

## Hamartoma hipotalámico en un recién nacido: síndrome de Pallister Hall

(Hypothalamic hamartoma in a new born: Pallister Hall syndrome)

Miguel A Serna Guerrero,\* Braulio Ríos Flores,\*\* Jorge Ibarra Puig,\*\* Efraín Olivas Peña,\*\*  
Mónica Aguinaga Ríos,\*\* Elvia Mendoza Caamal\*\*\*

### RESUMEN

Se presenta el caso de un niño con dismorfias identificadas en su etapa prenatal: apreciando al nacimiento alteraciones estructurales de la línea media, en el esqueleto postaxial genitales ambiguos, y en su estudio de resonancia magnética cerebral por una masa ocupativa sobre ambos tálamos. De acuerdo a estos hallazgos, se hace el diagnóstico de síndrome de Pallister Hall con características sugestivas de una variante de este síndrome.

**Palabras clave:** Hamartoblastoma, hipotálamo, polisindactilia postaxial, herencia autosómica dominante.

### SUMMARY

*We present a case of a new born with anomalies diagnosed antenatal, showing at birth structural defects in the middle line, postaxial polydactylia, ambiguous genitalia, and, in his magnetic resonance study with a mass defect on both thalamus. According with de findings in the Pallister Hall syndrome, this patient had characteristics suggesting a variant of such syndrome.*

**Key words:** Hamartoblastoma, hypothalamus, postaxial polysindactyl, dominant autonomic heritage.

El síndrome de Pallister-Hall (SPH) está caracterizado por hamartoma hipotalámico en pacientes con manifestaciones mayores que pueden incluir: polidactilia, uñas displásicas, epiglotis bifida, ano imperforado, anomalías renales (hipoplasia, agenesia y ectopía), displasia hipofisaria, hipoplasia suprarrenal, micrófalo, criptorquidia, genitales ambiguos e hipopituitarismo.

La disrupción del desarrollo de la hipófisis por el hamartoma hipotalámico puede estar asociada a anomalías endocrinas; en los primeros casos reportados la principal causa de mortalidad fue por insuficiencia adrenal asociada a lo que suele llamarse panhipopituitarismo. Las

anormalidades craneofaciales suelen ser secundarias a la disrupción del desarrollo de la línea media por el hamartoma: lo que incluye nariz corta, puente nasal aplanado, pabellones auriculares pequeños con implantación baja, paladar hendido, úvula hendida, epiglotis bifida y alteraciones anatómicas de la laringe. En cuanto a otras anomalías, se describen en las extremidades: polidactilia, extremidades cortas, sindactilia y displasia ungueal.

Estos pacientes tienen también defectos cardíacos como: persistencia del conducto arterioso, defectos del *septum* ventricular, de la válvula mitral y aórtica, y coartación aórtica proximal, además pueden tener anomalías en la segmentación pulmonar. Dentro de las manifestaciones del sistema nervioso central, además del hamartoma, hay displasia del cuerpo caloso y en algunos casos se han observado crisis convulsivas, además se han descrito problemas psiquiátricos en los sobrevivientes.<sup>1-5</sup>

Los casos familiares se heredan con un patrón autosómico dominante con expresividad variable y se ha relacionado con una mutación en la transcripción del gen zinc GLI3, el cual reside en el cromosoma 7p13.

\* Pediatra.

\*\* Neurólogo Pediatra.

\*\*\* Genetista. Servicio de Genética Médica.

Instituto Nacional de Perinatología.

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

La transmisión también se produce por mutaciones de novo y aparece en familias sin antecedentes previos.

En estos casos, la resonancia magnética muestra el hamartoma hipotalámico no calcificado, homogéneamente e isointenso para la materia gris, vista en las imágenes T1; isointenso a levemente hiperintenso en las imágenes por emisión de protones, y comúnmente hiperintenso en las imágenes T2.<sup>1,6</sup>

En cuanto al diagnóstico se hace con base en las características clínicas, los hallazgos por imagen y en algunos lugares por estudio molecular para el gen GLI3.<sup>1,7,8</sup> El tratamiento requiere corrección rápida en caso de haya anomalías endocrinas, y manejo de alteraciones de la epiglotis en caso de compromiso respiratorio. La biopsia o resección del hamartoma puede no ser necesaria, incluso puede ocasionar complicaciones como hemorragias y alteraciones endocrinas. Se recomienda también la búsqueda de posibles hamartomas hipotalámicos que pueden ser asintomáticos en padres de los individuos afectados.<sup>9,10</sup>

#### CASO CLÍNICO

Niño gesta 5, madre de 31 años de edad sin antecedentes de importancia, grupo sanguíneo B, Rh negativo; y padre de 35 años sano. Su madre durante el embarazo fue normoevolutivo sin incidentes, valorada y seguida

durante su gestación en el hospital. Durante su embarazo se informa, por ultrasonido obstétrico, que mostró datos compatibles con holoprosencefalia semilobar y probable disgenesia de cuerpo caloso. El niño nació por cesárea debido a dismorfia fetal y signos de preeclampsia. La calificación de Apgar fue de ocho-nueve, su peso de 2,680 g, la valoración por «Capurro» fue de 37 semanas y Silverman Andersen de tres. A la exploración física mostró ser normocéfalo, con perímetro cefálico de 36.5 cm, con fontanela anterior de 3 x 2 cm; la fontanela posterior fue de 1 cm, la frente amplia y ligeramente prominente con perfil aplanado, implantación baja de pabellones auriculares con rotación posterior, orejas de hélix hipoplásicas, hipertelorismo, distancia intercantal de 3 cm y longitud en fisura palpebral de 2.2 cm, puente nasal ancho y aplanado, nariz corta con narinas antevertidas, alas y puntas nasales hipoplásicas, filtrum largo y plano, boca en carpa, labios delgados, con *micrognatia*, paladar estrecho, arcadas dentales hipoplásicas y displásicas, microglosia, aparente glosoptosis, lengua multilobulada y cuello corto con piel redundante (*Figura 1*).

De tórax estrecho, teletelia, abdomen normal, genitales ambiguos, escroto en «chal» y bifido en la parte posterior, falo de 1 cm con hipospadia escrotal, gónadas retráctiles en canal inguinal y ano permeable (*Figura 2*). Las extremidades con acortamiento de los tres segmentos con predominio rizomélico evidente en las extremidades



**Figura 1.** Narinas antevertidas, alas y puntas nasales hipoplásicas, filtrum largo y plano, boca en carpa, labios delgados, con *micrognatia*, paladar estrecho, arcadas dentales hipoplásicas y displásicas, *microglosia*, aparente *glosoptosis* y lengua multilobulada.



**Figura 2.** Escroto en chal y bifido en la parte posterior, falo de 1 cm con hipospadia escrotal, gónadas retráctiles en canal inguinal y ano permeable.

superiores, manos con braquidactilia, polidactilia postaxial y pliegue palmar transverso modificado bilateral, pies con pulgar ancho y aducto, uñas hipoplásicas y pie izquierdo con implantación proximal del cuarto dedo (Figura 3).

### ESTUDIOS DE GABINETE

*Ultrasonido renal:* el riñón en herradura con fusión de polos inferiores e incremento generalizado y pérdida total de la relación cortico-medular. *Ultrasonido testicular:* testículos en bolsas escrotales, el derecho desplazado hacia



Figura 3. Manos con braquidactilia, polidactilia postaxial y uñas hipoplásicas.



Figura 4. Resonancia magnética nuclear, fase T1 simple, corte axial que muestra gran dilatación de sistema ventricular por arriba del conducto de Silvio, con dos imágenes quísticas en atrios y cuernos occipitales bilaterales, conservando forma y tamaño de astas frontales; línea media íntegra.

el canal inguinal e imagen ecogénica móvil en relación a la hernia escrotal derecha. *Ultrasonido transfontanelar* con imágenes quísticas parenquimatosas en ambos hemisferios, las que desplazan a los cuerpos occipitales; se sospecha de disgenesia parcial del cuerpo calloso, megacisterna magna e hipoplasia de cerebelo. *Resonancia magnética cerebral:* había dilatación del sistema ventricular por arriba del acueducto de Silvio, con dos imágenes quísticas en los atrios y cuernos occipitales bilaterales pero conservando forma y tamaño de las astas frontales (Figura 4), adelgazamiento del cuerpo calloso, masa ocupativa paraselar que desplaza hacia atrás el tallo a nivel de puente: redondeada extraaxial, isointensa en T1 y discretamente hiperintensa en T2, sin contenido líquido, además tenía hipoplasia cerebelosa asimétrica de predominio derecho con falta de formación del vermis (Figuras 5 y 6).

El estudio citogenético en 13 metafases obtenido del cultivo de células de sangre periférica mostró un número modal de 46 cromosomas con complemento sexo cromosómico XY. Las bandas GTG mostraron un patrón normal, el colesterol con 81 mg/dL. En cuanto al perfil tiroideo mostró T3: 123, TSH: 2.40, T4L: 1.14; el cortisol: 11.50, la testosterona total de 5.69, las globulinas transportadoras de hormonas sexuales fueron de 62.6 (nL), el índice de andrógenos libres fue de 9.09, el 7-dehidrocolesterol fue normal. El estudio de laboratorio clínico:



Figura 5. Resonancia magnética cerebral. Fase simple T1 corte sagital. Masa ocupativa, desplaza tallo a nivel de puente hacia atrás, redonda, al parecer extraaxial, sin contenido líquido, isointensa en fase T1 simple, además de dilatación quística de la fosa posterior y cuerpo calloso hipoplásico.



**Figura 6.** RM fase T1 simple, corte axial en donde se observa proceso ocupativo en el ángulo pontocerebeloso derecho que causa efecto de masa sobre el puente y bulbo desplazando el pedúnculo cerebeloso ipsilateral.

Mayo-Smith-Lemli-Opitz fue negativo. No se reportó deterioro metabólico o manifestaciones neurológicas.

### DISCUSIÓN

En este paciente las manifestaciones de lengua bífida, nariz aplanada y micrognatia corresponden, en estos casos, a las ya descritas en la literatura. De igual manera, el riñón en herradura es otra característica descrita en estos casos y desde luego, el hamartoma registrado en la resonancia magnética, que es signo clave en el diagnóstico definitivo. No tenía alteraciones anales, que son frecuentes en estos pacientes, y hasta el momento de su egreso no se reportó ninguna complicación hormonal o insuficiencia adrenal, pues los estudios paraclínicos fueron normales.

Este caso presentó alteraciones faciales de la línea media, polidactilia, ambigüedad de genitales, riñón en herradura, disgenesia de cuerpo calloso y hamartoma hipotalámico, por lo que las consideraciones diagnósticas orientan a varios síndromes: de Pallister May, de Greig y casos de polidactilias pre y postaxiales, sin embargo, el único que tiene hamartomas hipotalámicos es el síndrome de Pallister Hall. En este caso, el diagnóstico se estableció con base en los hallazgos clínicos, ultrasonográficos y por la resonancia magnética.

En cuanto a la transmisión en este paciente, probablemente se trata de una forma esporádica por mutación de *novo*, pues al momento del diagnóstico no había familiares afectados. En cuanto al tratamiento, en este caso se hizo en forma conservadora, ya que la biopsia o retiro del tejido hipotalámico ha sido motivo de controversia debido a las complicaciones que pueden ocasionar ya que no se considera que sea tejido tumoral, más bien es un tejido displásico.

El pronóstico en este paciente es reservado ya que depende de su evolución, finalmente la decisión de publicar este caso fue por ser una malformación poco frecuente. Sin embargo, cabe pensar en este síndrome en todos aquellos pequeños pacientes que tengan lesiones hipotalámicas y sobre todo en niños recién nacidos con polidactilia en que hay que valorarlos con una resonancia magnética cerebral si el ultrasonido es anormal.

### Referencias

1. Kuo JS, Casey SO, Thompson L, Truwit C. Pallister-Hall syndrome: clinical and MR features. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1839-41.
2. Kang S, Graham JM Jr, Olney AH, Biesecker LG. GLI3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister-Hall syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 266-8.
3. Azzam A, Lerner DM, Peters KF, Wiggs E, Rosenstein DL, Biesecker LG. Psychiatric and neuropsychological characterization of Pallister-Hall syndrome. *Clin Genet* 2005; 67(1): 87-92.
4. Boudreau EA, Liow K, Frattali CM, Turner JT, Feuillan P, Sato S. Hypothalamic hamartomas and seizures: distinct natural history of isolated and Pallister-Hall syndrome cases. *Epilepsia* 2005; 46(1): 42-7.
5. Finnigan DP, Clarren SK, Haas JE. Extending the Pallister-Hall syndrome to include other central nervous system malformations. *Am J Med Genet* 1999; 40(4): 395-400.
6. Biesecker LG, Graham JM Jr. Pallister-Hall syndrome. *J Med Genet* 1996; 33: 585-89.
7. Hall JG, Pallister PD, Clarren SK, Beckwith JB, Wiglesworth FW, Fraser FC et al. Congenital hypothalamic, hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus, and postaxial polydactyly, a new syndrome? Part I: clinical, causal, and pathogenetic considerations. *Am J Med Genet* 1980; 7(1): 47-74.
8. Clarren SK, Alvord EC Jr, Hall JG. Congenital hypothalamic, hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus, and postaxial polydactyly, a new syndrome? Part II: Neuropathological considerations. *Am J Med Genet* 1980; 7(1): 75-83.
9. Squires LA, Constantini S, Miller DC. Hypothalamic hamartoma and the Pallister-Hall syndrome. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22(6): 303-8.
10. Iaifolia K, Fratkin JD, Spiegel PK, Cohen MM Jr, Graham JM Jr. Case report and delineation of congenital hypothalamic hamartoblastoma syndrome (Pallister-Hall syndrome). *Am J Med Genet* 1989; 33(4): 489-99.

Correspondencia:  
Dr. Braulio Rios Flores  
Montes Urales Núm. 800, Lomas Virreyes  
Delegación Miguel Hidalgo 11000,  
México, D.F. México  
E-mail: dr\_braulio@hotmail.com