



## Holoprosencefalia. A propósito de un caso

### Holoprosencephaly. About a case



Rollan, S.M.<sup>1,2</sup>; Peñalver, V.<sup>2</sup>; Imaz, F.<sup>3</sup>; Avendaño, M.<sup>3</sup>; Bobadilla, S.<sup>3</sup>; Forlizzi, V.A.<sup>4</sup>

II Cátedra de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. (UBA) Argentina

E-mail de autor: S. M. Rollan [smrollan@hotmail.com](mailto:smrollan@hotmail.com)

<sup>1</sup>Jefe de Trabajos Prácticos y subdirector del Laboratorio de Anatomía Ginecológica y Obstétrica. II Cátedra de Anatomía. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. (UBA)

<sup>2</sup>Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia. Hospital Zonal General de Agudos "Mi Pueblo" de Florencio Varela.

<sup>3</sup>Auxiliar docente. II Cátedra de Anatomía. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. (UBA)

<sup>4</sup>Profesora Adjunta. II Cátedra de Anatomía. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. (UBA)

#### Resumen

La holoprosencefalia (HPE) es una malformación congénita del sistema nervioso central (SNC) que se produce por la falta de segmentación del prosencéfalo en los dos hemisferios cerebrales. Este defecto ocurre entre los 18 y 28 días de gestación y afecta tanto al telencéfalo como a las estructuras de la cara. En 1964, De Myer clasificó la holoprosencefalia según el grado de severidad en lobar, semilobar, alobar e interhemisférica media. La etiología de la HPE es heterogénea. Se encuentran anomalías cromosómicas hasta en un 60% de los afectados, principalmente la trisomía del cromosoma 13. El pronóstico es, en la mayoría de los casos, malo. El diagnóstico prenatal de HPE es factible durante los tres trimestres del embarazo. En el primer trimestre se realiza a través del hallazgo de la fusión de las astas frontales de los ventrículos laterales y la ausencia del signo de la mariposa en un corte axial transtalámico de la cabeza fetal. A partir del segundo trimestre, los hallazgos muestran un ventrículo único, ausencia de línea media cerebral y los tálamos fusionados con el mesencéfalo. Además pueden reconocerse otros defectos faciales en la línea media.

El presente trabajo tiene por objetivo presentar un caso de HPE alobar y describir sus principales características clínicas. De igual forma se pretende mostrar la relevancia que tiene reconocer la anatomía fetal normal por ultrasonografía para detectar precozmente las alteraciones del desarrollo.

Se trata de un caso de una paciente de 16 años de edad, primigesta, cursando una gestación de 27.1 semanas de edad gestacional que consulta derivada por polihidramnios y alteraciones fetales evidenciables en la última ecografía obstétrica. Se realiza una nueva ecografía que informa un feto único con las siguientes alteraciones: holoprosencefalia, cicloplia, proboscide, arrinia y ausencia de cámara gástrica, hallazgos compatibles con trisomía 13. Finalmente, se finaliza el embarazo por operación cesárea, obteniendo un recién nacido fallecido. El diagnóstico prenatal y precoz, basado en el reconocimiento de estructuras anatómicas normales y anormales en un estudio ultrasonográfico, permite avanzar en el algoritmo diagnóstico y propiciar muchas veces pruebas confirmatorias (de trisomía, por ejemplo) a través de un estudio genético prenatal como es el cariotipo. Esto permite además llevar a cabo una atención individualizada en una unidad de Salud Perinatal, Alto Riesgo Obstétrico o Medicina Fetal y tomar eventualmente decisiones apropiadas, de acuerdo al marco legal, junto a la familia.

Palabras clave: holoprosencefalia, cicloplia, embriología, ecografía, sistema nervioso central.

#### Abstract

*Holoprosencephaly (HPE) is a congenital malformation of the central nervous system (CNS) that is produced by the lack of segmentation of the prosencephalon in the two cerebral hemispheres. This defect occurs between the days 18th and 28th of gestation and affects both the telencephalon and the structures of the face. In 1964, De Myer classified holoprosencephaly according to the degree of severity into lobar, semilobar, alobar and mid-hemispheric. The etiology of HPE is heterogeneous. Chromosomal abnormalities are found in up to 60% of those affected, mainly trisomy of chromosome 13. The prognosis is bad, in most cases. Prenatal diagnosis of HPE is feasible during the three trimesters of pregnancy. In the first trimester it is performed through the finding of the fusion of the frontal horns of the lateral ventricles and the absence of the sign of the butterfly in a transthalamic axial section of the fetal head. From the second trimester, the findings show a single ventricle, absence of midbrain line and thalamus fused to the midbrain. In addition, other facial defects in the midline can be recognized.*

*The aim of this work is to present a case of alobar HPE and to describe its main clinical features. Likewise, it is intended to show the relevance of recognizing the normal fetal anatomy by ultrasonography in order to detect early developmental alterations.*

*This is a case of a 16 year-old, primigest patient, with a 27.1 week gestation, who consulted for polyhydramnios and fetal alterations evident in the last obstetric ultrasound. A new ultrasound scan is carried out which reports a single fetus with the following alterations: holoprosencephaly, cycloplia, proboscis, arrinia and absence of gastric chamber, findings compatible with trisomy 13. Finally, the pregnancy is terminated by cesarean section, obtaining a deceased newborn.*

*Prenatal and early diagnosis, based on the recognition of normal and abnormal anatomical structures in an ultrasonographic study, allow progress to be made in the diagnostic algorithm and often leads to confirmatory tests (of trisomy, for example) through a prenatal genetic study such as the karyotype. This also makes it possible to carry out individualized attention in a Perinatal Health, High Obstetric Risk or Fetal Medicine unit and eventually make appropriate decisions, according to the legal framework, together with the family.*

**Keywords:** holoprosencephaly, cycloplia, embryology, ultrasound scan, central nervous system

## Introducción

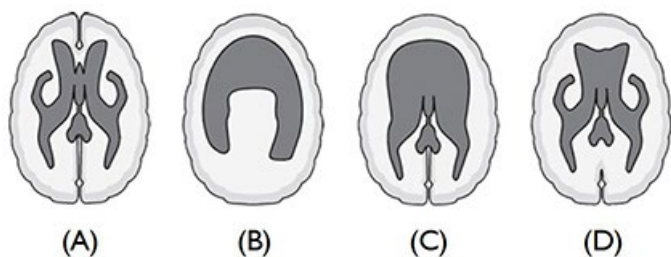
La holoprosencefalia (HPE) es una malformación congénita del sistema nervioso central (SNC) que se produce por la falta de segmentación del prosencéfalo en los dos hemisferios cerebrales.<sup>1</sup>

Este defecto ocurre entre los 18 y 28 días de gestación y afecta tanto al telencéfalo como a las estructuras de la cara. Si bien la HPE tiene una prevalencia de 1 cada 16000 nacidos vivos, es la anomalía estructural más común del telencéfalo.<sup>2-3</sup>

La HPE incluye un espectro amplio de malformaciones cerebrales y faciales, que pueden ir desde la ausencia del frenillo bajo el labio superior hasta la ciclopía, con desórdenes importantes a nivel cerebral.<sup>4</sup>

Dentro de las formas más severas de anomalías faciales en la HPE, se encuentran la ciclopía y el labio leporino o paladar hendido mediano o bilateral. A las formas más leves de defectos de la línea media que pueden ocurrir sin malformaciones cerebrales, se las denomina microformas e incluyen el hipotelorismo ocular (disminución de la distancia entre las órbitas) y el incisivo central maxilar único.<sup>4</sup>

En 1964, De Myer clasificó la holoprosencefalia según el grado de severidad en lobar, semilobar, alobar e interhemisférica media,<sup>5-8</sup> como se muestra en la **Fig. 1**.



**Fig. 1:** Esquema del sistema ventricular en holoprosencefalia. (A) Normal. (B) Holoprosencefalia alobar. (C) Holoprosencefalia semilobar. (D) Holoprosencefalia lobar.

La HPE alobar es la forma más severa, y presenta ausencia de estructuras de línea media, sin división de hemisferios cerebrales, fusión de tálamos y ventrículo único. En esta variante se encuentran la mayoría de las anomalías faciales. La HPE semilobar presenta división parcial de los hemisferios cerebrales.

Por último, en la HPE lobar hay división de los hemisferios y tálamos, pero las anomalías están presentes en el cuerpo calloso, septum pellucidum o en el tracto olfatorio.

La etiología de la HPE es heterogénea. Se encuentran anomalías cromosómicas hasta en un 60% de los afectados, principalmente la trisomía del cromosoma 131, también conocida como síndrome de Patau.

También se puede asociar con algunas alteraciones genéticas entre las cuales se han encontrado siete genes implicados (SHH, ZIC2, SIX3, TGIF, PTCH, GLI2 y TDGF1).<sup>2-3</sup>

Por otro lado, se ha encontrado que la diabetes pregestacional aumenta el riesgo de aparición de HPE, así como otros factores ambientales como el alcohol, ácido 3-5 retinoico, estatinas e infecciones TORCH.<sup>7</sup>

El pronóstico de los recién nacidos con HPE es, en la mayoría de los casos, malo. Son pocos los casos que sobreviven inclusive al período fetal. El tiempo de supervivencia tras el nacimiento mantiene una relación directa con la severidad de la malformación.

El diagnóstico prenatal de HPE es factible durante los tres trimestres del embarazo.

En el primer trimestre se realiza a través del hallazgo de la fusión de las astas frontales de los ventrículos laterales y la ausencia del signo de la mariposa (correspondiente a los plexos coroideos de los ventrículos laterales) en un corte axial transtalámico de la cabeza fetal.

Ya en el segundo trimestre los hallazgos muestran un ventrículo único, ausencia de línea media cerebral y los tálamos fusionados con el mesencéfalo. Además pueden reconocerse defectos faciales en la línea media como hipotelorismo, probóscide (apéndice alargado y tubular que se desprende de la región frontal), alteraciones de la nariz, labio y paladar hendidos. Más aún, el 50% de los casos de HPE puede presentar anomalías extracraneales como mielomeningocele, atresia esofágica, displasia renal, cardiopatías y polidactilia.

Por otro lado, dentro de los diagnósticos diferenciales se incluyen a la hidrocefalia, secuencia de Arnold Chiari, displasia septoóptica, hidranencefalia y porencefalia.<sup>6</sup>

El presente trabajo tiene por objetivo presentar un caso de holoprosencefalia alobar y describir sus principales características clínicas. De igual forma se pretende mostrar la relevancia que tiene reconocer la anatomía fetal normal por ultrasonografía para detectar precozmente las alteraciones del desarrollo.

## Reporte de Caso

Se trata de un estudio de caso único. Se presenta el caso de una paciente de 16 años de edad, primigesta, que consulta por guardia cursando una gestación de 27.1 semanas de edad gestacional calculada por fecha de última menstruación (FUM), derivada de su centro de atención primaria de la salud por polihidramnios y alteraciones fetales evidenciables en la última ecografía obstétrica. Se decide su internación para profundizar estudios y realizar interconsulta con Salud Mental.

Se realiza una nueva ecografía obstétrica durante la internación que informa un feto único, en situación longitudinal con presentación cefálica y dorso izquierdo. Cinética cardíaca positiva y movimientos fetales presentes. La biometría fetal informó una circunferencia cefálica (CC) correspondiente a 24.6 semanas de edad gestacional (EG), un diámetro biparietal (DBP) no medible, una circunferencia abdominal (CA) correspondiente a 22.3 semanas de EG y una longitud femoral (LF) para 25.3 semanas de EG. Con estos datos se calcula el peso fetal estimado (PFE), mediante la fórmula de Hadlock, cuyo resultado fue de 783 gramos.

La placenta es posterior, de grado II y el índice de líquido amniótico (ILA) se encuentra aumentado en forma leve (228

mm.). Además, se constatan las siguientes alteraciones: holo-prosencefalia, ciclopía, probóscide, arrinia y ausencia de cámara gástrica (¿por atresia esofágica?). Todos estos hallazgos compatibles con trisomía 13 (síndrome de Patau).

En las **Figs. 2 a 9** se puede comparar también el nivel de los diferentes cortes en la **Fig. 11**.

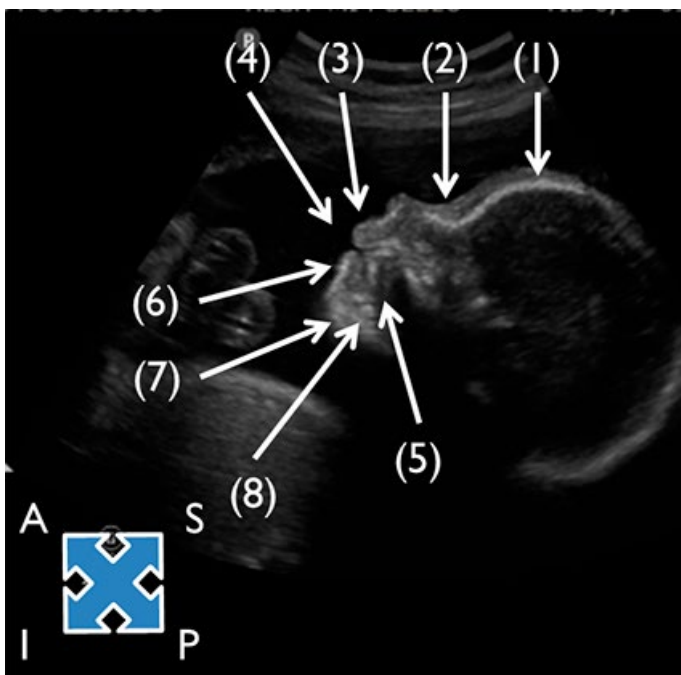
Con estos resultados poco alentadores y trabajando en forma interdisciplinaria con el equipo de Salud Mental, se decide otorgar el alta transitoria y controlar a la paciente en forma ambulatoria. Se realizan 4 controles en consultorios externos de Alto Riesgo Obstétrico.

Finalmente, se produce la reinternación de la paciente por contracciones uterinas y disnea funcional, a causa del polihidramnios sintomático. Se finaliza el embarazo en esa misma internación por operación cesárea (por maduración cervical fallida).

Obteniendo un recién nacido (RN) fallecido, Apgar 0/0, de sexo femenino, peso 1240 gramos, edad gestacional evaluada por test de Capurro 31 semanas. (**Figs. 10 y 11**)

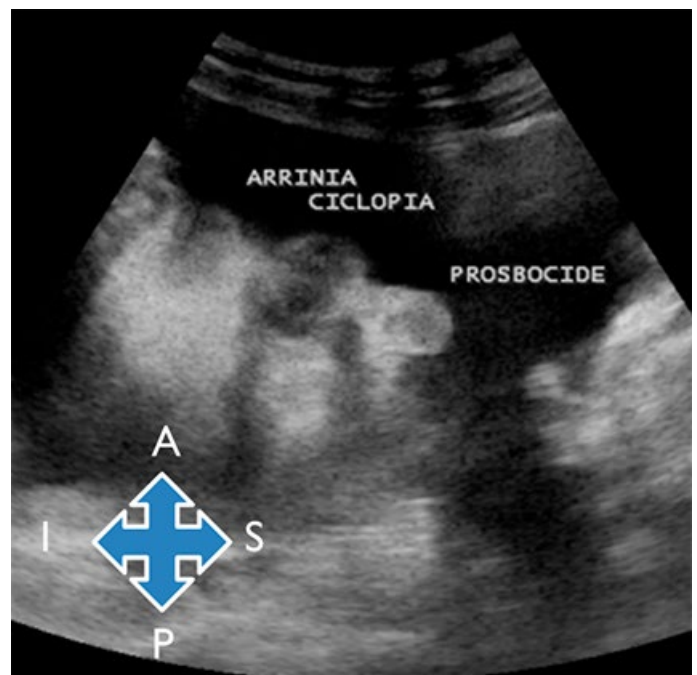
El puerperio no tuvo complicaciones. El resultado de la autopsia confirmó los diagnósticos presuntivos.

### Imágenes ecográficas normales



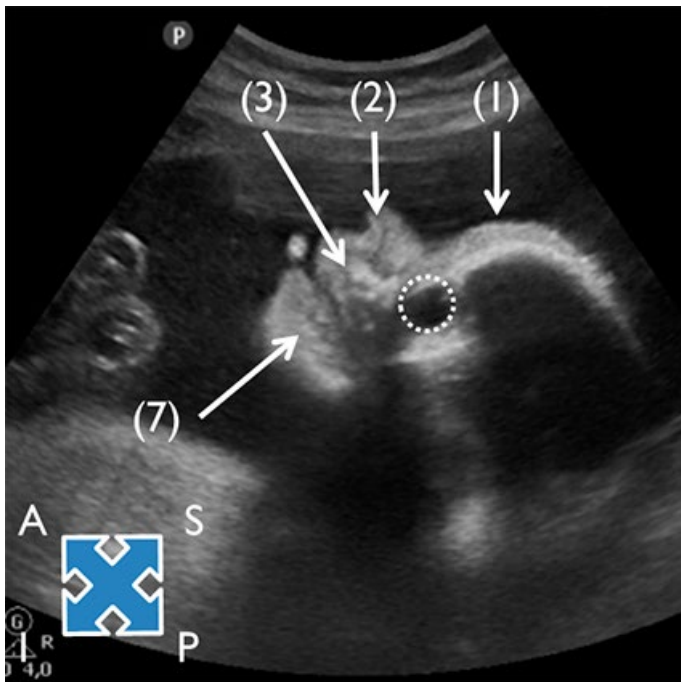
**Fig. 2:** Corte sagital de cabeza fetal, conocido como perfil fetal. Este corte muestra imágenes normales de (de arriba hacia abajo): frente (1), hueso nasal (2), nariz (3), labio superior (4), boca entreabierta que posibilita el reconocimiento de la lengua (5), labio inferior (6), mentón (7) y mandíbula (8).

### Imágenes ecográficas patológicas del caso reportado



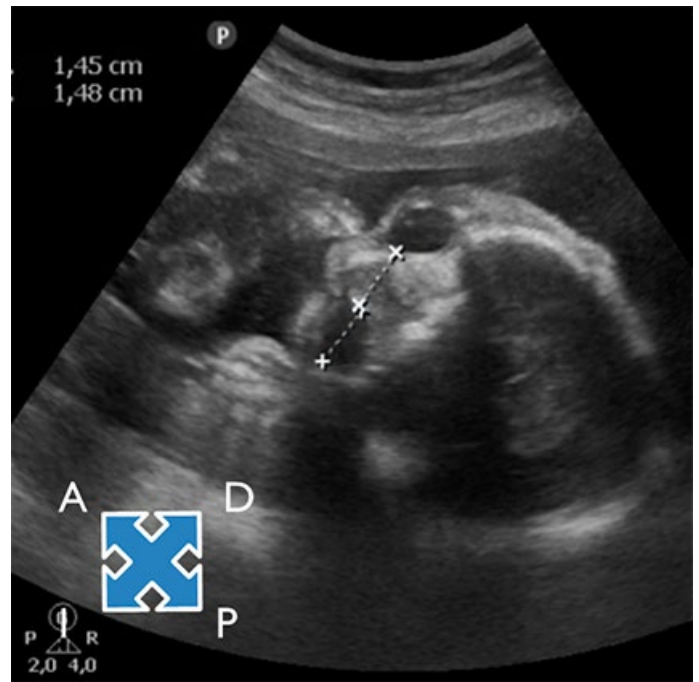
**Fig. 3:** Corte sagital de la cabeza fetal. Se pueden observar las siguientes estructuras (de arriba hacia abajo: probóscide, globos oculares que impresionan estar fusionados, ausencia de nariz o arrinia y boca). Es notable también el aumento de la cantidad del líquido amniótico en la parte superior de la imagen.

**Imágenes ecográficas normales**

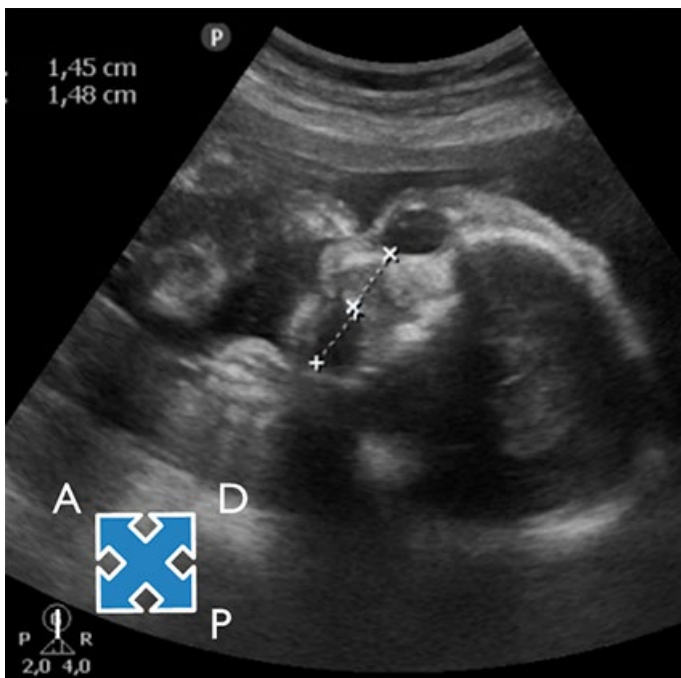


**Fig. 4:** Corte parasagital de la cabeza fetal que pasa por órbita. Se observan imágenes normales (de arriba hacia abajo): frente (1), nariz (2), maxilar (3), boca (4) y mandíbula (5).

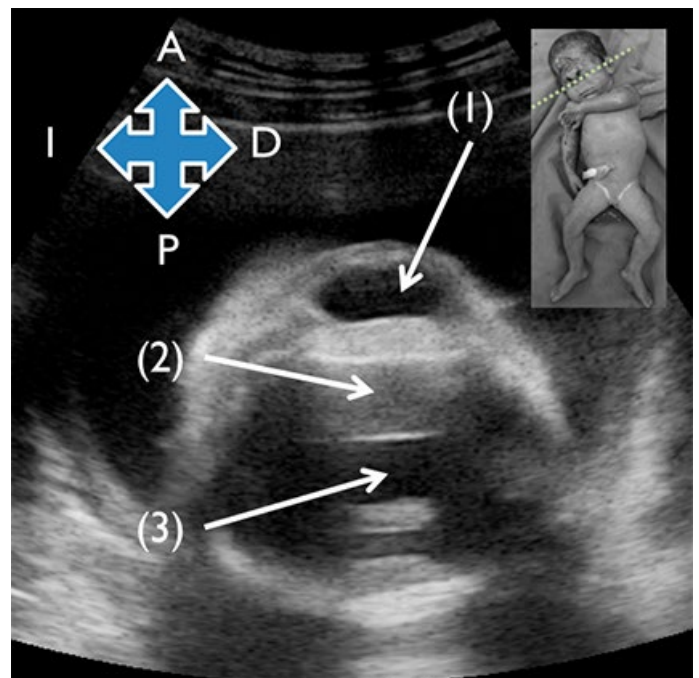
**Imágenes ecográficas patológicas del caso reportado**



**Fig. 6:** Corte axial de la cabeza fetal a la altura de las órbitas. Se mide en línea de puntos el diámetro de cada órbita. El espacio entre ellas tiene que ser un valor similar al diámetro orbitario.

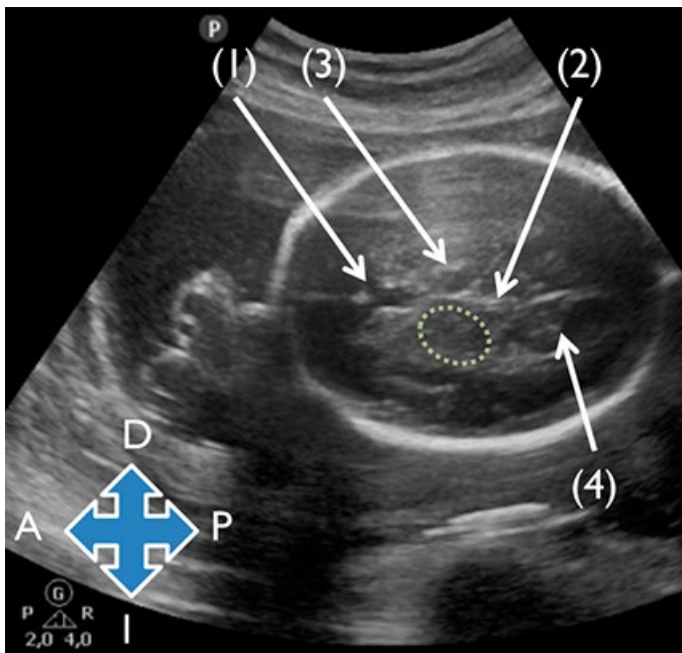


**Fig. 6:** Corte axial de la cabeza fetal a la altura de las órbitas. Se mide en línea de puntos el diámetro de cada órbita. El espacio entre ellas tiene que ser un valor similar al diámetro orbitario.



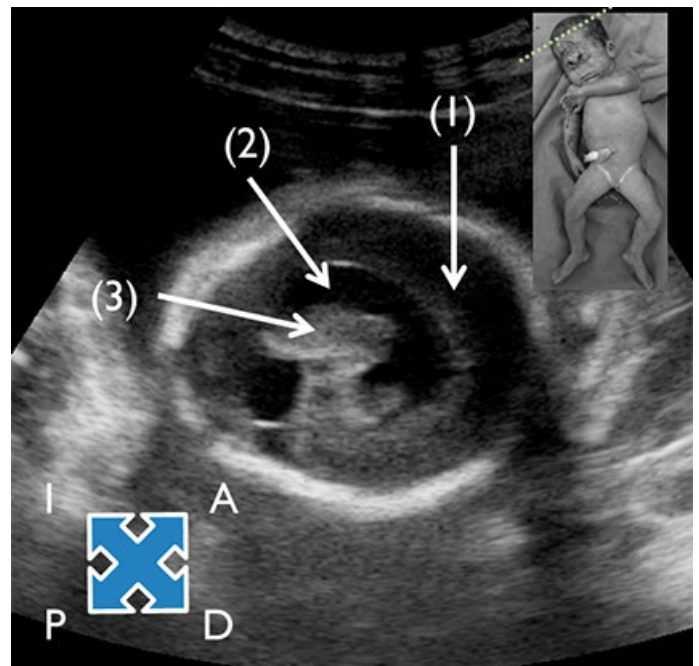
**Fig. 7:** Corte axial de la cabeza fetal (a la altura de las órbitas). Se puede observar las siguientes estructuras (de adelante hacia atrás): cavidad orbitaria única (1), hemisferios cerebrales fusionados (2), y cavidad ventricular única (3).

### Imágenes ecográficas normales



**Fig. 8:** Corte axial (transtalámico) de la cabeza fetal. Se observa en la línea media un eco anteroposterior interrumpido por el cavum del septum pellucidum (1) y el tercer ventrículo (2). A ambos lados, los tálamos (3) y los atrios ventriculares ocupados por plexo coroideo (4). Este plano es el que se utiliza habitualmente para medir la circunferencia cefálica y el diámetro biparietal.

### Imágenes ecográficas patológicas del caso reportado



**Fig. 9:** Corte axial de la cabeza fetal. Se puede observar las siguientes estructuras (de adelante hacia atrás): hemisferios cerebrales fusionados en la línea media (hacia anterior) (1), cavidad ventricular única (2) y tálamos fusionados (3).



**Fig. 10:** Macroscopía de cuerpo entero de recién nacido con diagnóstico de HPE.



**Fig. 11:** Macroscopía de recién nacido con diagnóstico de HPE. Alteraciones observables a nivel cefálico (de arriba hacia abajo): proboscide, globos oculares fusionados en cavidad orbitaria única, ausencia de nariz o arrinia y boca.

## Discusión

El conocimiento profundo de la anatomía normal es fundamental para poder extrapolarlo a estudios de diagnóstico por imágenes como es la ultrasonografía. Sin este aprendizaje previo, es imposible realizar diagnóstico de aquellas situaciones que son patológicas.

La HPE es una malformación congénita del SNC que afecta tanto al telencéfalo como a las estructuras faciales y se produce por la falta de segmentación del prosencéfalo en los dos hemisferios cerebrales. El pronóstico es, en la mayoría de los casos, malo. El diagnóstico prenatal es factible durante los tres trimestres del embarazo.

El diagnóstico prenatal y precoz, basado en el reconocimiento de estructuras anatómicas normales y anormales en un estudio ultrasonográfico, permite avanzar en el algoritmo diagnóstico y propiciar muchas veces pruebas confirmatorias (de trisomía, por ejemplo) a través de un estudio genético prenatal como es el cariotipo. Esto permite además llevar a cabo una atención individualizada en una unidad de Salud Perinatal, Alto Riesgo Obstétrico o Medicina Fetal y tomar eventualmente decisiones apropiadas, de acuerdo al marco legal, junto a la familia.

## Referencias:

1. Kagan, K.O.; Staboulidou, I.; Syngelaki, A.; Cruz, J. y Nicolaides, K.H. (2010). *The 11–13 week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis*. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 36(1), 10-14.
2. Srivastava, K.; Hu, P.; Solomon, B.D.; Ming, J.E.; Roessler, E. y Muenke, M. (2012). *Molecular analysis of the Noggin (NOG) gene in holoprosencephaly patients*. *Molecular genetics and metabolism*, 106(2), 241-243.
3. Dubourg, C.; Bendavid, C.; Pasquier, L.; Henry, C.; Odent, S. y David, V. (2007). *Holoprosencephaly*. *Orphanet journal of rare diseases*, 2(1), 8.
4. Golden, J.A. (1999). *Towards a greater understanding of the pathogenesis of holoprosencephaly*. *Brain and Development*, 21(8), 513-521.
5. De Myer W, Zeman W. *The face predicts the brain: Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly*. *Pediatrics* August 1964.
6. Barrios-Prieto, E. y Corona-Aguirre, AME. (2013). *Diagnóstico prenatal de holoprosencefalia*. *Revista Médica MD*, 4(4), 305.
7. Israel, A.; Papazian, Ó. y Sinisterra, S. (2003). *Malformaciones cerebrales en el recién nacido: holoprosencefalia y agenesis del cuerpo calloso*. *Revista de neurología*, 36(2), 179-184.
8. Vilte, M. (2008). *Holoprosencefalia: prevalencia, características clínicas y pronóstico en el hospital materno infantil "Ramón Sardá"*. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá*; 27.
9. Timor-Tritsch, I.A.; Monteagudo, A.; Pílu, G; Malinge, G. (2012). *Ultrasonography of the prenatal brain*. 3ra. edición. Editorial McGraw-Hill.