



Seminario N° 18: Holoprosencefalia y Agenesia del Cuerpo Calloso

Dr. Daniel Martin Navarrete*, Dra Daniela Cisternas Olguin,
Dr. Rodrigo Terra Valdes, Dr. Juan G Rodriguez Aris
* Becado Medicina Materno Fetal

Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO)
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Holoprosencefalia

- Es el resultado de la ausencia o el incompleto clivaje del prosencéfalo

Holoprosencefalia

- **1980. Kurtz y cols., describe por primera vez el diagnóstico prenatal de holoprosencefalia.**

Lee, G. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2006;34:6:306-308.

- **1986. Toth y cols., reportaron el primer diagnóstico temprano por ultrasonografía.**

Viora, E. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2003;3:74-80.



Polyphemos 800 ac (cyclope).



Holoprosencefalia

- Prevalencia es 1 /10.000-20.000
- En Chile la prevalencia es de 0.66/ 10.000 RNV
- Predominio en feto femenino en 3: 1 en Holoprosencefalia alobar
 - Se postula que es secundario a mayor mortalidad masculina
 - Relación desaparece en holoprosencefalia lobar
- En ecografías 11-14 semanas prevalencia de 1 /1298

Nazer J., Cifuentes L Cortez A. ECLAMC: 41 años de vigilancia de la holoprosencefalia en Chile. Período 1972-2012. Rev Med Chile 2015; 143: 874-879

Kaliaperumal C.,Ndoro S.,Mandiwanza T.,Reidy F., McAuliffe F.,Caird J.,Crimmins D. Holoprosencephaly: antenatal and postnatal diagnosis and outcome. Childs Nerv Syst. 2016 May;32(5):801-9



Etiología

- **Multifactorial**
- **Genética**
 - **Alteración del cariógrama 24-45 %**
 - **73% Trisomía 13**
- **Se conocen 13 genes asociados con HPE, entre ellos Sonic Hedgehog (SHH) que es responsable de 3,7% de todos los casos de HPE y de 17% de los casos familiares**

Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. *Radiographics*. 2015 Jan-Feb;35(1):275-90

Nazer J., Cifuentes L Cortez A. ECLAMC: 41 años de vigilancia de la holoprosencefalia en Chile. Período 1972-2012. *Rev Med Chile* 2015; 143: 874-879



Etiología

- En el 18-25 % de los recién nacidos se reconoce algún síndrome monogénico

Monogenic or presumed monogenic
Meckel syndrome (AR)
Pseudotrisonomy 13 syndrome (AR)
XK aprosencephaly syndrome (AR)
Aprosencephaly (sporadic)
Heterotaxy and holoprosencephaly (AR)
Holoprosencephaly-fetal hypokinesia syndrome (XR)
Genoa syndrome (AR)
Martin syndrome (AD)
Grote syndrome (AR?)
Steinfeld syndrome (AD?)
Lambotte syndrome (AR)
Pallister-Hall syndrome (AD)
Rubinstein-Taybi syndrome
Hydrolethalus syndrome
Kallmann syndrome
Velocardiofacial syndrome
Septo-optic dysplasia
Holoprosencephaly, cutis aplasia, and lipomatous foot pads
Hartsfield syndrome
Brachial amelia-facial clefts
Agnathia-holoprosencephaly (AR?)
Agnathia-holoprosencephaly-situs inversus
Agnathia-holoprosencephaly (sporadic, 42 cases)



Etiología

- **Diabetes mellitus**
- **Teratogenos: alcohol, tabaco, ac retinoico**
- **Infeccioso: Citomegalovirus. Rubeola. Toxoplasma**



Holoprosencefalia

- **Embriología**
 - El prosencefalo su desarrollo consiste en tres fases : formación , clivaje y desarrollo de la línea media
 - Alteraciones de la formación son raras: Atelencefalia y aprosencefalia
 - Alteraciones del clivaje: Holoprosencefalia
 - Alteraciones de la línea media: Agenesia del cuerpo calloso, displasia septo óptica y agenesia del septum pellucidum



Holoprosencefalia

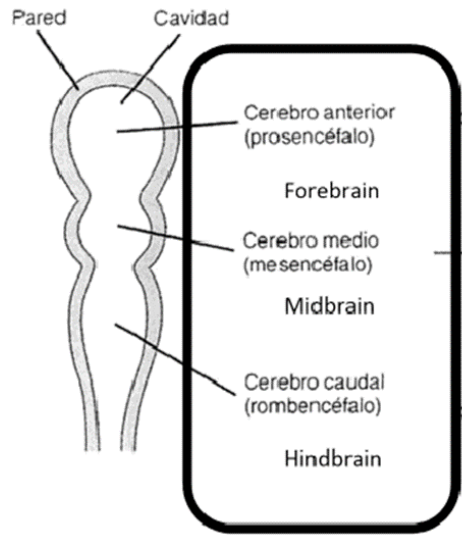
- **Embriología**
 - El prosencefalo a la 5 semanas de gestación sufre el clivaje dividiéndose en el telencéfalo y el diencefalo
 - El telencéfalo dara origen a los hemisferios cerebrales, putamen y nucleo caudados y el diencefalo dara origen al talamo , globus pallidus y vesículas ópticas

Volpe P.,Campobasso G.,De Robertis V., Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. Prenat Diagn. 2009 Apr;29(4):340-54

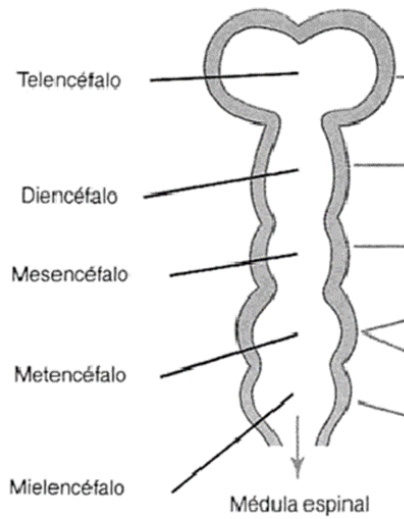


CERPO
 Centro de Estudios de Postgrado

3 vesículas primarias



5 vesículas secundarias



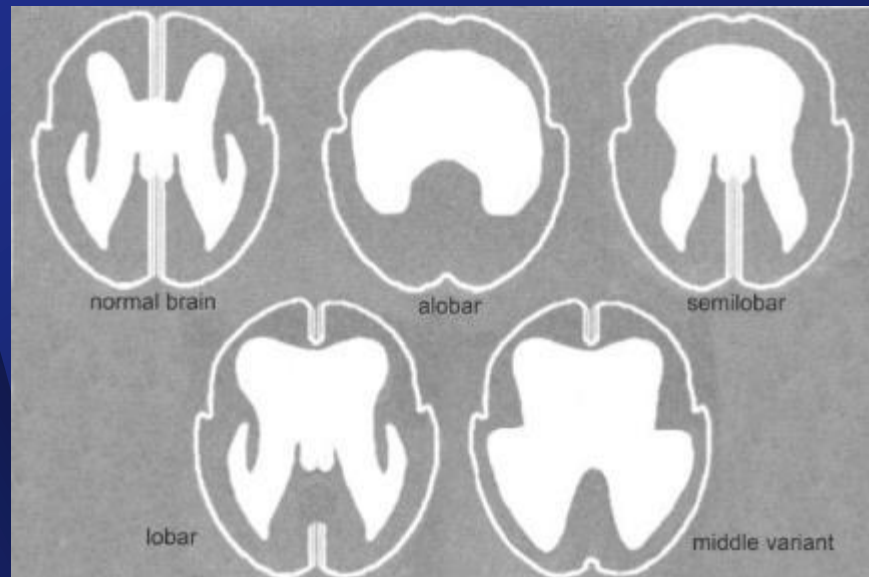
Derivados del adulto de

Paredes	Cavidades
Hemisferios cerebrales	Ventrículos laterales
Tálamo, etc.	Tercer ventrículo*
Cerebro medio	Acueducto
Protuberancia	Parte superior del cuarto ventrículo
Cerebelo	
Bulbo	Parte inferior del cuarto ventrículo

Telencéfalo
 Diencefalo
 Mesencéfalo
 Metencéfalo
 Mielencéfalo

Cerebro anterior (prosencefalo)
 Forebrain
 Cerebro medio (mesencéfalo)
 Midbrain
 Cerebro caudal (rombencéfalo)
 Hindbrain

Holoprosencephalia





Holoprosencephalia

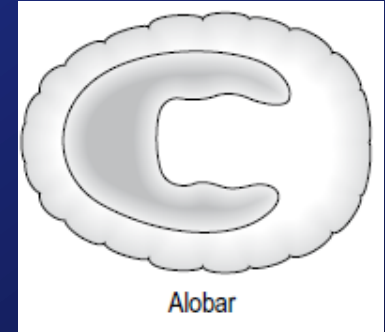
Table 3. Distribution of the anatomic forms of holoprosencephaly

Anatomic form	n	%
Alobar	12	44.4
Semilobar	9	33.3
Lobar	6	22.2

Kaliaperumal C.,Ndoro S.,Mandiwanza T.,Reidy F., McAuliffe F.,Caird J.,Crimmins D.
Holoprosencephaly: antenatal and postnatal diagnosis and outcome. Childs Nerv
Syst. 2016 May;32(5):801-9



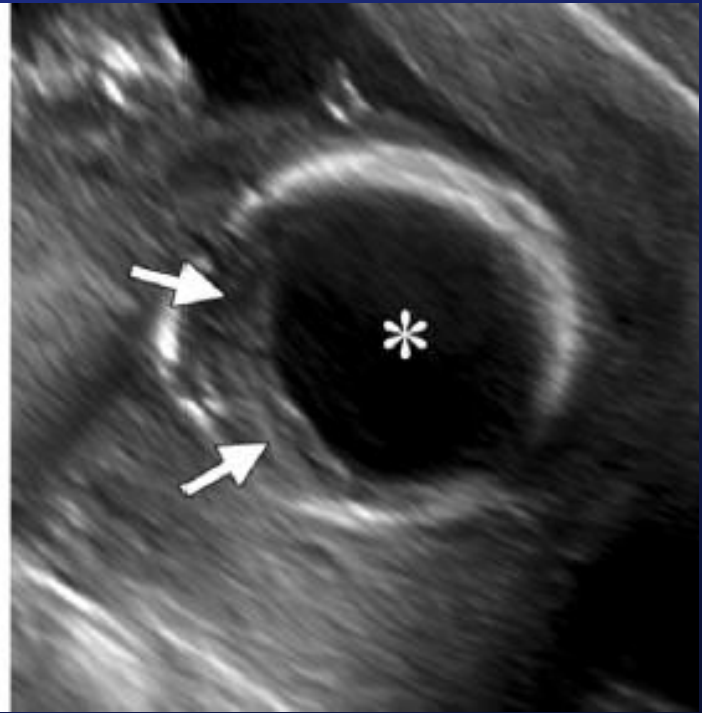
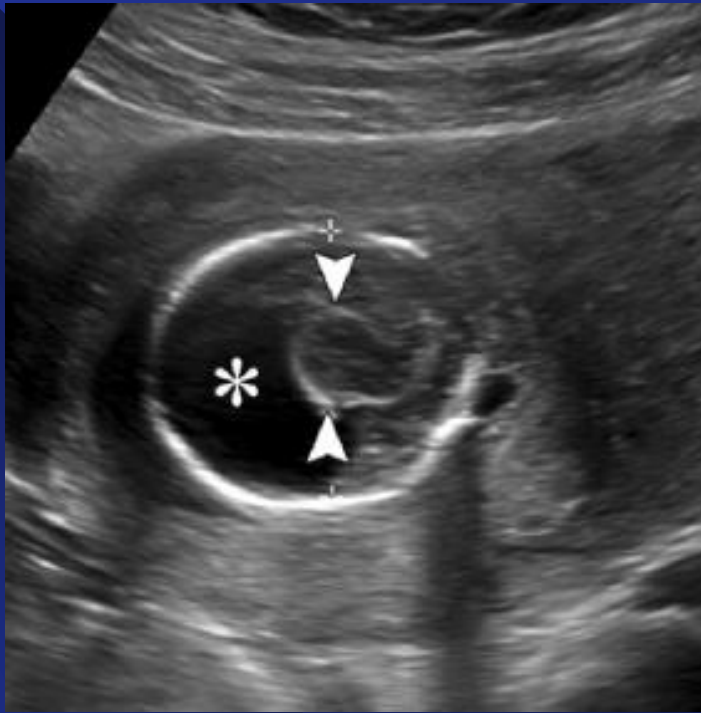
Holoprosencefalia

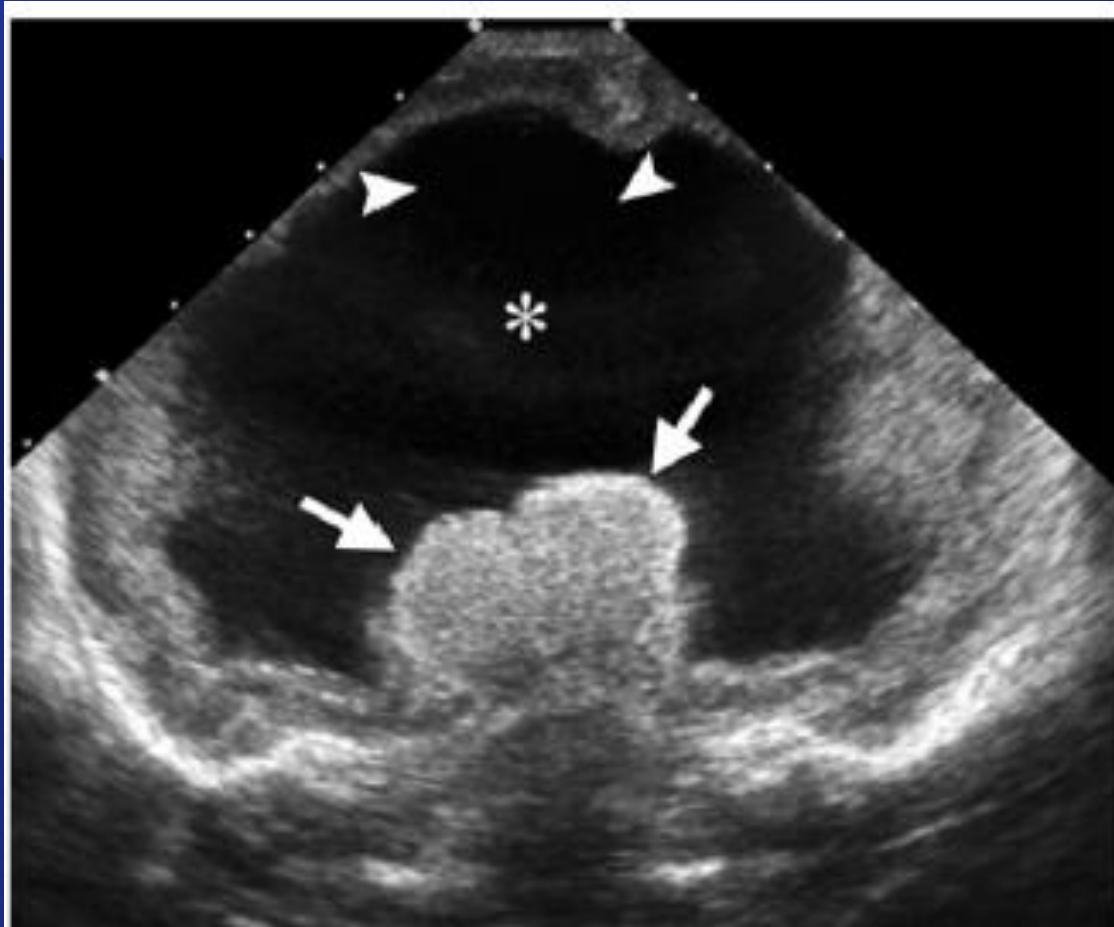


- **Alobar**
 - Se caracteriza por ventrículo primitivo único
 - No hay estructuras línea media: falx cerebral, fisura interhemisferica, tercer ventrículo, bulbo olfatorio y c. Calloso
 - Ganglios basales y Talamos fusionados.
 - Los nervios ópticos pueden estar normal, fusionados o ausentes
 - La arteria cerebral anterior y media puede estar ausente siendo reemplazado por una red de vasos que provienen de la carótida interna y basilar

Volpe P., Campobasso G., De Robertis V., Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. Prenat Diagn. 2009 Apr;29(4):340-54

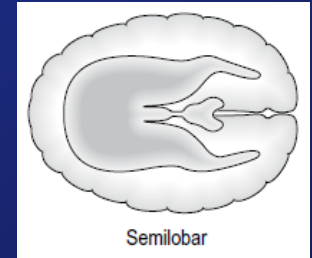
Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. Radiographics. 2015 Jan-Feb;35(1):275-90







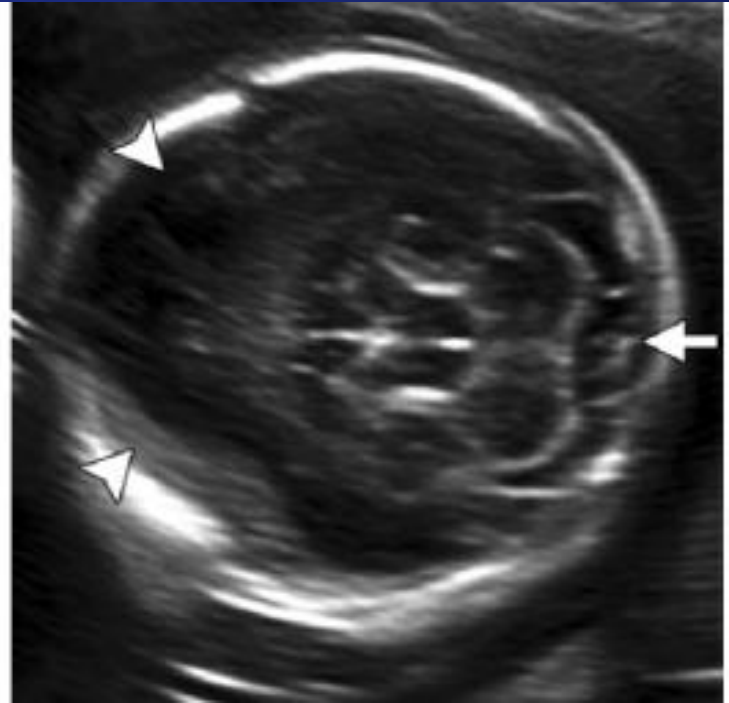
Holoprosencefalia



- **Semilobar**
 - Presencia de rudimentarios ventrículos con cuernos posteriores
 - Fisura interhemisférica parcial, solo del segmento posterior y falx cerebral
 - Fusión de los talamos y agenesia parcial c. Calloso
 - Septum pellucidum siempre ausente

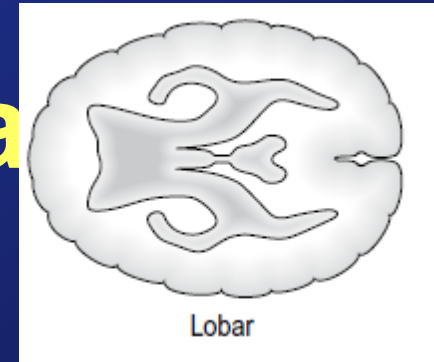
Volpe P.,Campobasso G.,De Robertis V., Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. Prenat Diagn. 2009 Apr;29(4):340-54

Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. Radiographics. 2015 Jan-Feb;35(1):275-90



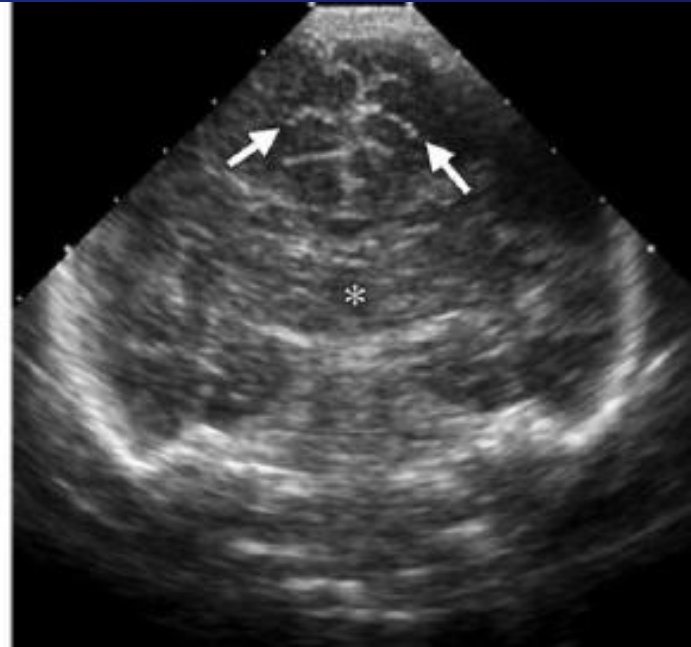


Holoprosencefalia

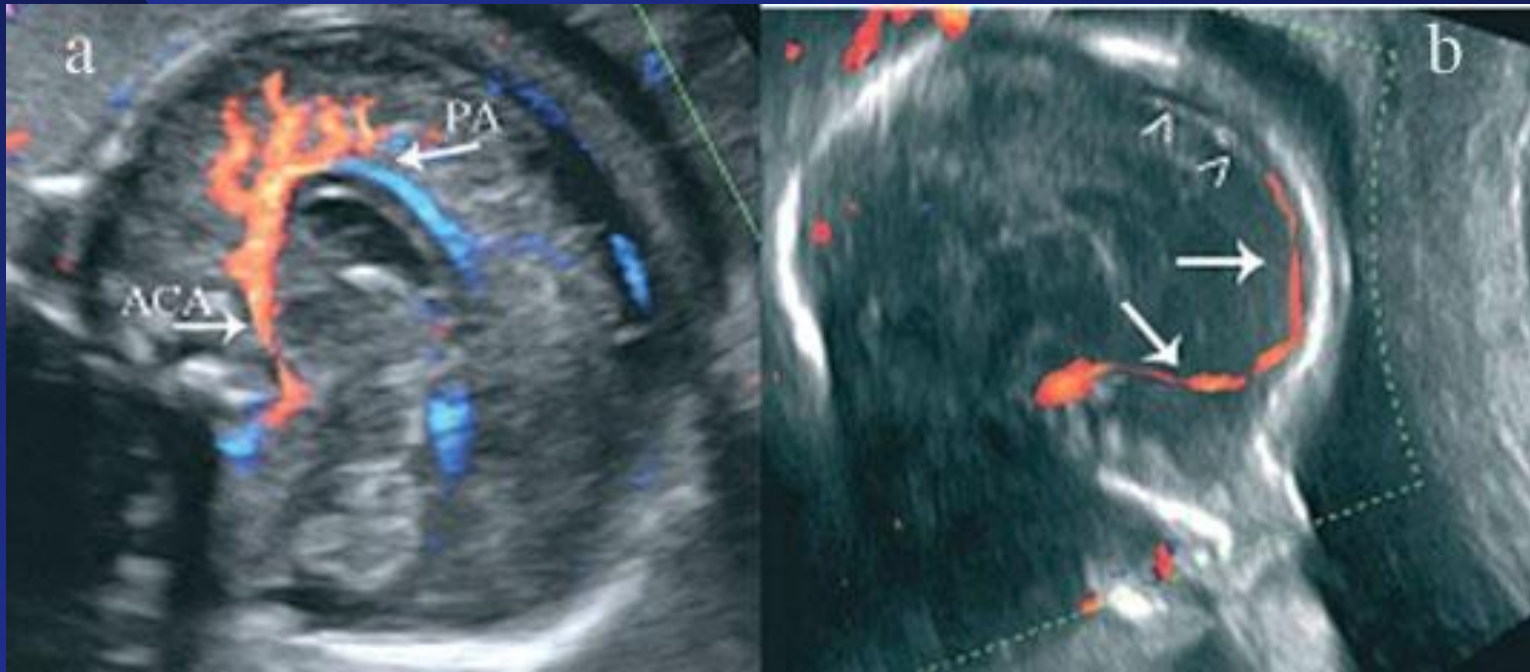


- **Lobar**
 - Parcial fusión de los cuernos anteriores comunicados con el tercer ventrículo
 - Agenesia parcial o normalidad c. Calloso
 - Ausencia de septum pellucidum
- **Difícil de diferenciar de agenesia septum pellucidum**
 - Alteración de la arteria cerebral anterior

Volpe P.,Campobasso G.,De Robertis V., Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. Prenat Diagn. 2009 Apr;29(4):340-54

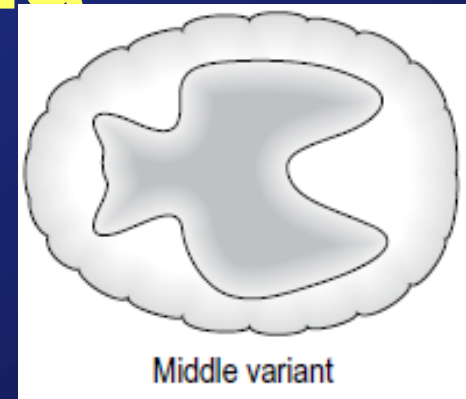


Holoprosencephalia





Holoprosencefalia



- **Interhemisferica**

- **Descrita en 1993 por Barkovich**
- **Zona posterior frontal y parietal fallan en dividirse**
- **Rodilla y esplenio del C. Calloso se forman normalmente**
- **El cuerpo del C. Callosos es ausente**
- **Cisura de Silvio es vertical y conectadas en la parte superior**
- **Aprox. 65 % presentan asociadas displasias corticales o focos heterotópicos substancia gris subcorticales**

Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. Radiographics. 2015 Jan-Feb;35(1):275-90





Holoprosencefalia

- El diagnóstico ecográfico se puede realizar en la ecografía 11-14 semanas
- El diagnóstico se realiza en promedio a las 23 semanas
- La tasa de detección es de un 86 % a las 18-20 semanas
- El diagnóstico de HPE no se confirma en el 19 % de los recién nacidos



holoprosencefalia

- **Alobar**
 - Malformaciones faciales 10-20 %
- **Demeyer's planteó : “ La facie predice el cerebro”**

Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. Radiographics. 2015 Jan-Feb;35(1):275-90



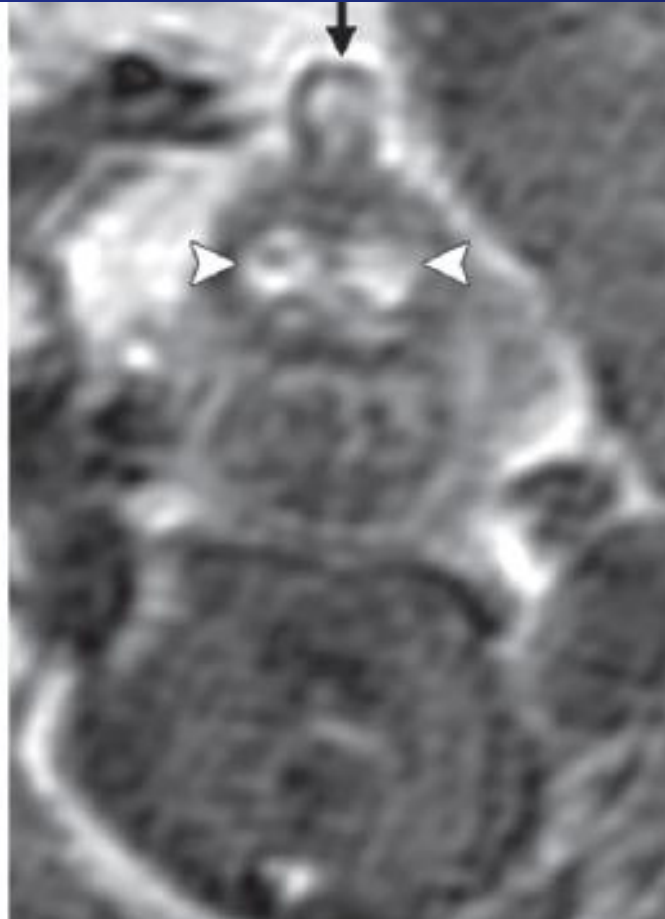
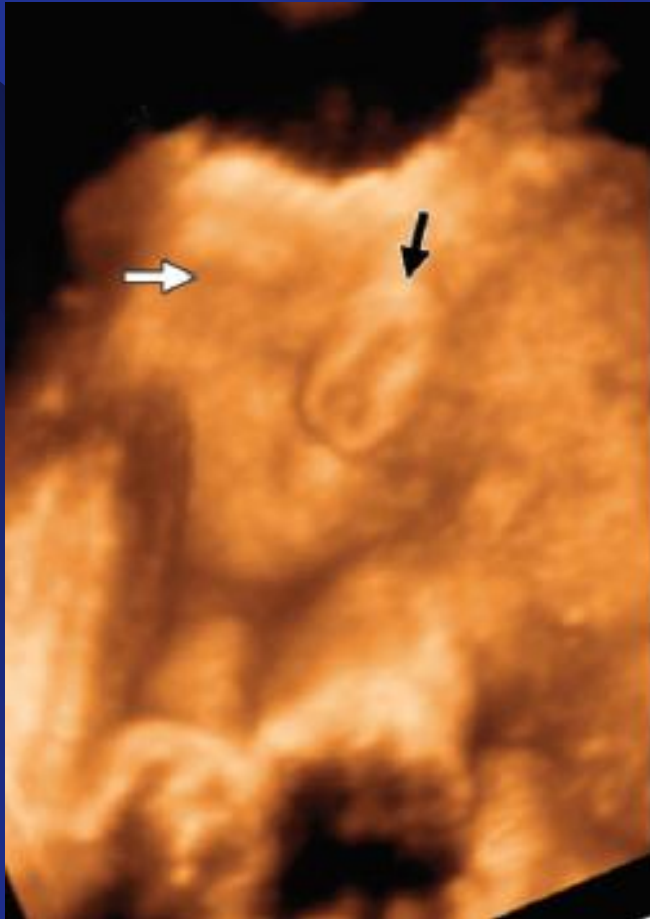
Holoprosencefalia

- **Defectos faciales:**
 - **Ciclopia:** Fusión de las orbitas, arrinia con probóscide que generalmente es superior a la orbita .
 - **Etmocefalia:** Hipotelorismo extremo, arrinia con probóscide
 - **Cebocefalia:** Hipotelorismo, nariz rudimentaria que puede tener 1 coana .
 - **Fisura labio palatina**











Holoprosencefalia

- **Malformaciones asociadas**
 - **Genitales** 24 %
 - **Polidactilia post axial** 8 %
 - **Alt Vertebrales** 5 %
 - **Reducción de extremidades** 4 %
 - **Transposición de grandes art** 4 %
- **En aproximadamente 1/3 fetos euploides**

Holoprosencefalia

- **Pronóstico**
 - No es uniformemente letal
 - Antes 5 meses 50 % de los alobar fallecen
 - 50 % de los semilobares y lobares sobreviven 1 año
 - Alteración faciales fallecen menos de 1 semana
 - Aproximadamente un 6 % presenta recurrencia

Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. Radiographics. 2015 Jan-Feb;35(1):275-90



Agenesia de cuerpo calloso



Agenesia del Cuerpo Calloso

- **Cuerpo Calloso**
 - Principal comisura en el cerebro
 - Consta de 4 segmentos: rostro, rodilla, cuerpo y esplenio
 - El segmento que une el cuerpo y esplenio se denomina itsmo
 - El desarrollo del cuerpo callos se desarrolla de forma craneocaudal exepcto el rostro que ocurre mas tardíamente
 - A las 18-20 semanas adquiere su características



Agenesia del cuerpo calloso

- Prevalencia 0.4-1.4/ 10.000 RNV
- Difícil de detectar : coronal y sagital
- Signos indirectos
 - Ausencia CSP en el plano transtalámico
 - Colpocefalia
 - Paralelos y aumento de la separación ventrículos laterales
 - Anormal tercer ventrículo (extensión a hacia ventrículos laterales)

Volpe P., Campobasso G., De Robertis V., Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. Prenat Diagn. 2009 Apr;29(4):340-54

Santo S, D'Antonio F, Homfray T, Rich P, Pili G, Bhide A, Thilaganathan B, Papageorghiou AT. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Nov;40(5):513-21

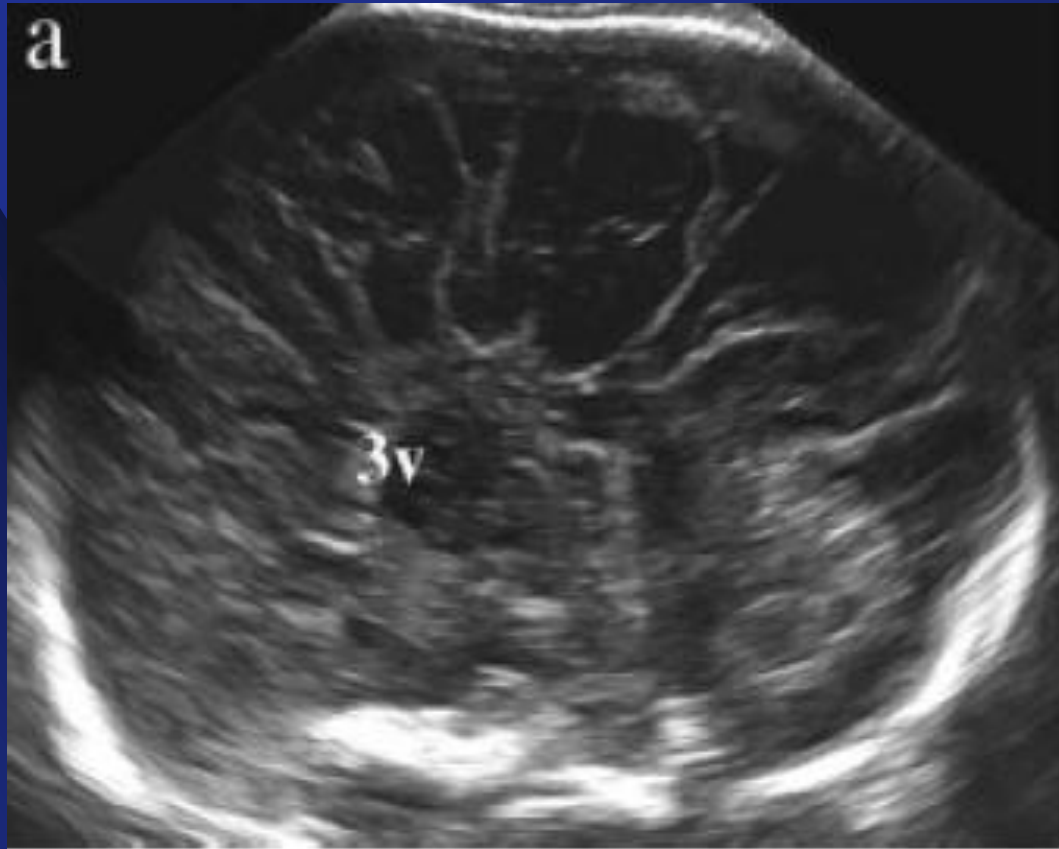


Agenesia de cuerpo calloso

- **A nivel coronal**
 - Se observa separación de los cuernos frontales y concavidad de su cara interna
- **Sagital**
 - Ausencia del cuerpo calloso
 - Irregularidad de la arteria pericallosa
 - Circunvoluciones en disposición radial

Volpe P., Campobasso G., De Robertis V., Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn.* 2009 Apr;29(4):340-54

Santo S, D'Antonio F, Homfray T, Rich P, Pili G, Bhide A, Thilaganathan B, Papageorgiou AT. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Nov;40(5):513-21

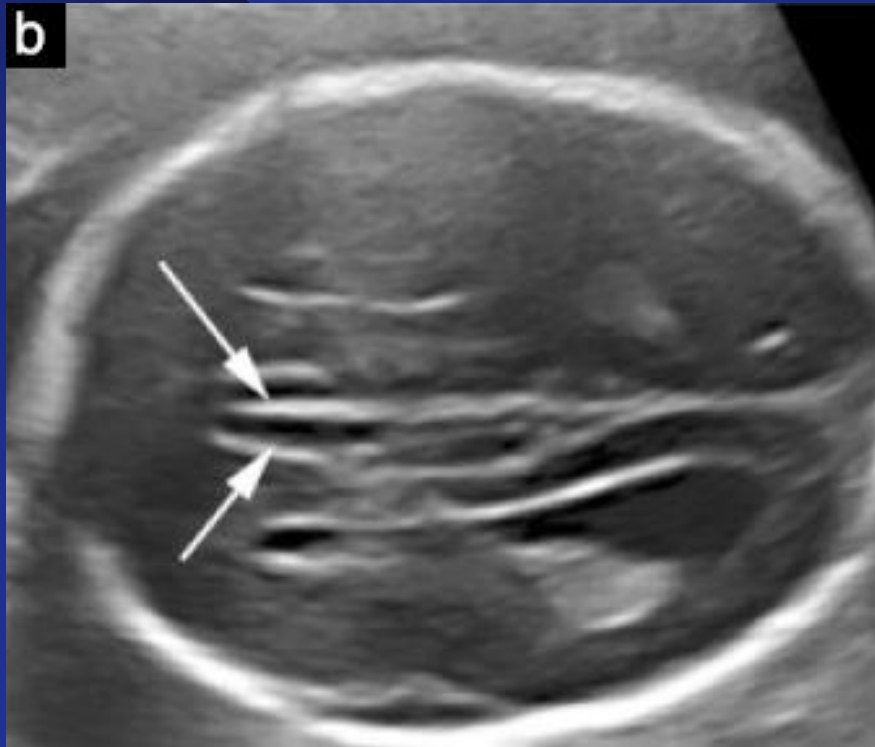


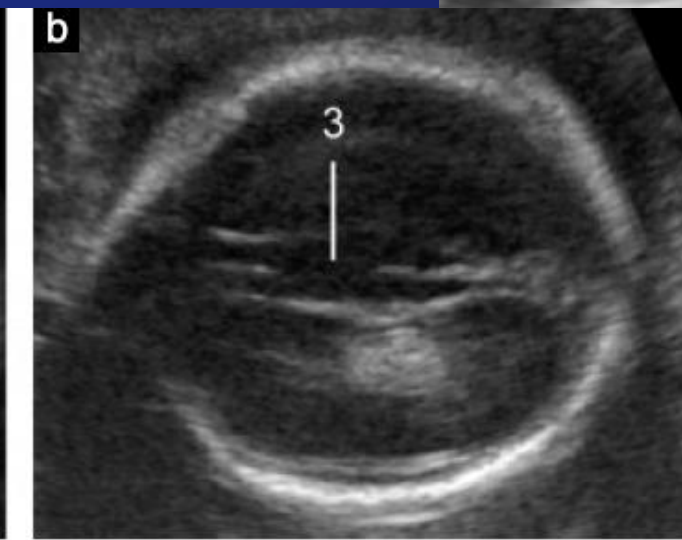
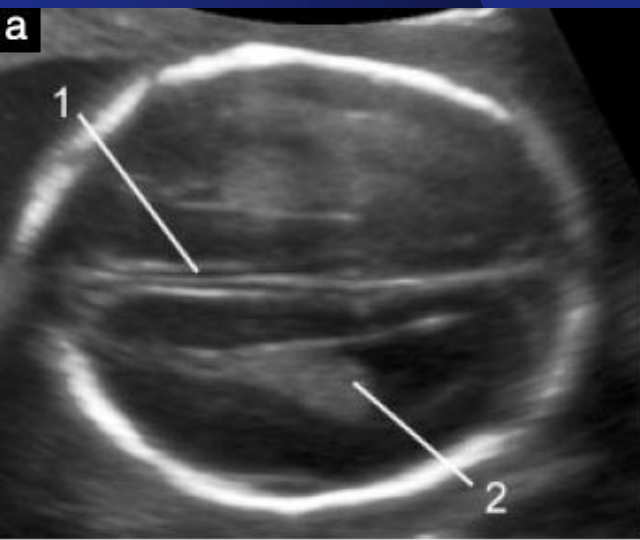
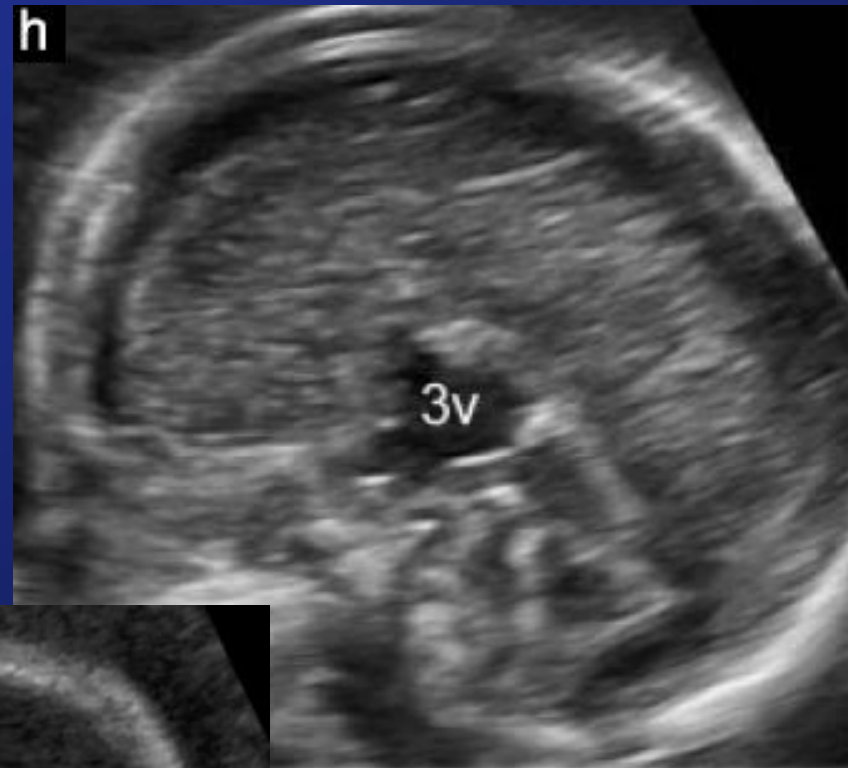




Agenesia del cuerpo calloso

- Se puede encontrar imagen quística interhemisférica que corresponden a extensión del sistema ventricular
- Parcial : generalmente parte posterior (cuerpo y esplenio)







Agenesia del cuerpo calloso

- **Malformaciones asociadas del SNC es de un 45.8 %**
 - Defectos de la fosa posterior
 - Quistes interhemisféricos
 - Alteración de la migración neuronal
- **Malformaciones NO –SNC es de un 60 % ?**



Agenesia del cuerpo calloso

- **Asociación con alteraciones cromosómicas en un 17.8% (aislada o asociadas a otras malformaciones)**
- **Asociación con síndromes (aprox 12-33 %):**
 - **Síndrome de Aicardi**
 - **Síndrome de Andermann**
- **Asociación con toxoplasmosis, rubeola e influenza y síndrome alcohólico fetal**
- **Santo S, D'Antonio F, Homfray T, Rich P, Pilu G, Bhide A, Thilaganathan B, Papageorghiou AT .Counseling in fetal medicine: agenesia of the corpus callosum. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Nov;40(5):513-21**



Chromosomal abnormalities

Trisomy 18

Trisomy 8

Trisomy 21

Trisomy 22

Others: other trisomies, deletions,
translocations, duplications

Cryptic unbalanced aberrations

*Fetal
karyotyping*

*FISH, CGH array,
parental
karyotyping*

Genetic syndromes

Autosomal dominant

Autosomal recessive

X-linked

*Associated US
features—family
history (see
Tables 2–4)*

Environmental factors

Alcoholism

Maternal rubella

*Prenatal
history*

Metabolic disorders

Adenylocuccinase deficiency

Adipsic hypernatremia

B-hydroxyisobutyryl coA deacylase
deficiency

Maternal diabetes

Glutaric aciduria type II

Histidinemia

Hurler syndrome

Leigh syndrome

Menkes syndrome

Neonatal adrenoleukodystrophy

Nonketonic hyperglycinemia

Pyruvate dehydrogenase deficiency

Zellweger syndrome

*Family history
and physical
examination at
birth*



Agenesia del cuerpo calloso

- **Pronostico**

- Dependerá de asociación con otra alteración

- Desarrollo neurológico en aislada

- **Agenesia completa :**

- Normal 76.0 %
 - Bordeline o moderado 16.0 %
 - Severo 8.15 %

- **Agenesia parcial :**

- Normal 71.4 %
 - Bordeline 14.9 %
 - Severo 12.5 %



Agenesia del cuerpo calloso

- **D Antonio et al 2016**
 - **ACC total**
 - **Epilepsia 6.8 %**
 - **ACC parcial**
 - **Epilepsia 16.1%**

D'Antonio F., Outcomes Associated With Isolated Agnesia of the Corpus Callosum: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160445

The logo for CERPO (Centro de Estudios y Referencia Profesional) is located in the top left corner. It features a stylized sunburst at the top, a central shield with various symbols (scales, a key, a book, a building), and the text 'CERPO' below it.

Agenesia del cuerpo calloso

- **RM**

- Ecografía falsos positivos en un 0-20 %
- Útil en el diagnóstico de agenesia parcial o total
- Detección de anomalía adicional en un 22.5%

The logo for CERPO (Centro de Estudios y Referencia Profesional) is located in the top left corner. It features a stylized sunburst at the top, a central shield with various symbols (scales, a key, a book, a building), and the text 'CERPO' below it.

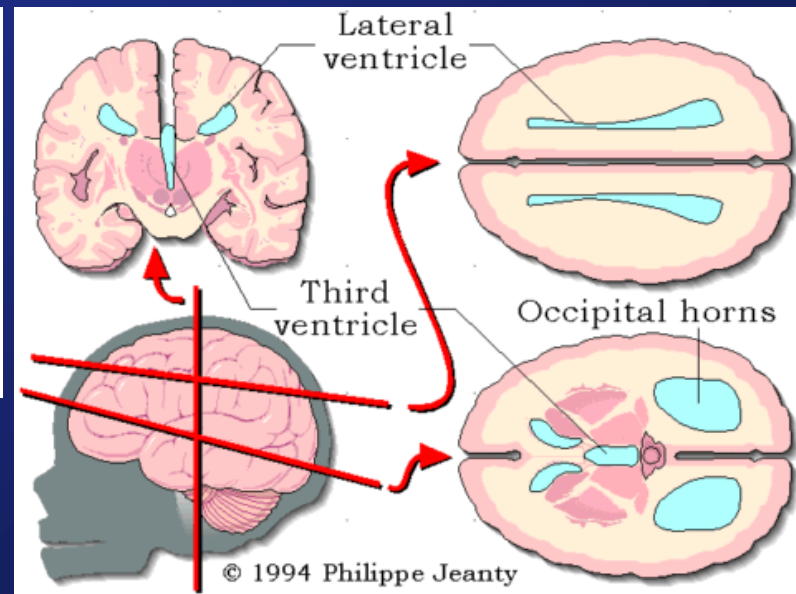
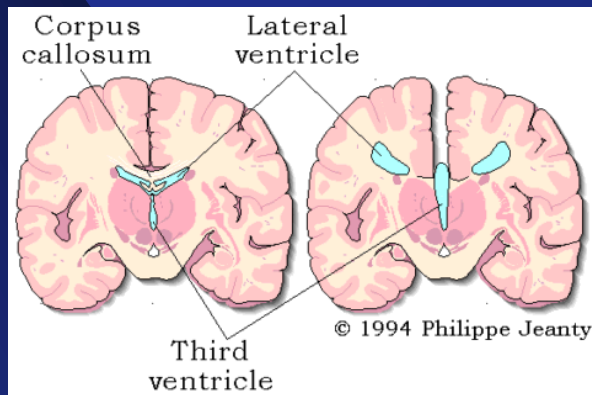
Agenesia del cuerpo calloso

- **RM**

- Ecografía falsos positivos en un 0-20 %
- Útil en el diagnóstico de agenesia parcial o total
- Detección de anomalía adicional en un 22.5%



Agenesia de cuerpo calloso



Prevalencia 1/19.000 autopsias.



SA6000 04-09-2009-0001 Hosp San Juan Dios CDT #255 / 10.0cm IM 0.6 04-09-2009
daniela espejo OB EC4-9ED / Gen ITc 0.0 09:25:00



Lossy 2:1



SA6000 04-09-2009-0001 Hosp San Juan Dios CDT #255 / 10.0cm IM 0.6 04-09-2009
daniela espejo OB EC4-9ED / Gen ITc 0.0 09:25:50



Lossy 2:1



SA6000 04-09-2009-0001 Hosp San Juan Dios CDT #178 / 10.0cm IM 0.4 04-09-2009
daniela espejo OB EC4-9ED / Gen ITc 0.4 09:23:57

