

SINDROME ALCOHOLICO FETAL PATOGENIA DE LAS MALFORMACIONES CEREBRALES

Dra. CONSUELO GUERRI SIRERA

Instituto de Investigaciones Citológicas de la Caja de Ahorros de Valencia
Comunicación presentada en las Primeras Jornadas Valencianas
de Psiquiatría Infanto-Juvenil

El consumo materno de alcohol durante la gestación puede producir un cuadro dismórfico característico conocido como síndrome alcohólico fetal (SAF). Este síndrome podría constituir la causa teratogénica más importante de deficiencia mental en el mundo occidental. Su frecuencia no se conoce con exactitud, pero se calcula que aproximadamente es de 1 a 2 niños con el síndrome completo y de 3 a 5 niños con expresiones parciales por 1.000 nacidos vivos (1).

No está clara la frecuencia y la cantidad de etanol que hay que consumir para que se produzcan las alteraciones características del SAF, pero parece que una cantidad de unos 60 ml. de alcohol absoluto diarios (500-600 c. c. de vino/día) darían una frecuencia del 20 % de la aparición de estos síntomas (2). Por otra parte, hay que conceder una importancia especial a los factores genéticos y constitucionales. La existencia acumulada en ciertas familias no puede ser explicada simplemente por la ingesta de alcohol y sugiere una cierta predisposición genética.

Microcefalia y retraso mental son características importantes del SAF. La microcefalia no se presenta sólo con respecto a la edad cronológica, sino también con respecto a la talla (3). Generalmente es de aparición prenatal, aunque en ocasiones sólo se hace aparente con el tiempo y refleja un crecimiento cerebral deficiente. Raramente se la ha encontrado con hidrocefalia. Igualmente se han encontrado pacientes con neuroblastomas y lipoma lumbosacro (4). Por otra parte, funcionalmente el 70 % de pacientes con SAF presentan disfunción motora para movimientos finos (3). Los recién nacidos son muy irritables, presentan tremor, con débil reflejo de succión e hiperacusia. En niños mayores lo más frecuente es la hiperactividad, el llamado síndrome de disfunción cerebral mínima (5).

La evidencia más llamativa del efecto prenatal del alcohol en el sistema nervioso central proviene de estudios anatomopatológicos. Clarren (6) estudió cuatro cerebros de niños muertos de madres alcohólicas (de 29, 30, 32 semanas de gestación y un recién nacido a término) y encontró que todos mostraban malformaciones encefálicas similares, causadas por falta o interrupción de la migración neuronal o glial. Aunque los tipos de malformaciones eran parecidos, en cada caso la localización de las mismas variaba de sujeto a sujeto. Las anomalías más frecuentes eran displasias cerebelosas y acúmulos de células heterotópicas en la superficie cerebral. Debido a esta desorganización extensa en el cerebro, resultado de errores en la migración glial y neuronal, se sospecha que la interferencia en el desarrollo del cerebro y tronco ocurrió durante los primeros 45 días de gestación, y las anomalías cerebrales debieron iniciarse antes de los 85 días de gestación. En este estudio el alcoholismo crónico diario produjo resultados similares al consumo intermitente pero excesivo. El mecanismo a través del cual el alcohol interfiere con la morfogénesis cerebral no se conoce; la severidad del efecto se encuentra en relación no sólo con el nivel sérico de etanol, sino con el momento de gestación que éste actúa y con la respuesta fetal individual.

Es muy interesante observar que de estos cuatro pacientes sólo dos tenían rasgos fenotípicos externos característicos del SAF, lo que ilustra el hecho de que en algunos niños los problemas de morfogénesis y/o función cerebral pueden ser el único tipo de anomalía tras la exposición intrauterina al alcohol.

Es interesante anotar que en ratas expuestas durante el período fetal al alcohol se ha encontrado una marcada reducción de la masa cerebelar, siendo afectadas especialmente las capas medular y granular, así como el número de células de Purkinje (7, 8).

Dobbing (9) ha identificado dos períodos críticos en el desarrollo del feto humano, en que el cerebro es más vulnerable a agentes teratogénicos. El primero ocurre entre la doceava y dieciochoava semana de gestación. En este período ocurre la multiplicación neuronal. El segundo período ocurre durante el tercer trimestre y continúa hasta el mes dieciocho después del nacimiento. Este período coincide con el período del desarrollo de las dendritas y formación de las conexiones sinápticas.

Por lo tanto, aunque hasta ahora los niños que se han observado con SAF sean, en general, hijos de madres alcohólicas crónicas, es importante considerar que algunos niños pueden tener retraso mental a consecuencia de haber bebido la madre durante uno de estos períodos críticos en el desarrollo del SNC, pudiendo tener el niño algunas o ninguna características físicas de este síndrome.

No se conoce todavía el mecanismo por el que el alcohol produce las alteraciones del SAF. Efectos generales del alcohol sobre componentes del tejido nervioso incluyen alteraciones de la estructura de la membrana plasmática neuronal (10) y del transporte activo del Na^+ y K^+ (11), así como posible disminución de los niveles de tiamina, ácido fólico, Ca^{++} , Mg^{++} , Zn^{++} , etc., resultante de la malnutrición y diuresis asociadas a la ingestión crónica de etanol (12). Estas sustancias son cofactores esenciales de algunas de las enzimas presentes en el sistema nervioso central.

Experimentos en animales han demostrado reducción de peso cerebral en ratas de 18 y 25 días de edad expuestas al alcohol durante el período fetal. Sin embargo, su contenido de mielina era significativamente mayor al de las ratas controles, indicativo de una mielinización anormal. El contenido de proteínas totales era semejante al de las ratas controles (13). El efecto sobre la mielinización es importante, ya que un desarrollo anormal de la fracción mielínica puede influenciar la conducción de los impulsos neurales.

Por otra parte, Rawat (14) encuentra disminución de síntesis de proteínas, manifestada por un decremento del 30 % de incorporación de ^{14}C -leucina en ribosomas de cerebros de fetos expuestos al alcohol, y hasta el 60 % en ratas neonatales. En ambos casos encuentra una gran disminución en el contenido de DNA y RNA.

Esta disminución en la síntesis de proteínas cerebrales, así como la alteración del proceso de mielinización, pueden ser causa de la alteración en la función cognoscitiva encontrada en el SAF.

Las alteraciones en el aprendizaje se han relacionado con una alteración en el metabolismo del RNA (ya que el alcohol altera la transcripción y/o procesamiento de RNA en el núcleo) y el incremento de la actividad motora se ha relacionado con alteraciones neurohumorales del metabolismo de las aminas. De hecho se ha encontrado incremento en el contenido cerebral de GABA, glutamato, serotonina y norepinefrina en fetos y en ratas expuestos al alcohol durante el período prenatal (15). Una alteración en el metabolismo de los neurotransmisores puede tener también efectos sobre el desarrollo de la organización del sistema nervioso central.

Nuestro entendimiento de la patogenia se encuentra todavía a un nivel preliminar: probablemente conocemos ya los mecanismos generales mediante los que el alcohol ejerce su acción durante el desarrollo, pero carecemos de datos que aclaren la especificidad del cuadro neuropatológico observado. Estudios en curso en nuestro laboratorio se encaminan a establecer el grado de afectación metabólica y funcional de diferentes estructuras cerebrales.

BIBLIOGRAFIA

1. JONES, K. L., and SMITH, D. W.: **Lancet**, 2, 999 (1973).
2. STREISSGUTH, A. P.; DWYER, S. L.; MARTIN, J. C., and SMITH, D. W.: **Science**, 209, 353 (1980).
3. JONES, K. L.: **Audio Digest Foundation Pediatrics**, 24, 10-B (1978).
4. KINNEY, H.; FAIX, R., and BRAZY, J.: **Pediatrics**, 66, 130 (1980).
5. STREISSGUTH, A. P.; HERNAN, C. S., and SMITH, D. W.: **J. Pediat.**, 92, 363 (1978).
6. CLARREN, S. K., and SMITH, D. W.: **N. Eng. J. Med.**, 298, 1.063 (1978).
7. BAUNER-MOFFET, C., and ALTMAN, J.: **Experimental Neurology**, 48, 378 (1975).
8. BAUNER-MOFFET, C., and ALTMAN, J.: **Brain Research**, 119, 249 (1977).
9. DOBLING, J.: **The biology of the hyman fetus** (D. R. Roberts, ed.), London: Taylor & Franus (1976).
10. GRENELL, E. G.: **The Biology of Alcoholism**, vol. 2, pp. 1-19 (Kissin H. and Begleiter H. eds.), Plenum Press (1972).
11. ISRAEL, Y.; KALANT, H., and LEBLANC, A. E.: **Biochem. J.**, 100, 27 (1966).
12. VITALE, J., and COFFEY, J.: **The Biology of Alcoholism.**, vol. 1, p. 327 (Kissin H. and Begleiter H. eds.), Plenum Press (1971).
13. DRUSE, M. J., and HOFTEIG, J. H.: **Drug and Alcohol Dependence**, 2, 421 (1977).
14. RAWAT, A.: **Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology**, 12, 723 (1975).
15. RAWAT, A.: **The role of acetaldehyde in the actions of ethanol**, p. 159 (K. O. Lindros and J. C. Lindros eds.), Helsinki, Finland (1975).