

HOLOPROCENCEFALIA ALOBAR. PRESENTACIÓN DE UN CASO

Autores

*Dra. Lilian Rachel Vila Ferrán

**Dra. María Antonia Ocaña Gil

*Especialista en Anatomía Patológica. Profesora instructora. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" Cienfuegos. Cuba.

** Especialista en Genética Médica. Profesora asistente. Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto" Cienfuegos. Cuba.

Correo electrónico del autor responsable de la correspondencia:
lilian.vila@gal.sld.cu

RESUMEN

La holoprosencefalia es una enfermedad rara, siendo el tipo alobar su forma clásica más grave, caracterizada por un ventrículo cerebral único medio agrandado, ausencia de cisura interhemisférica y anomalías faciales asociadas. En este trabajo se presenta una paciente embarazada de 26 años de edad con 24.3 semanas de edad gestacional y diagnóstico ultrasonográfico de holoprosencefalia donde se le realizó necropsia clínica al producto de la concepción en el Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, de Cienfuegos diagnosticándose una holoprosencefalia alobar con prosbócide, ciclopia con malformación del globo ocular, polidactilias en miembros superiores y comunicación interauricular tipo septum primun asociadas. La revisión de la literatura de esta patología

pretende describir la etiología, incidencia, características y diversos métodos de diagnóstico en la holoprosencefalia, debido a la baja frecuencia con que esta entidad se presenta y que esta afección solo es vista macroscópicamente por patólogos en el curso de la autopsia clínica.

SUMMARY

Holoprosencephaly is a rare disease, the alobar type being its most severe classic form, characterized by a single enlarged middle cerebral ventricle, absence of interhemispheric fissure and associated facial anomalies. This study presents a 26-year-old pregnant patient with 24.3 weeks of gestational age and ultrasonographic diagnosis of holoprosencephaly where a clinical necropsy was performed on the product of conception at the Dr. Gustavo Aldereguía Lima General University Hospital in Cienfuegos. Alobar holoprosencephaly with proshocide, cyclopia with malformation of the eyeball, polydactyly in the upper limbs and interatrial septal-associated septal communication. The review of the literature of this pathology aims to describe the etiology, incidence, characteristics and various diagnostic methods in holoprosencephaly, due to the low frequency with which this entity occurs and that this condition is only seen macroscopically by pathologists in the course of the clinical autopsy.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 1% de los recién nacidos vivos presenta algún tipo de anomalía craneoencefálica representando el 15% de todas las malformaciones. ⁽¹⁾

La holoprosencefalia es una enfermedad rara, ^(1, 2, 3) siendo a su vez el defecto más común del desarrollo del cerebro anterior humano. ^(1, 4, 5, 6) Es una serie de anomalías complejas del desarrollo del prosencéfalo que resultan de una partición incompleta o ausente del mismo entre la sexta y octava semana de la gestación. Se caracteriza por una separación anormal en la línea media de los hemisferios

cerebrales, las estructuras diencefálicas y las estructuras faciales de la línea media. El grado de desarrollo anómalo del prosencéfalo determina el tipo de holoprosencefalia y su severidad. ^(3, 5, 6, 7) Esta patología se presenta con una frecuencia entre 0.02 y 0.006 % por nacimiento ⁽⁴⁾ y 1 por 250 nacimientos resulta en abortos espontáneos. ^(3, 7, 8, 9) En este trabajo presentamos un caso con diagnóstico prenatal y estudio necrópsico motivados por su baja frecuencia y su interés clínico y anátomo-patológico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Gestante de 26 años de edad, primigesta, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de interés, remitida con 23.3 semanas de amenorrea al servicio provincial de Genética Médica de Cienfuegos. En la exploración ecográfica se observó un feto único acorde a su edad gestacional, líquido amniótico en cantidad normal y placenta inserta en la cara posterior, de características normales, con estructura intracraneal alterada con características ecográficas de holoprosencefalia alobar. En el polo cefálico se encontró un defecto en la estructura media con un único ventrículo medio agrandado; no existiendo estructuras de la línea media (hoz, *septum pellicidum*), los tálamos están fusionados y en la fosa posterior se aprecia el cerebelo algo hipoplásico. Se visualizó además, fisura palpebral única, nariz a manera de trompa sobre la proyección del seno frontal. El diagnóstico planteado por el servicio de Genética Médica fue: Holoprosencefalia alobar acompañada de prosbócide y ciclopi. Se le brinda asesoramiento genético a la madre y esta decide la interrupción de su embarazo realizándose una semana después. Se obtuvo cadáver masculino, piel blanca al que se le realizó una necropsia clínica. A la exploración del hábito externo se observó asimetría facial con fisura palpebral única y central, párpados, pupilas, iris y limbo esclerocorneal mal definidos. La córnea y el cristalino se encontraban opacos. El tejido conjuntival aparecía marcadamente congestionado y

las escleras estaban grisáceas. En la región central, sobre la proyección del seno frontal se observó insertada la nariz a manera de trompa con orificio único y central, permeable cubierto por piel. (Figura 1)

También se constató presencia de un sexto dedo al lado del meñique en ambas manos, de longitud y morfología normal. (Figura 2)

A la apertura de la cavidad craneal se observó el cerebro disminuido de tamaño, bien ubicado, formando una masa única donde no se precisan lóbulos. El órgano se extrajo con dificultad por su estado reblandecido. La superficie superior del mismo presentó pérdida de su convexidad, aplanada. Los surcos y circunvoluciones, blanco amarillentos estaban ausentes. Los vasos del polígono de Willis fueron imposibles de explorar por la edad gestacional y el grado de reblandecimiento cerebral. A los cortes vértico transversales seriados de frontal a occipital la sustancia gris cortical y sustancia blanca estaban bien distribuidas llamando la atención la presencia de un único ventrículo de ubicación central, ausencia del cuerpo calloso, el septum lúcido, los plexos coroideos. El cerebelo también estaba ausente.

El estudio anátomo-patológico se concluyó como: Holoprosencefalia alobar y agenesia cerebelar acompañada de prosbócide y ciclopi con malformación del globo ocular, polidactilia de ambos miembros superiores.

DISCUSIÓN

La holoprosencefalia afecta por igual a ambos sexos. ⁽⁸⁾ Ocurre esporádicamente, pero es ocasionalmente desconocida o familiar con una herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X de un 25% a un 50% de los casos. ^(1, 2, 3, 4, 5, 8, 9) El riesgo de recurrencia se ha estimado en un 6% en ausencia de anomalías cromosómicas. ^(2, 3)

Muchos factores de riesgo se han asociado con la aparición de esta patología como son: diabetes mellitus materna (aumentando 200 veces el riesgo), hipercolesterolemia, Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (defectos en la biosíntesis de colesterol), varias drogas, altas dosis de anticonceptivos orales, alcoholismo, toxoplasmosis, sífilis, rubéola, citomegalovirus, radiaciones ionizantes, edad materna avanzada, (ninguno de estos presentados por nuestra paciente). (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9)

También se han asociado con anomalías cromosómicas como la trisomía 13 y con menor frecuencia la trisomía 18, trisomía 21, monosomías parciales 13q- y 18 q-, triploidías. (2, 4, 5, 8, 9, 10)

Algunos síndromes genéticos asociados con la holoprocencefalia son: Kallman, displasia camptomélica, Hall Pallister y Vasadi. (10)

La etiopatogenia puede ser heterogénea. Esta puede estar basada en un error en el mesodermo precordial, un error ligero en la placa neural, o un error produciendo la disminución de la proliferación celular de las 3 capas germinativas simultáneamente. (2, 3, 4, 7, 9)

Algunos métodos mecánicos o químicos pueden ser usados para inducirlo experimentalmente. (9)

Según el grado y la etapa en que el desarrollo morfológico se afecta, De Mayer la clasifica en: alobular, semilobular y lobular. (2, 3, 4, 5, 7, 8)

Existe además otra categoría denominada variante media interhemisférica. En esta, hay una fusión posterior frontal y lóbulos parietales, mientras los polos de la región frontal y occipital están separados. (10)

La forma alobar es la más severa (2, 9) y se diagnostica a las 10 semanas y media de gestación (7) siendo nuestra paciente diagnosticada a las 23.3 semanas. Ultrasonográficamente se observa una cavidad sonoluciente monoventricular y única donde no se identifican las estructuras de la línea media. A nivel de los tálamos en los cortes coronales se observa otra cavidad sonoluciente limitada por el tejido cortical que comunica con la cavidad monoventricular denominada saco dorsal. (7, 9)

No existen estructuras de la línea media, no hay hoz, cisura interhemisférica, cuerpo calloso, ni el tercer ventrículo. Tampoco existe el septum pellucidum y el tejido cerebral restante que rodea la cavidad monoventricular está reducido en cantidad y desplazado hacia adelante semejando un boomerang. Los ganglios basales y los tálamos están fusionados en la línea media. Todas estas características se presentaron en nuestro caso. ^(7, 9)

El mesencéfalo, tallo y cerebelo tienen estructuras normales, excepto si hay hidrocefalia, entonces se comprime el cerebelo y se torna hipoplásico. ⁽⁸⁾

El tipo alobar tiene 3 variantes: tipo torta, copa y bola. El tipo torta presenta un pequeño disco aplanado de cerebro situado anteriormente con un gran quiste dorsal posterior. El tipo copa posee mayor cantidad de cerebro anterior formando una capa en forma de copa y un quiste dorsal. El tipo bola presenta un único ventrículo sin rasgos distintivos rodeado por una capa de cerebro de grosor variable (esta última presentada por nuestro caso). En el área occipital puede observarse un quiste dorsal que se continúa con el ventrículo único. ⁽⁷⁾

En las formas semilobares y lobares pueden existir esbozos de la línea media y discreta separación de ventrículos laterales. ^(2, 3, 7, 8, 9)

Las formas más graves (alobar y semilobar) se asocian con mayor frecuencia a las alteraciones del desarrollo del rostro a nivel de la línea media (ciclopia, microftalmia, labio leporino central, paladar hendido, hipotelorismo y en ocasiones hipertelorismo, etmocefalia, cebocefalia, arrinencefalia, agnatia, sinotia, otocefalia). Nuestro paciente solo presentó ciclopia con malformaciones del globo ocular y prosbócide. ^(1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10)

Las estructuras de la fosa posterior son normales o hipoplásicas y frecuentemente se presenta hidramnios por alteración en la deglución

fetal. ⁽⁹⁾ El cerebelo, en nuestro caso estaba ausente y el resto de las estructuras de esta localización hipoplásicas.

El tamaño de la cabeza puede estar reducido, ser normal o estar agrandado si hay hidrocefalia. ^(7, 8) La circunferencia cefálica de nuestro fallecido estaba normal.

Los recién nacidos presentan dismorfismo facial, retardo psicomotor, espasticidad, ataques de apnea y disturbios en la regulación de la temperatura. ⁽⁹⁾

Las anomalías esqueléticas incluyen una pequeña y angosta base del cráneo, crista galli ausente y lámina cribosa ausente o superficial e hipoplasia variable de los huesos nasales (todas estas ausentes en nuestro caso). ⁽⁹⁾

La holoprosencefalia se ha relacionado con defectos severos de cierre del tubo neural por lo que se han encontrado casos de anencefalia, espina bífida o mielomeningocele ^(2, 3, 5, 7) y con anomalías en otros sistemas como polidactilia (presente en nuestro caso), anomalías cardiovasculares, renales y endocrinas (ausentes en nuestro fallecido). ^(3, 5, 7, 8)

Al contrario de lo que ocurre en las formas más severas y de muy mal pronóstico (alobar y semilobar), sus manifestaciones neurológicas son poco conocidas. Algunos pacientes tienen espasticidad, movimientos atetósicos o retraso mental, demora cognitiva, epilepsia. Las crisis comiciales son frecuentes, aunque no tanto como en las formas más graves. ^(2, 8)

Una de las complicaciones más frecuentemente asociadas es la hidrocefalia, (no presentada por nuestro caso), algo que prácticamente resulta incompatible con la vida y con un parto vaginal. ⁽⁵⁾

Se han encontrado evidencias histológicas en esta patología altamente variable: hipoplasia neocortical con lagos relativos de

corteza prefrontal, desorganización cortical o migración neuronal desorganizada tales como polimicrognatia, segmentación superficial cortical, prominencia de cordones perpendiculares de células y más profundamente situado con estructuras aneuronales neurófilas glomerulares. ^(8, 9)

La parte anterior del polígono de Willis es anómalo. La arteria cerebral anterior y media son reemplazadas por ramas directas precoces de una o ambas carótidas internas. Largas arterias coroidales suplen los quistes dorsales. ⁽⁹⁾

En el recién nacido, el diagnóstico se realiza por ecografía y se confirma con la tomografía computarizada, en la que característicamente se observa un gran espacio quístico. ⁽¹⁾

El diagnóstico diferencial es difícil e incluye la hidrocefalia, secuencia de Arnold Chiari, displasia septo-óptica, hidranencefalia y porencefalia. ⁽³⁾ La anomalía más importante es la hidranencefalia que se diferencia por la demostración del tejido cerebral simétrico desplazado (forma de boomerang). En la hidrocefalia los tálamos están separados por la dilatación del tercer ventrículo ⁽¹⁾. También se puede diferenciar de otras anomalías como: quistes del plexo coroideo, quistes porencéfálicos, tumores quísticos, quistes de la línea media asociados con agenesia del cuerpo calloso y malformaciones arteriovenosas. Esta estructura llena de líquido representa un gran ventrículo central que se expande dentro de las regiones occipitoparietales o en ocasiones dentro de la región lobular frontal, por eso es fundamental su diagnóstico diferencial ⁽¹⁾

El pronóstico de la holoprosencefalia es muy malo. En su mayoría, las formas severas de holoprosencefalia resultan en óbitos fetales. Los tipos alobar y semilobar más graves cursan con retraso intelectual profundo y suelen morir en el primer año de vida. En las formas menos graves, se ha comunicado supervivencia con un cociente de inteligencia aceptable, por lo que se deberá analizar cada caso en particular. ^(1, 5, 7, 9)

Es importante llevar a cabo un diagnóstico prenatal antes de las 22 semanas no sólo por la inviabilidad del feto sino por las complicaciones que en la madre se deriven, como el mismo embarazo o trastornos psicossomáticos. De ahí que el estudio ecográfico, el diagnóstico bioquímico (cariotipo) y la biología molecular, si se precisa, sean herramientas para la detección prenatal, ya que permiten caracterizar el estado genético y tomar una decisión acertada del curso del embarazo y brindar un asesoramiento genético a las familias. (1, 5, 8)

Si el diagnóstico se realiza precozmente se recomienda la interrupción del embarazo, si es tardío, más allá del segundo trimestre, la interrupción de la gestación en cualquier momento en la forma alobar completa aunque hay autores que sugieren un tratamiento conservador y realizar un cariotipo dada la alta incidencia de aneuploidía. Dada la macrocefalia existente en algunos casos se debe practicar la cesárea. (1, 5)

BIBLIOGRAFÍA

1. Mena J, Córdor L. Holoprosencefalia alobar. Clin Invest Gin Obst 2003;30(10):344-6. Disponible en : http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=22&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj2I_eB0KjYAhXhT98KHdmjACMQFgiUATAV&url=http%3A%2F%2Fwww.elsevier.es%2Fes-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-pdf-S0210573X03772864-S300&usg=AOvVaw2aqzHkfKjrCFOWm2xcE06M
2. Carrasco Marina M L, Ramos Lizana J, Vázquez López M, Garrote de Marcos J, Arregui Sierra A. Holoprosencefalia lobar asociada a diastematomielia como causa de paraparesia congénita. An Esp Pediatr 1997;46:613-616. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/46-6-18.pdf>

3. Barrios Prieto E, Corona Aguirre A M E. Diagnóstico prenatal de holoprosencefalia. Revista Médica MD. Feb-Abr 2013; 4(3):305. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2013/md134r.pdf
4. Gilbert B E, Debich S D, editors. Embryo and Fetal Pathology. 1st ed. New York: Cambridge University; 2004.
5. Duro Gómez J, Alcolea Santiago J, Gimeno Gimeno J, Gómez de Hita R C, Velasco Sánchez E. Cefalocentesis intraparto: una alternativa en fetos con holoprosencefalia. Prog Obstet Ginecol. 2016;59(1):24-26. Disponible en: www.sego.es/Content/pdf/revprog/v59-2016/07_PC_00015_Duro_esp.pdf
6. Ilhan O, Pekcevik Y, Akbay S, Ozdemir S, Memur S, Kanar B, et al. Incisivo central único de la línea media del maxilar, holoprosencefalia y estenosis congénita del orificio nasal anterior en un recién nacido prematuro: a propósito de un caso. Arch Argent Pediatr 2018;116(1):130-134. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n1a36.pdf>
7. Nazer Herrera J, Cifuentes Ovalle L, Cortez López A. ECLAMC: 41 años de vigilancia de la holoprosencefalia en Chile. Período 1972-2012. Rev Med Chile 2015; 143: 874-879. Disponible en: www.scielo.cl/pdf/rmc/v143n7/art08.pdf
8. Yachnis AT, Rivera-Zengotita ML, editors. Neuropathology. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
9. Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding B N, Lowe J S, Vinters H V, editors. Neuropathology. 3rd ed. Edinburgh. Elsevier; 2014.
10. Alvarado S J, Laverde A D, Prada C, García C J. Polidactilia, holoprosencefalia, labio y paladar hendido: no siempre es lo que parece. Arch Argent Pediatr. 2015;113(5):290-293.

Disponible

en:

<http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v113n5/v113n5a23.pdf>

ANEXOS



Figura 1: Asimetría facial con presencia de fisura ocular única y nariz a manera de trompa.



Figura 2: Presencia de un sexto dedo de la mano.

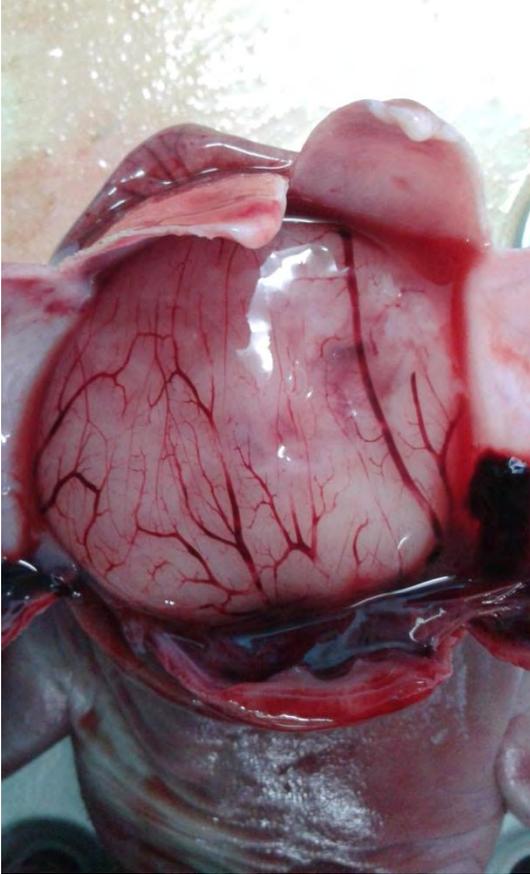


Figura 3 Masa encefálica única con ausencia de surcos y circunvoluciones y con pérdida de su convexidad.