

# Holoprosencefalia y su relación con diabetes mellitus durante el embarazo

Ronny Kershenovich Sefchovich,\* Rita Argelia Rivera Becerril,\*\* Magdalena Esparza Gamboa,\*\*\* Nicole Horta Guerra\*\*\*\*

## RESUMEN

Se presenta el reporte de caso de un paciente masculino nacido a las 36 semanas de gestación, con antecedente de ser hijo de madre portadora de diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento a base de metformina e insulina; refirió eventos de hiperglucemia, sin reporte de hemoglobina glucosilada. Ultrasonido prenatal, con evidencia de polihidramnios. Desde el nacimiento se detectaron múltiples dismorfas y alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hiperglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia). Posteriormente, cursó con proceso infeccioso sistémico, anemia, acidosis metabólica y apneas; se realizó ultrasonido transfontanelar, que reveló una hemorragia intraventricular grado II. A los siete días de vida presentó un episodio de crisis convulsivas, por lo que se realizó una resonancia magnética nuclear, que evidenció holoprosencefalia semilobar, hipoplasia de ambos nervios ópticos con disminución de la cámara anterior y ventrículos laterales fusionados.

**Palabras clave:** Holoprosencefalia, diabetes mellitus en el embarazo, teratógeno.

**Nivel de evidencia:** IV

## *Holoprosencephaly and its relation with diabetes mellitus during pregnancy*

### ABSTRACT

*This is a case report of a male patient born at 36 weeks of gestation, with a history of being son of a diabetic mother treated with metformin and insulin, with events of hyperglycemia and no reports of her glycosylated hemoglobin. There was a prenatal ultrasound with evidence of polyhydramnios. Multiple dysmorphic features and metabolic disturbances (hypoglycemia, hyperglycemia, hyperbilirubinemia, and hypocalcemia) were detected at birth. He was subsequently studied for systemic infectious processes, anemia, metabolic acidosis, and apneas. A transfontanelar ultrasound was performed, reporting intraventricular hemorrhage grade II. At the 7th day of life, he presented an episode of seizures, so a magnetic resonance was performed and it showed semilobar holoprosencephaly, hypoplasia of both optic nerves with a decrease of the anterior chamber and fused lateral ventricles.*

**Key words:** Holoprosencephaly, diabetes during pregnancy, teratogen.

**Level of evidence:** IV

\* Médico Genetista, Centro Médico ABC.

\*\* Neonatóloga, Hospital Infantil Privado Star Médica.

\*\*\* Médica residente de Pediatría de tercer año, Hospital Infantil Privado Star Médica.

\*\*\*\* Estudiante de Pregrado, Escuela de Medicina TEC-ABC.

Recibido para publicación: 03/12/2017. Aceptado: 15/06/2018.

Correspondencia: **Ronny Kershenovich Sefchovich**

Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, CEGOP Consultorio 337, Col. Tlaxala, Santa Fe, 05300, Del. Cuajimalpa, Ciudad de México.  
Teléfono: 1103-1741  
E-mail: genetista@me.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una patología que se ha vuelto un problema de salud a nivel global. Se sabe que la no detección oportuna de la diabetes, así como su manejo tardío, conducen a complicaciones en la salud. Las mujeres en edad reproductiva que son diabéticas deben llevar un control adecuado basado en dieta, ejercicio y medicamentos para evitar las complicaciones que pudieran tener a causa de la diabetes durante un embarazo. A continuación, damos a conocer un reporte de caso de holoprosencefalia a causa de diabetes mellitus durante la gestación.

## CASO CLÍNICO

Presentamos a un paciente masculino producto de la gesta tres, hijo de madre de 35 años de edad con antecedente de un aborto, portadora de diabetes mellitus tipo 2, tratada de forma regular con metformina. A partir del primer mes de embarazo, se cambió el manejo a insulina; sin embargo, persistió con hiperglucemia, por lo que requirió reajustes en el esquema en diversas ocasiones. No se cuenta con determinación de hemoglobina glucosilada; presentó cifras de glucosa sérica hasta de 360 mg/dL. En el control prenatal se realizaron cuatro ultrasonidos obstétricos y uno en 4D, que se reportaron normales, sólo en el último se observó la presencia de polihidramnios. Se obtuvo a las 36 semanas de gestación vía abdominal debido a sospecha de macrosomía y trabajo de parto. Nació vigoroso, sólo requirió maniobras básicas de reanimación. Peso: 3,005 g, talla: 47 cm, Apgar: 8/9. Desde su nacimiento, a la exploración física se apreció con microcefalia, fontanela anterior amplia, piel reticulada, cara redonda, hipertriosis, hipotelorismo, pestañas escasas, microftalmía bilateral, cejas arqueadas y escasas, nariz ancha con puente nasal alto y punta corta, filtrum largo, labios delgados, pabellones auriculares grandes, cuello corto y región oral con paladar alto (*Figura 1*); el resto sin alteraciones. Posteriormente, cursó con trastornos metabólicos caracterizados por hipoglucemia, hipocalcemia, y luego, hi-

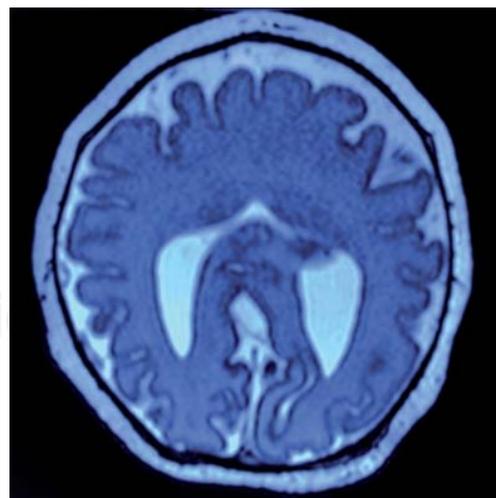


**Figura 1.** Características dismórficas. **A.** Se aprecia microcefalia, piel reticulada, cara redonda, hipertriosis, hipotelorismo, pestañas escasas, microftalmía bilateral, cejas arqueadas y escasas, nariz ancha con puente nasal alto y punta corta, filtrum largo, labios delgados. **B.** Pabellones auriculares grandes, cuello corto.

perglucemia e hiperbilirrubinemia. Así mismo, tuvo datos de respuesta inflamatoria sistémica y choque, por lo que requirió apoyo con ventilación mecánica y aminos. A los siete días de vida extrauterina, presentó cinco episodios de apnea, por lo que se realizó un ultrasonido transfontanelar, en el cual se reportó hemorragia intracraneal grado II. Más adelante, tuvo crisis convulsivas clónicas y algunas sutiles, por lo que se dio manejo anticósmico. Así mismo, se llevó a cabo una tomografía axial computarizada de cráneo, en la cual se describió holoprosencefalia semilobar y agenesia de cuerpo caloso. Se completó el abordaje diagnóstico con la realización de una resonancia magnética nuclear, lo que confirmó el diagnóstico de holoprosencefalia semilobar, además de hipoplasia de ambos nervios ópticos, con disminución del tamaño de la cámara anterior y ventrículos laterales fusionados, formando un ventrículo único, ausencia de cuerpo caloso y *septum pellucidum* (*Figura 2*).

## REVISIÓN DEL TEMA

La holoprosencefalia se define como la separación incompleta de los dos hemisferios cerebrales.<sup>1,2</sup> Afecta aproximadamente a uno de cada 8,000 nacidos vivos y es la causa más común de anomalía estructural en el desarrollo del prosencéfalo, resultando en dismorfias faciales, deterioro neurológico y otras secuelas clínicas. Es un desorden de la gastrulación, dado que ocurre dentro de las dos a tres semanas postconcep-



**Figura 2.** Resonancia magnética de cráneo T2. Corte coronal en T2 donde se aprecia holoprosencefalia semilobar, ventrículos laterales fusionados, formando un ventrículo único, ausencia de cuerpo caloso y *septum pellucidum*.

cionales, entre los 18 y 28 días de gestación.<sup>3</sup> La incidencia y el diagnóstico de esta entidad son variables, existen estadísticas diferentes reportadas según el lugar y la población analizada. La holoprosencefalia es la malformación del cerebro anterior más común; ocurre en uno de cada 250 fetos y uno de cada 8,000 recién nacidos vivos. El 25% de los casos se asocia con síndromes con malformaciones múltiples y un cariotipo normal. La holoprosencefalia se puede deber a anomalías cromosómicas, con una elevada prevalencia en trisomía 13 (hasta en un 70%) y trisomía 18 y triploidías. También se han relacionado síndromes e incidencia familiar con la patología.<sup>4,5</sup> En el desarrollo intrauterino, a los 24 días de gestación se cierra el neuroporo rostral; dicho cierre conduce a la formación del prosencéfalo. A los 74 días de gestación comienzan a cruzarse los primeros axones en la región dorsal de la placa comisural destinada a convertirse en el cuerpo calloso, el cual adquiere su configuración final a los 115 días de gestación. La presencia del cuerpo calloso es uno de los factores determinantes de la anatomía de la región medial del cerebro.<sup>3,6</sup>

Esta entidad se clasifica en cuatro tipos según la naturaleza de la malformación determinada por neuroimagen o por examen de patología. La forma alobar se caracteriza por una falta de separación difusa de la corteza, con un ventrículo único y ausencia de cisura interhemisférica; la semilobar, por una falta de separación de los lóbulos frontales; la lobar, por falta de separación de los lóbulos frontales en su porción basal, pero con algo de continuidad en la corteza frontal; por último, la variante interhemisférica, que consiste en la no separación de los lóbulos frontales y parietales. Respecto al fenotipo y deterioro neurológico, la forma alobar es la forma más severa, la semilobar tiene menos manifestaciones, pero las anomalías motoras persisten y son graves; las formas lobares y la variante interhemisférica son similares en cuanto a las malformaciones y el deterioro neurológico.<sup>5</sup>

Las manifestaciones clínicas involucran al sistema nervioso central, con posibles dimorfismos faciales que se relacionan estrechamente con el desarrollo neurológico dado por las anomalías del prosencéfalo, de allí que el fenotipo de las formas más severas se caracterice por microcefalia marcada, ciclopía, sinoftalmía y *proboscis*.<sup>2</sup> Pueden presentarse otras características clínicas, como ausencia de tractos y bulbos olfatorios (arrinencefalia), agenesia del cuerpo calloso, hipopituitarismo, incisivo central superior único, hipoplasia orbitaria, anomalías oculares y de las extremidades.<sup>7</sup> Los niños con holoprosencefalia pueden

exhibir otros problemas médicos: desarrollo neurológico retrasado, epilepsia, retraso mental, hipotonía, debilidad, espasticidad, distonía y movimientos anormales, así como microcefalia, hipo- o hipertelorismo, defectos de la línea media o labio y paladar hendido, aplanamiento nasal, incisivo central superior único, hipoplasia de la órbita, diabetes insípida, déficit de la hormona del crecimiento, hipoplasia adrenal, hipogonadismo o hipoplasia tiroidea, alteraciones en la alimentación y la mecánica de la deglución, inestabilidad térmica.<sup>2,6</sup>

La etiología de la holoprosencefalia es en extremo heterogénea y aún no dilucidada. Hay genes descritos que se involucran con el desarrollo de la holoprosencefalia tales como SHH (Sonic Hedgehog), ZIC2 (Zinc Finger Protein of Cerebellum 2), SIX3 (Six Oculis Homeobox, Drosophila, Homolog of, 3), TGIF (Transforming Growth Factor-Beta Induced Factor) y GLI2 (Gli-Krüppel Family Member 2).<sup>8</sup> Uno de los procesos involucrados en el desarrollo, tanto del cerebro como de la cara, es la mediación de XIAP (X-linked inhibitory apoptosis protein) que regula la sobrevivencia celular y la apoptosis durante la embriogénesis.<sup>9-11</sup>

Se han descrito múltiples teratógenos (como etanol, citomegalovirus, salicilatos, antiepilépticos, ácido retinoico) y factores ambientales como la hipocolesterolemia y la diabetes materna —esta última relacionada con un aumento de riesgo hasta de 200 veces más—.<sup>1,3</sup> Los únicos factores ambientales formalmente reconocidos y asociados son diabetes mellitus insulino dependiente (1% de riesgo de holoprosencefalia) y alcoholismo materno, con un riesgo acumulativo con tabaquismo. Se ha documentado desde los años 90 la relación directamente proporcional entre la hemoglobina glucosilada y malformaciones fetales.<sup>12,13</sup> Se ha vinculado también con exposición prenatal a fármacos como ácido retinoico, inhibidores de la síntesis de colesterol o infecciones como citomegalovirus, toxoplasma o rubéola.<sup>6</sup> Para el diagnóstico, típicamente se requieren, de inicio, estudios de imagen anormales en el periodo prenatal y hallazgos al examen físico, con o sin historia familiar de la patología. Es necesario indagar en los factores de riesgo.<sup>2</sup> La resonancia magnética provee la mejor calidad diagnóstica; alternativas de imagen son el ultrasonido, o bien la tomografía. De manera prenatal, el ultrasonido de cara y hoz cerebral puede ser de utilidad para el diagnóstico de las formas alobar y semilobar tan temprano como en el primer trimestre del embarazo. El ultrasonido continúa siendo el estándar de oro del diagnóstico prenatal, aunque es menos

sensible para la detección de formas leves de holoprosencefalia. Cabe mencionar que entre las principales causas de polihidramnios detectado por este método se encuentran las anomalías fetales y diabetes mellitus.<sup>7,14</sup> El pronóstico se relaciona de forma directa con la severidad de la malformación.<sup>6</sup>

### DISCUSIÓN

La holoprosencefalia afecta a alrededor de uno de cada 8,000 nacidos vivos y es la causa más común de anomalía estructural en el desarrollo del prosencéfalo.<sup>3</sup> Su incidencia y diagnóstico son variables y existen estadísticas diferentes reportadas según el lugar y la población analizada. Por lo general, las manifestaciones clínicas involucran al sistema nervioso central, con posibles dimorfismos faciales que se relacionan de manera estrecha con el desarrollo neurológico dado por las anomalías del prosencéfalo; por esto, el fenotipo cambia dependiendo de la gravedad. Lo más frecuente es que se caracterice por microcefalia marcada, ciclopía, sinoftalmía y *proboscis*, pero pueden presentarse otras características clínicas, como ausencia de tractos y bulbos olfatorios, agenesia del cuerpo caloso, hipopituitarismo, incisivo central superior único, hipoplasia orbitaria, anomalías oculares y de las extremidades.<sup>2,7</sup> La holoprosencefalia es en extremo heterogénea y su etiología es diversa. Se han descrito múltiples teratógenos y factores ambientales que contribuyen a la formación de la holoprosencefalia. La diabetes materna se relaciona con un aumento de riesgo hasta de 200 veces más.<sup>1,3</sup> En la década de 1990, se documentó la relación directamente proporcional entre los niveles de hemoglobina glucosilada y malformaciones fetales.<sup>12,13</sup> Su diagnóstico de imagen anormal en el periodo prenatal, hallazgos al examen físico —con o sin historia familiar de la patología— y factores de riesgo (como exposición a teratógenos) son indispensables para tomar medidas adecuadas.<sup>2</sup> El ultrasonido prenatal y la resonancia magnética fetal proveen la mejor calidad diagnóstica cerebral y pueden ser de utilidad para el diagnóstico temprano, incluso en el primer trimestre del embarazo.

### CONCLUSIÓN

Los autores, así como las revisiones de la literatura, recomiendan la realización de una historia clínica exhaustiva con énfasis en los antecedentes patológicos, exposición a teratógenos y uso de medicamentos durante y antes del embarazo, así como llevar a cabo

un diagnóstico prenatal temprano para identificar posibles complicaciones y, junto con la pareja, tomar decisiones importantes con respecto al embarazo. De los teratógenos y factores ambientales conocidos, la diabetes mellitus en el embarazo conlleva riesgos aumentados de presentar alteraciones de diferentes magnitudes; sin duda alguna, la holoprosencefalia está al frente de ellas. Un buen manejo por parte de los especialistas antes del embarazo y durante el mismo ayudan a evitar este tipo de patologías y sus consecuencias, que en la mayoría de las veces son letales.

### BIBLIOGRAFÍA

- Alfonso O, Papazian S, Sinisterra. Malformaciones cerebrales en el recién nacido: holoprosencefalia y agenesia del cuerpo caloso. *Rev Neurol*. 2003; 36 (2): 179-184.
- Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 8.
- Raam MS, Solomon BD, Muenke M. Holoprosencephaly: a guide to diagnosis and clinical management. *Indian Pediatr*. 2011; 48 (6): 457-466.
- Geng X, Oliver G. Pathogenesis of holoprosencephaly. *J Clin Invest*. 2009; 119 (6): 1403-1413.
- Solomon BD, Mercier S, Vélez JI, Pineda-Alvarez DE, Wyllie A, Zhou N et al. Analysis of genotype-phenotype correlations in human holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010; 154C (1): 133-141.
- Jones KL, Adam MP. Evaluation and diagnosis of the dysmorphic infant. *Clin Perinatol*. 2015; 42 (2): 243-261, vii-viii.
- Muenke M, Beachy PA. Genetics of ventral forebrain development and holoprosencephaly. *Curr Opin Genet Dev*. 2000; 10 (3): 262-269.
- Granato L, Pinto CF, de Castro NP Jr, Rocha A, Bellido Rios OA. Holoprosencephaly—report of two cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005; 69 (11): 1563-1568.
- Aoto K, Trainor PA. Co-ordinated brain and craniofacial development depend upon Patched1/XIAP regulation of cell survival. *Hum Mol Genet*. 2015; 24 (3): 698-713.
- Blaas HG, Eriksson AG, Salvesen KA, Isaksen CV, Christensen B, Møllerløkken G et al. Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19 (1): 24-38.
- Solomon BD, Bear KA, Wyllie A, Keaton AA, Dubourg C, David V et al. Genotypic and phenotypic analysis of 396 individuals with mutations in Sonic Hedgehog. *J Med Genet*. 2012; 49 (7): 473-479.
- Ben-Chetrit A, Hochner-Celnikier D, Ron M, Yagel S. Hydramnios in the third trimester of pregnancy: a change in the distribution of accompanying fetal anomalies as a result of early ultrasonographic prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162 (5): 1344-1345.
- Thompson DM, Dansereau J, Creed M, Ridell L. Tight glucose control results in normal perinatal outcome in 150 patients with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1994; 83 (3): 362-366.
- Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177 (5): 1165-1171.