

agiria – agyria

Authored by
memjavad

October 22, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *agiria – agyria*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=1161>

Agyria

Primary Disciplinary Field(s): Neurología, Genética, Pediatría, Neurodesarrollo.

1. Definición Central y Clasificación

La agiria (del griego *a-*, sin, y *gyros*, círculo o pliegue) es una malformación cerebral congénita extremadamente grave caracterizada por la ausencia total o casi total de circunvoluciones (giros) y surcos en la superficie de la corteza cerebral. Esta condición resulta en una apariencia macroscópica del cerebro que es anormalmente lisa, asemejándose al cerebro de especies inferiores en la escala evolutiva, donde la complejidad cortical aún no ha desarrollado el patrón de pliegues característico de los primates y los humanos. La agiria es, de hecho, el extremo más severo del espectro de trastornos conocidos colectivamente como [Lisencefalia](#), específicamente la Lisencefalia Clásica o Tipo I, donde el grado de simplificación cortical es máximo, abarcando hemisferios completos.

Desde una perspectiva patológica y de desarrollo, la agiria representa un fallo catastrófico en la fase tardía de la neurogénesis, conocida como migración neuronal. Normalmente, entre las semanas 12 y 24 de gestación, las neuronas generadas en la zona ventricular y subventricular migran radialmente hacia la superficie cortical para formar las seis capas corticales funcionales. En la agiria, este proceso de migración se interrumpe o es defectuoso, impidiendo que las neuronas alcancen sus destinos correctos y, crucialmente, fallando en el mecanismo que impulsa la expansión y el plegamiento de la superficie cortical. La consecuencia directa de esta migración abortada es la formación de una corteza anormalmente gruesa, conocida como paquigiria, pero en el caso de la agiria pura, la superficie es completamente lisa, sin evidencia de plegamiento.

La clasificación moderna sitúa la agiria dentro de las malformaciones del desarrollo cortical, específicamente en el grupo de las anomalías de la migración neuronal. El espectro de la Lisencefalia Tipo I se divide típicamente según la gravedad y la extensión del plegamiento residual: la agiria representa el Grado 1, caracterizado por una superficie completamente lisa en todo el cerebro; los grados intermedios combinan áreas de agiria con áreas de paquigiria (giros anchos y planos); mientras que la paquigiria leve representa el extremo menos grave. La distinción es crucial porque el grado de agiria se correlaciona directamente con la gravedad de la discapacidad neurológica y el pronóstico del paciente. La presencia de agiria bilateral y simétrica casi siempre implica una disfunción cerebral global y profunda.

Microscópicamente, la corteza afectada por agiria no presenta la organización laminar normal de seis capas. En su lugar, se observa una estructura de cuatro capas, que incluye una capa molecular superficial, una capa celular externa hipoplásica, una capa celular interna muy gruesa y desorganizada compuesta por neuronas que no migraron completamente, y finalmente una capa de sustancia blanca. Esta desorganización arquitectónica, sumada a la ausencia de la vasta

superficie de contacto proporcionada por los pliegues, es la base funcional de las profundas deficiencias cognitivas, motoras y epilépticas que caracterizan la condición de agiria, haciendo imposible la función cortical compleja.

2. Etiología y Bases Genéticas

La etiología de la agiria es predominantemente de origen genético, aunque existen causas ambientales raras (como infecciones virales congénitas o isquemia grave) que pueden mimetizar el fenotipo. Sin embargo, la inmensa mayoría de los casos de Lisencefalia Tipo I, que incluye la agiria, están ligados a mutaciones en genes que codifican proteínas esenciales para la migración neuronal y la organización del citoesqueleto. La identificación de estos genes ha sido fundamental para comprender la patogénesis subyacente de la malformación, revelando que la agiria no es una única enfermedad, sino un fenotipo resultante de múltiples fallos moleculares que convergen en la interrupción del mismo proceso biológico.

Dos de los genes más frecuentemente implicados en la Lisencefalia Tipo I son el gen **PAFAH1B1** (anteriormente conocido como LIS1) y el gen **DCX** (Doublecortina). Las mutaciones en **PAFAH1B1**, ubicado en el cromosoma 17p13.3, son responsables de aproximadamente el 60% de los casos no sindrómicos de Lisencefalia Tipo I. LIS1 codifica una proteína asociada a los microtúbulos que es crucial para la regulación de la dineína y la migración nuclear de las neuronas en desarrollo. La pérdida de función de LIS1 típicamente resulta en una Lisencefalia grave y posterior agiria, a menudo con un patrón posterior-a-anterior de severidad. Cuando la delección cromosómica es más extensa e incluye genes adyacentes a LIS1, se puede manifestar el [Síndrome de Miller-Dieker](#), que combina la agiria/paquigiria con otras anomalías faciales y orgánicas, lo que subraya la importancia de este locus genético.

El segundo gen clave es **DCX**, localizado en el cromosoma X. Las mutaciones en DCX causan Lisencefalia ligada al cromosoma X. Debido a su patrón de herencia, esta mutación se manifiesta de manera diferente según el sexo: en varones, que solo tienen un cromosoma X, la mutación típicamente resulta en agiria o paquigiria grave. En mujeres heterocigotas, el trastorno suele manifestarse como una heterotopia subcortical en banda o "doble corteza", donde las neuronas que fallan en su migración se detienen a mitad de camino, formando una capa gruesa de neuronas debajo de la corteza. DCX codifica una proteína que estabiliza los microtúbulos, esencial para la forma y movimiento de las neuronas migratorias. Otros genes menos comunes que también pueden provocar agiria incluyen **TUBA1A**, **ARX**, y **RELN**, cada uno afectando diferentes aspectos del andamiaje o señalización necesarios para el correcto posicionamiento neuronal.

La Lisencefalia Tipo II, o "corteza en empedrado" (cobblestone cortex), aunque fenotípicamente distinta (implica una sobremigración neuronal), también puede presentar una superficie cerebral lisa y, por lo tanto, ser clasificada clínicamente como agiria. Esta forma está típicamente asociada

con defectos en la glicosilación de proteínas de la membrana basal, y se encuentra en síndromes como el Síndrome de Walker-Warburg, la Enfermedad Músculo-Ojo-Cerebro (MEB) y la Distrofia Muscular Congénita tipo Fukuyama. La comprensión de esta diversidad genética enfatiza la necesidad de un diagnóstico molecular preciso para el asesoramiento genético familiar, ya que el riesgo de recurrencia y el patrón de herencia varían drásticamente entre las mutaciones de LIS1 (autosómico dominante) y DCX (ligado al X).

3. Características Clínicas y Manifestaciones

Las manifestaciones clínicas de la agiria son extremadamente graves y se hacen evidentes desde el período neonatal o la primera infancia, reflejando el daño estructural masivo y global del cerebro. La ausencia de pliegues corticales implica una reducción drástica de la superficie funcional disponible para el procesamiento de información, resultando en una disfunción neurológica profunda y generalizada. La presentación inicial a menudo incluye **hipotonía** (tono muscular extremadamente bajo), dificultades de alimentación que requieren intervenciones tempranas, y una falta de hitos del desarrollo motor y cognitivo.

La característica clínica más devastadora y universalmente presente en la agiria es la **epilepsia refractaria**. Las convulsiones suelen comenzar en los primeros meses de vida, a menudo manifestándose como espasmos infantiles (Síndrome de West) o convulsiones focales y generalizadas complejas. La desorganización de la arquitectura cortical (la corteza de cuatro capas) crea circuitos neuronales anómalos que son inherentemente hiperexcitables. El control de estas convulsiones es notoriamente difícil, requiriendo múltiples fármacos antiepilépticos y, a menudo, resultando en un estado epiléptico que contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad.

El desarrollo psicomotor está severamente comprometido. Los niños con agiria experimentan un retraso global profundo. La mayoría nunca adquiere la capacidad de caminar de forma independiente, y solo una minoría puede lograr sentarse con apoyo. La comunicación verbal es generalmente inexistente o extremadamente limitada. La **discapacidad intelectual** asociada con la agiria es considerada profunda, ya que las áreas corticales responsables de las funciones ejecutivas, el lenguaje y la memoria están gravemente subdesarrolladas o desorganizadas. Además, muchos pacientes desarrollan **microcefalia** progresiva (una circunferencia de la cabeza que cae por debajo de la norma), aunque al nacer el tamaño de la cabeza puede ser normal.

Otras manifestaciones sistémicas pueden acompañar la agiria, especialmente si está asociada con un síndrome genético más amplio (como Miller-Dieker). Estas pueden incluir anomalías en otros órganos, como el corazón, el riñón o el sistema esquelético. Las complicaciones respiratorias son comunes y representan una causa principal de muerte, ya sea por aspiración crónica debido a la disfunción de la deglución o por el debilitamiento general del control central de

la respiración. Por lo tanto, el manejo de la agiria es un esfuerzo de cuidado paliativo intensivo centrado en maximizar el confort y controlar los síntomas más debilitantes.

4. Diagnóstico y Técnicas de Imagen

El diagnóstico de la agiria puede realizarse tanto en la etapa prenatal como postnatal, siendo las técnicas de neuroimagen esenciales para la confirmación. El diagnóstico prenatal es posible mediante la ecografía fetal de alta resolución y, más eficazmente, mediante la **Resonancia Magnética Fetal** (RMF). El plegamiento cortical normal comienza a ser evidente alrededor de la semana 24 de gestación; por lo tanto, la sospecha de agiria o lisencefalia surge cuando la RMF realizada después de la semana 24-26 muestra una superficie cortical inusualmente lisa. La RMF también permite evaluar el grosor cortical, que se encuentra típicamente aumentado, y detectar anomalías asociadas como la hipoplasia del cuerpo calloso o anomalías cerebelosas.

El diagnóstico postnatal se confirma definitivamente mediante la **Resonancia Magnética Nuclear** (RMN) cerebral. La RMN es la herramienta de elección ya que proporciona una visualización detallada de la arquitectura cortical y subcortical. Los hallazgos característicos incluyen la ausencia completa de giros y surcos, lo que confiere al cerebro una apariencia de "figura de ocho" en los cortes axiales superiores debido a la falta de desarrollo de los surcos de Silvio. Además, la RMN revela la corteza engrosada y la interfaz desorganizada entre la materia gris y la materia blanca, a menudo con áreas de heterotopia (cúmulos de neuronas ectópicas) o quistes, dependiendo de la etiología específica.

Una vez que se confirma la agiria mediante imagen, el siguiente paso crucial es el diagnóstico etiológico a través de pruebas genéticas. El análisis genético, a menudo mediante paneles de secuenciación de próxima generación o secuenciación del exoma completo, es fundamental para identificar la mutación subyacente (e.g., LIS1, DCX, TUBA1A). La identificación genética no solo proporciona una causa definitiva para los padres, sino que también es vital para el asesoramiento genético. Por ejemplo, una mutación ligada al X (DCX) tiene implicaciones de recurrencia muy diferentes a una mutación autosómica dominante *de novo* (LIS1), y el conocimiento preciso permite a los especialistas estimar con mayor precisión el pronóstico asociado, ya que ciertas mutaciones se correlacionan con un fenotipo más grave que otras.

5. Manejo y Pronóstico

El manejo de la agiria es fundamentalmente de soporte y paliativo, dada la naturaleza estructural e irreversible de la malformación cerebral. El objetivo principal es mejorar la calidad de vida del paciente, controlar los síntomas más angustiantes y prevenir complicaciones secundarias. El cuidado requiere un equipo multidisciplinario extenso que incluye neurólogos pediátricos, genetistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas y especialistas en nutrición.

El pilar del manejo sintomático es el control de la epilepsia. Dada la refractariedad de las convulsiones, los neurólogos deben emplear regímenes complejos de politerapia antiepiléptica, a menudo explorando opciones como la dieta cetogénica o, en raras ocasiones, procedimientos quirúrgicos paliativos como la callosotomía, aunque estos últimos tienen un beneficio limitado en el contexto de un daño cortical tan extenso. La monitorización electroencefalográfica continua es a menudo necesaria para ajustar los tratamientos y responder a los episodios de estado epiléptico.

Otro desafío crítico es el manejo nutricional. La disfunción de la deglución y el reflujo gastroesofágico son casi universales, lo que conduce a un riesgo crónico de aspiración y a un fallo en el crecimiento. En la mayoría de los casos de agiria grave, se requiere la colocación temprana de una **gastrostomía** para asegurar una nutrición e hidratación adecuadas, reduciendo el riesgo de neumonía por aspiración. La fisioterapia y la terapia ocupacional son esenciales para mitigar la espasticidad, prevenir contracturas y proporcionar estimulación sensorial, aunque el potencial de desarrollo motor es extremadamente limitado.

El pronóstico para los pacientes con agiria es sombrío. La severidad de la malformación se correlaciona con una esperanza de vida significativamente reducida. La mayoría de los niños con agiria bilateral y completa no sobreviven más allá de la infancia o la primera adolescencia. Las principales causas de mortalidad incluyen las complicaciones respiratorias (neumonía por aspiración) y las complicaciones neurológicas (epilepsia intratable o estado epiléptico). El impacto en la familia es inmenso, requiriendo un apoyo psicológico y social continuo, y la toma de decisiones éticas y médicas complejas en torno a la intensidad del cuidado y la reanimación.

6. Investigación Actual y Desafíos

La investigación actual en agiria y lisencefalia se centra en varios frentes, principalmente en la elucidación de los mecanismos moleculares precisos que regulan la migración neuronal y en el desarrollo de modelos de enfermedad. El desafío principal es que, dado que la malformación ocurre durante el desarrollo fetal temprano y es estructuralmente irreversible, cualquier intervención terapéutica exitosa requeriría ser aplicada *in utero* o inmediatamente después del nacimiento, antes de que el daño estructural se consolide.

Un área de intensa investigación es el estudio de las interacciones entre las proteínas mutadas (como LIS1 y DCX) y el citoesqueleto. Los investigadores están utilizando modelos celulares y animales (particularmente ratones y hurones) para recrear los defectos de la migración neuronal y observar cómo la alteración de estas proteínas afecta la polaridad celular, la velocidad de migración y la detención neuronal. El objetivo es identificar puntos de control farmacológicos que podrían ser modulados para "rescatar" la migración neuronal defectuosa antes de que culmine en el fenotipo de agiria.

El avance en la tecnología de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) ha abierto nuevas

vías. Los científicos pueden tomar células de pacientes con agiria, reprogramarlas en iPSCs y luego diferenciarlas en neuronas corticales, creando "cerebros en un plato" (organoides cerebrales). Estos organoides permiten estudiar la migración neuronal defectuosa *in vitro*, probar la eficacia de compuestos farmacológicos en un entorno humano y comprender mejor cómo la desorganización de las capas corticales se establece en las primeras etapas del desarrollo, evitando así la necesidad de experimentación directa en el feto.

A pesar de estos avances, el desarrollo de terapias curativas sigue siendo un desafío formidable. La terapia génica para reemplazar o corregir genes mutados como LIS1 o DCX es conceptualmente posible, pero la entrega de vectores virales al cerebro fetal en desarrollo sin causar daño colateral presenta obstáculos técnicos y éticos significativos. Por lo tanto, el enfoque clínico actual y futuro a corto plazo sigue siendo la detección temprana y el manejo sintomático intensivo, mientras que la investigación fundamental continúa buscando una ventana terapéutica para la prevención o la reversión parcial de esta devastadora malformación.

7. Lecturas Adicionales

[Lisencefalia \(Wikipedia\)](#)

[PAFAH1B1-Associated Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia \(NIH GeneReviews\)](#)

[Agyria-Pachygyria \(Orphanet\)](#)