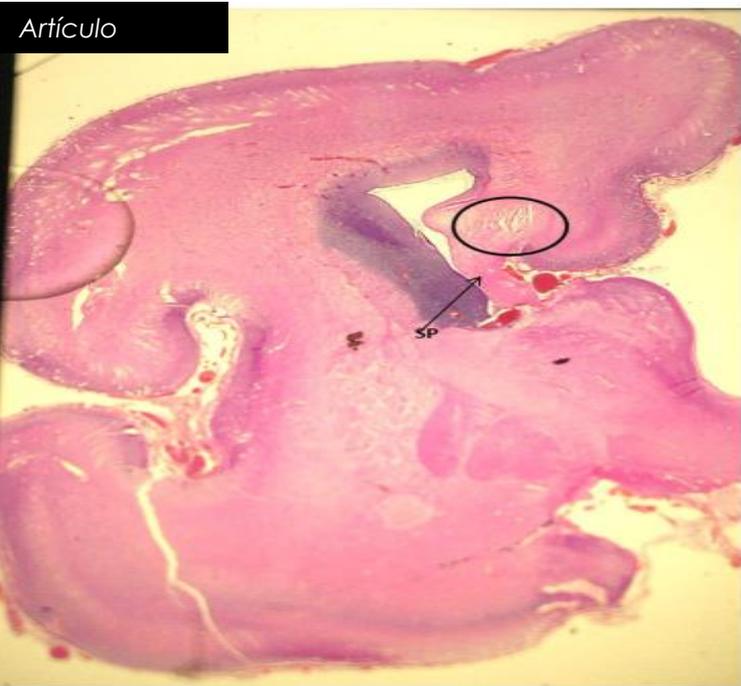


Fig. 3 Complete A-CC, 25 weeks (case 12): **a** Coronal section. Leptomeninges overlie the region of missing CC (white arrow). No CSP, intact SP. The superior angle of right ventricle is pointing toward the *midline* (black arrow). The callosal sulcus (CS) is deep, with inward rotation. **b** Histologic section (H&E): Probst bundle (circle) forms pressure on the lateral ventricle and affects its shape. **c** Disrupted callosal fibers overlies the SP (arrow)

Artículo



Artículo



Nuestro caso. GFAP

NUESTRO CASO

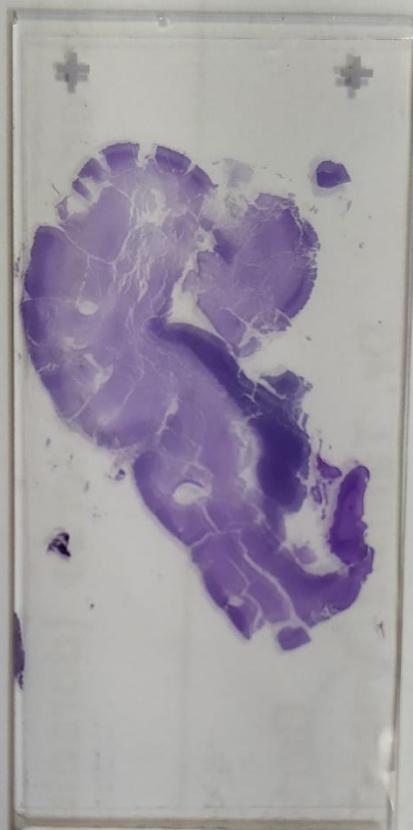


Fig. 4 Facial features in cases of A-CC: **a** hypertelorism, telecanthi, wide nasal root (case 8, 24 weeks). **b** Hypertelorism, broad flat short nose, long philtrum (case 12, 25 weeks). **c** Hypertelorism, short nose, short philtrum, micrognathia (case 20, 33 weeks). **d** Short nose and philtrum, thin nasal tip (case 41, 33 weeks)



- Frente prominente.
- Micrognatia, nariz tosca, aplanada, tabique ancho.
- Hipertelorismo, telecanto
- hipospadias.
- Hendidura palatina.
- Surco nasolabial corto.

- Hipoplasia pulmonar.
- Hidronefrosis.
- Heterotopia subcortical.

- Ventriculomegalia SNC
- displasia, polimicrogiria
- Calcificaciones microscópicas.

- Placenta anormal, depósitos fibrina perivillosarios masivos, vasculopatía trombótica fetal.

NUESTRO CASO



isolated CC defect. For instance, broad nose is somewhat subjective and was not considered a clear-cut dysmorphism. However, hypertelorism, which was determined by both inspection and measurement of inner and outer inter-canthal distances and palpebral fissures, in addition to broad nose, is a more reliable dysmorphic feature.

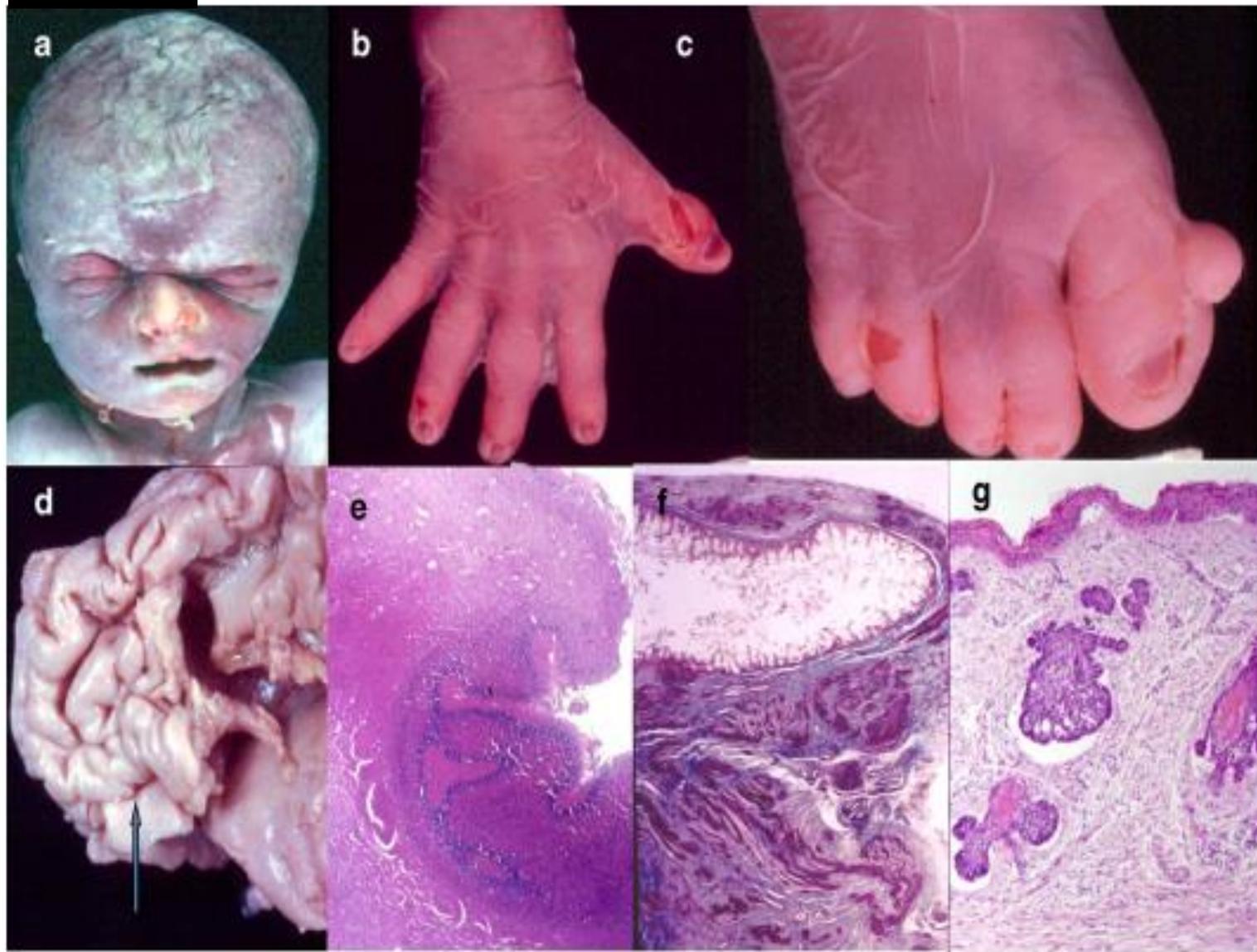


Fig. 5 Multiple anomalies in mixed A-CC (case 49, 32 weeks). **a** Asymmetric high forehead. **b, c** Preaxial hexadactyly with syndactyly (hands and feet). **d** Cerebral polymicrogyria. **e** Cerebral polymicrogyria

(H&E). **f** Neuromuscular hamartomas in mesentery (Masson trichrome). **g** Basaloid follicular hamartoma of skin (H&E)

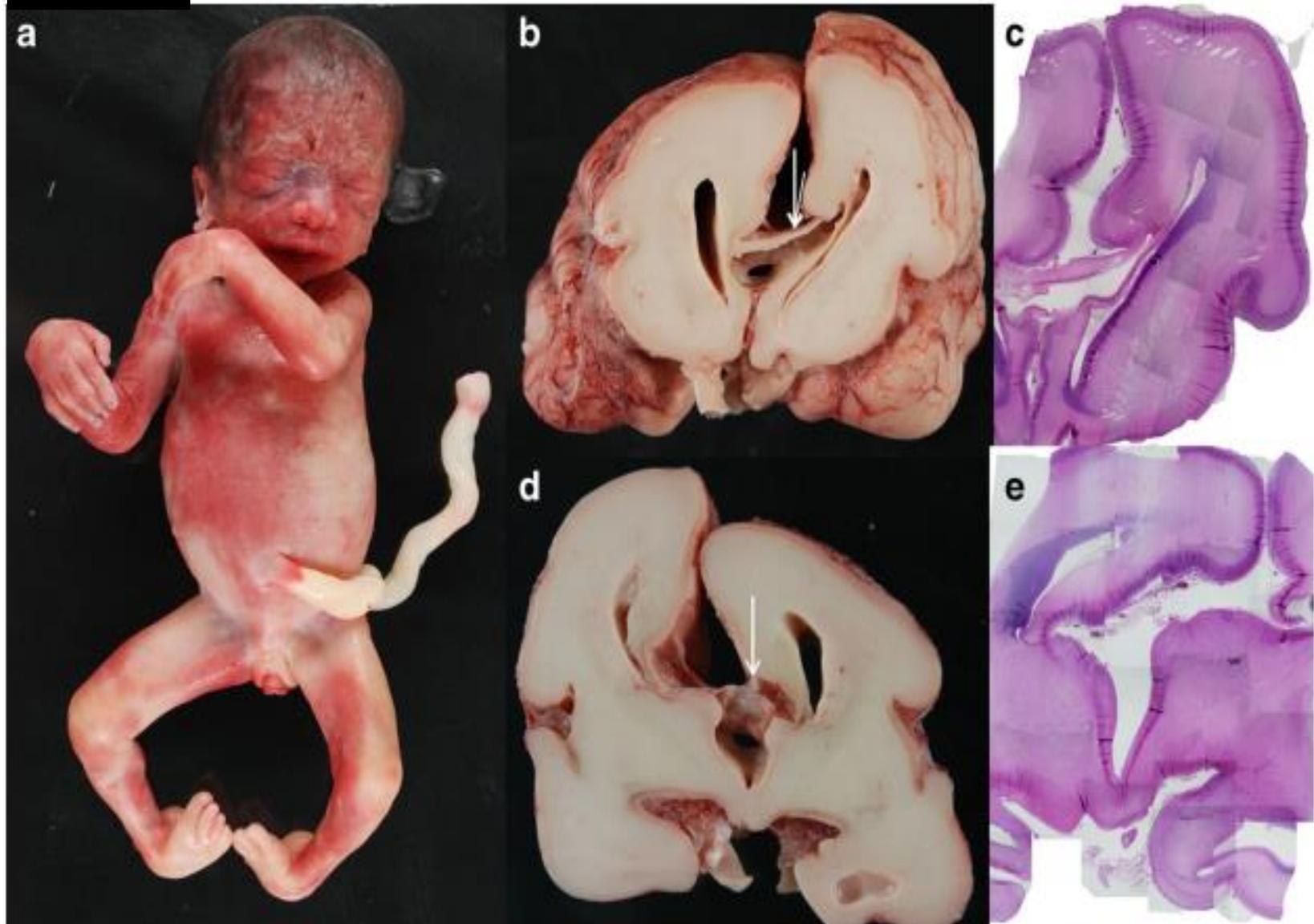


Fig. 6 Multiple anomalies in a case of mixed A-CC (case 48, 25 weeks). **a** Coarse face with hypertelorism and prominent nose, arthrogyryposis in multiple joints. **b** Thinning (hypoplasia) of anterior part of CC (*arrow*). **c**

Histological section corresponding to B (H&E). **d** Agenesis of CC in parieto-occipital lobes. Dilatation of third ventricle, roofed by leptomeninges (*arrow*). **e** Histological section corresponding to D (H&E)

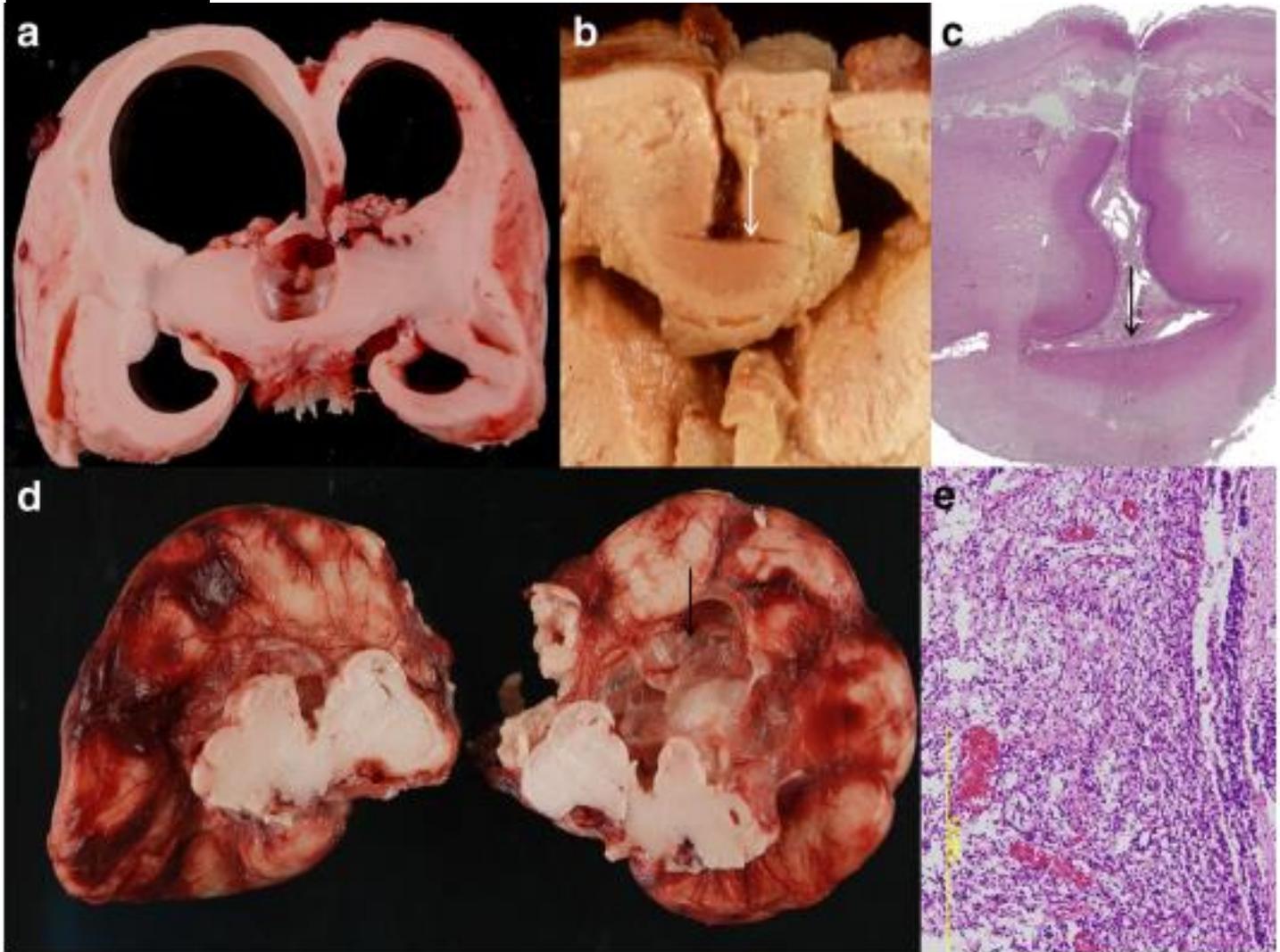


Fig. 7 Differential diagnosis of CC: **a** Cobblestone lissencephaly. Markedly dilated lateral and third ventricles with thin parenchyma. No CC in *midline* (*arrow*). **b** Lobar holoprosencephaly. Continuous cortex with subcortical *white* matter in the *midline* (*arrow*). **c** Histologic section

corresponding to **B**. **d** Interhemispheric aspect of abnormally shaped basal ganglia and thalamus. Arachnoid cyst replacing CC (*arrow*). **e** Neoplastic proliferation of immature cells in thalamus and leptomeninges (H&E, $\times 40$)

DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS FINALES

- Feto **sin claros rasgos dismórficos**. Sin malformaciones externas ni defectos del tubo neural. Corresponde a la **edad gestacional de 21 semanas**.

- ESTUDIO DE SNC:

***Agenesia completa del cuerpo calloso** sin otras malformaciones del SNC.

***Signos de sangrado parenquimatoso crónico** con presencia de macrófagos cargados de hemosiderina de localización perivascular en sustancia blanca así como alrededor del ventrículo lateral izquierdo.

***Leucomalacia periventricular**. Se identifican lesiones pseudoquísticas en la sustancia blanca del parénquima cerebral, similares a las descritas en pruebas de imagen.

-**Resto de órganos internos con morfología y relaciones habituales**. Inmadurez fetal congruente a la edad gestacional.

-**Placenta de morfometría y pesos adecuados** a la edad gestacional. Muestra maduración vellositaria acelerada y corangiosis extensa, Infartos isquémicos focales, de pequeño tamaño, no significativos. **Cordón umbilical trivascular de histología habitual** ligeramente edematizado, con remanente alantoideo.

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

- ÓBITO FETAL CON **MALFORMACIÓN DEL SNC CORRESPONDIENTE A AGENESIA COMPLETA DEL CUERPO CALLOSO.**
- **LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR SECUNDARIA** A HIPOXIA CEREBRAL ISQUÉMICA CON SIGNOS MICROSCÓPICOS DE ISQUEMIA Y SANGRADO.

CONCLUSIONES



- **Diagnóstico radiológico** de agenesia de cuerpo caloso.
- **Importancia de autopsia** (otras anomalías y cambios fenotípicos) que no permiten las imágenes:
 - Conocer la etiopatogenia y sugerir diagnósticos específicos (cambios faciales dismórficos, anomalías dedos, genitales, hallazgos sindrómicos que sugieran realizar estudio genético familiar).
 - Excluir otras anomalías de la línea media (tumores, HPS).
 - Alteraciones microscópicas (microcalcificaciones tras infección, isquemia).
 - Alteraciones en la placenta.
- **La autopsia debe ser meticulosa** para no pasar por alto otras posibles alteraciones asociadas.
- **Importancia de buen fijado cerebro** para estudio macroscópico (meter en envase cargado formol y tras fijar, deshidratar con alcohol).
- **Correlación radiológica:** leucoencefalopatía y hemorragia VL.

MUCHAS GRACIAS

