REPORTE DE CASOS

Diagnóstico ecográfico de holoprosencefalia alobar y cebocefalia asociadas a Trisomía 13 por translocación

Echographic diagnosis of alobar holoprosenephaly and cebocephaly associated with Trisomy 13 by translocation

Dra. Laysbel Leal[1]
Dr. José Salazar[1]
Dra. Teresa Narváez[1]
Dra. Marvina Romero[2]
Dra. Jessica P. Guallpa[3]

Cómo citar este artículo:
Leal L., Salazar J., Narváez T., Romero M., Guallpa J.: Diagnóstico ecográfico de holoprosencefalia alobar y cebocefalia asociadas a Trisomía 13 por translocación. Rev. Latin. Perinat. (2021) 24:250

Fecha de recepción: 07 de abril 2021
Fecha de aceptación: 25 de junio 2021

RESUMEN
La holoprosencefalia es resultado del fracaso de la división del prosencéfalo, cuya prevalencia es de 1 en 16000 nacidos vivos y de 1 en 200 abortos espontáneos. Se cree que la división del prosencéfalo es inducida por el mesénquima precordial que se interpone entre el techo de la boca y el prosencéfalo, lo que explica que en casos de holoprosencefalia alobar la cebocefalia esté descrita como hallazgo asociado. La holoprosencefalia en 50% de los casos se debe a anormalidades cromosómicas, siendo el síndrome de Patau o trisomía 13 el más frecuentemente encontrado. Sólo 20% de las trisomías 13 se originan por translocaciones. Se describe un caso clínico diagnosticado prenatalmente en la Maternidad "Concepción Palacios", con detección de holoprosencefalia alobar y cebocefalia, asociados a trisomía 13 por translocación desbalanceada. Se incluyen los estudios de imágenes, cariotipo fetal, resultados histopatológicos y se realiza revisión de la literatura.
PALABRAS CLAVES: Holoprosencefalia. Cebocefalia. Trisomía 13. Translocación. Diagnóstico ecográfico prenatal.

ABSTRACT
Holoprosencephaly is a failure result regarding the division process of forebrain, with a prevalence of 1 in 16000 live births and 1 in 200 abortions. It is believed that forebrain division is induced by precordial mesenchyme, between the roof of the mouth and the forebrain, explaining association between holoprosencephaly and cebocephaly. Chromosomal abnormalities are related to 50 % of holoprosencephalies, being the most frequently found trisomy 13, also known as Patau Syndrome, which is due to translocations in 20% of cases. A case report attended in "Concepcion Palacios" Maternity Hospital is reported. Sonographic prenatal detection of alobar holoprosencephaly and cebocephaly, related to trisomy 13 due to unbalance translocation are described. Imagenology, fetal karyotype, histopathology results and literature review are included.
KEYWORDS: Holoprosencephaly, cebocephaly, trisomy 13, translocation, prenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN
La holoprosencefalia (HPE) es el resultado del fracaso de la hendidura del prosencéfalo, que es la más grande de las tres vesículas cerebrales primitivas y da lugar a los hemisferios cerebrales y el diencéfalo, que incluye la neurohipófisis, el tálamo, el tercer ventrículo y el bulbo olfatorio. Este proceso de diferenciación iniciado en la cuarta semana de desarrollo embrionario es inducido por el mesénquima precordial que se interpone entre el techo de la boca y el prosencéfalo. El mismo tejido es responsable para el desarrollo normal de las estructuras faciales del medio: frente, nariz, interorbital y labio superior. Una interferencia con la actividad del mesénquima precordial llevaría a los defectos en ambas áreas tanto de la cabeza como de la cara, que van desde la presencia de un incisivo único central hasta la ciclopía. (1)

Las anomalías cerebrales son debidas a los diferentes

Programa de Medicina Materno Fetal (PMMF). Maternidad "Concepción Palacios"
Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela
1. Especialista en Gineco Obstetricia. Médico residente PMMF
2. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Materno Fetal. Coordinadora de segundo año PMMF
3. Miembro del Grupo Editorial y de Investigación, FLAMP
(Venezuela/Ecuador)

Figura 1. Ausencia de la hoz del cerebro con fusión completa de los tálamos, sugestivas de holoprosencefalia alobar.

Figura 2. Megavejiga

Figura 3. Orificio nasal único detectado

Figura 4. Recién nacido con malformaciones diagnosticadas por ultrasonido 3D, cebocefalia y polidactilia.

grados de variantes del fracaso de la hendidura del prosencéfalo, con división incompleta de los hemisferios cerebrales y estructuras subyacentes. El 50 % de las HPE se relacionan con anomalías cromosómicas, siendo la más frecuente la trisomía 13. El síndrome de Patau o trisomía 13 es una constelación de anomalías congénitas que resultan de la presencia de un cromosoma 13 extra, bien sea completo (80%) o translocado a otro cromosoma (20%). Es la tercera causa más común de aneuploidía autosómica, ocurre en 1 de cada 5000 a 20.000 nacidos vivos, aunque es más frecuente en abortos espontáneos y mortinatos (1%). Se asocia a graves malformaciones congénitas de la línea media corporal, anomalías oculares, en las extremidades y alteraciones viscerales como malformaciones cardiacas, renales y cerebrales.

La HPE ha sido relacionada 80% de los hallazgos ecográficos descritos en la detección prenatal trisomía 13, con una tasa de detección de 86 %. (2,3) Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al tipo de alteración holoprosencefálica; por ejemplo, en la ciclopía existe un solo ojo en la parte media, asociado a arrinia y normalmente proboscídeo; algunas veces puede presentarse hipognatia y falta de proboscídeo. En la ciclocefalia las dos orbitas y los dos ojos se encuentran muy próximos o fusionados. En la cebocefalia, la cabeza es muy parecida a la del mono por el aplastamiento de la nariz y la configuración de los ojos. En la etmocefalia existe hipotelorismo, con un rudimento nasal que tiene la forma de una trompa. La holontocefalia, es un cuadro mixto de holoprosencefalia más una arrinencefalia. En la dismorfia menos grave, se puede encontrar hipo o hipertelorismo ocular, nariz aplanada, labio

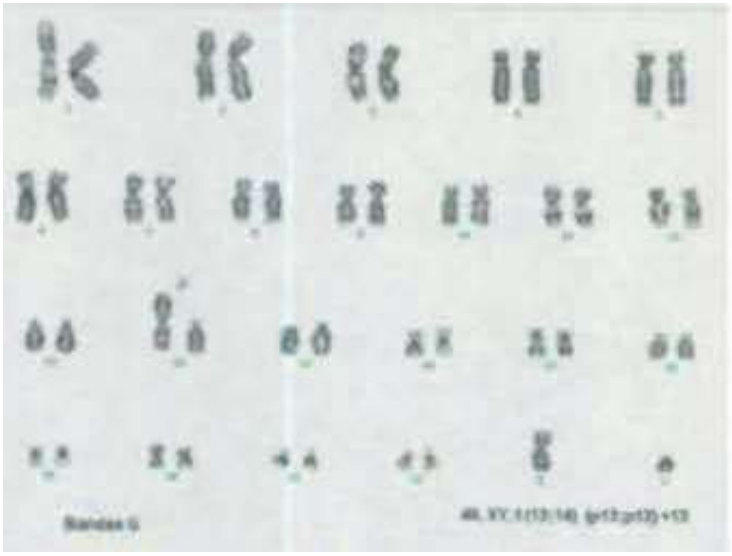

Figura 5. Cariotipo fetal 46, XY, t(13;14) (p13;13) +13, translocación no balanceada.

leporino hendido uni o bilateral. Las malformaciones asociadas a la holoprosencefalia son: hidrocefalia, anencefalia, polidactilia, sindactilia, sirinomelia y hernia umbilical. (4-9)

CASO CLÍNICO

Gestante de 32 años de edad, natural y procedente de la localidad, III G II P, sin antecedentes obstétricos de relevancia, con embarazo de 16 semanas por fecha de última menstruación. Acude a consulta de control prenatal en centro privado donde evidencia hallazgo ecográfico patológico de dilatación de ventrículos cerebrales e imagen anecoica abdominal con diagnostico presuntivo de ventriculomegalia y megavejiga, por lo cual es referida a la Unidad de Ecografía del Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios. Se realiza evaluación ultrasonográfica evidenciando a nivel encefálico, ausencia de hoz del cerebro con fusión de talamos y ventriculomegalia severa con ventrículo único, fosa posterior indemne (Figura 1) ausencia de hueso nasal (Figura 2) a nivel torácico foco ecogénico intracardiaco en ventrículo derecho e hipoplasia de ventrículo izquierdo, a nivel abdominal se evidencia dilatación de ambas pelvis renales y así mismo imagen anecoica redondeada que ocupa 2/3 del abdomen fetal, en relación a megavejiga (Figura 2) y en extremidades superiores polidactilia postaxial. En ecografía sucesivo a las 19 semanas se realiza exploración 3D evidenciándose orificio nasal único que junto a la ausencia de tabique nasal se concluye como cebocefalia (Figura 3).

La paciente se valoró por el Servicio de Genética y se indicó realizar amniocentesis a las 18 semanas de gestación, para estudio de cariotipo en células fetales de líquido amniótico resultando 46, XY, t(13;14) (p13;13) +13, trisomía 13 por translocación no balanceada entre los cromosomas 13 y 14. A la semana 22 de gestación, la paciente acude por ausencia de movimientos fetales y se diagnostica óbito fetal, por lo que se procede a evacuación uterina con misoprostol. Se obtiene feto muerto, masculino de 220 gs. En el estudio macroscópico se confirman hallazgos ecográficos de cebocefalia y polidactilia postaxial en miembros superiores (Figura 4). En el estudio anatomopatológico se confirmaron hallazgos prenatales de megavejiga, holoprosencefalia alobar, ausencia de hueso nasal, pielectasia bilateral e hipoplasia de ventrículo izquierdo, compatibles con Síndrome de Patau.

Paciente se realiza revisión uterina bajo anestesia, egresando sin complicaciones. Pareja consigna al momento de alta médica copia del informe de amniocentesis (Figura 5). Paciente no acudió a controles postnatales posteriores.

DISCUSIÓN

El síndrome de Patau o trisomía 13 es una enfermedad genética que resulta de la presencia de un cromosoma 13 suplementario (consecuencia de una no disyunción meiótica, principalmente en el

gameto materno). (10-13) Aproximadamente un 20% de casos se deben a translocaciones, dentro de las cuales, la t (13q; 14q) es la más frecuente. Solo un 5% de dichas translocaciones es heredada de uno de los progenitores. Los mosaicos representan el 5% de los casos de trisomía 13. Fue observada por primera vez por Thomas Bartholin en 1657 y Patau la describió en 1960. El tiempo promedio de supervivencia de los niños afectados es de siete días. El 90% muere durante el primer año de vida, pues las malformaciones cardíacas y del sistema nervioso central son las causas de la elevada mortalidad. Se cree que el 90% de los fetos no llegan a término (como en el presente caso) y registran anomalías múltiples que pueden ser detectadas prenatalmente por medio de ecografía. El diagnóstico se confirma a través de estudio cromosómico.

El síndrome de Patau o trisomía 13, a pesar de su baja frecuencia, presenta una gran cantidad de malformaciones, varias de las cuales pueden ser diagnosticadas por ultrasonido. El estudio cromosómico, junto con el anatomopatológico son necesarios para confirmar el diagnóstico, como ocurrió en este caso. El diagnóstico se sospecha a través de ecografía en 2 dimensiones y se confirma por ecografía de detalle anatómico con volumetría 3D. En el caso que se presenta, se destaca la aparición de HPE alobar y cebocefalia, en conjunto con otros marcadores ecográficos como la ausencia de hueso nasal, foco ecogénico intracardiaco en ventrículo derecho, hipoplasia de ventrículo izquierdo, pielectasia bilateral, megavejiga y polidactilia postaxial bilateral en miembros superiores.

La etiología de la HPE y cebocefalia es heterogénea. Se han descrito agentes teratogénicos en el primer trimestre, como infecciones virales intrauterinas tipo citomegalovirus, diabetes, ingesta de etanol, alcaloides, salicilatos, misoprostol (1,14) cromosómicos (como la trisomía 13 por translocación no balanceada del caso reportado) y monogénicos. (1-3, 14) La posibilidad de una etiología monogénica es relevante para la asesoría genética postnatal y preconcepcional de una pareja con antecedente de un hijo con HPE y cebocefalia. Estas pruebas no se encuentran disponibles en Venezuela, por lo que no se realizaron en el caso descrito.

El gen más estudiado en HPE es el Sonic Hedgehog (SHH), el cual produce una proteína que para ser activada debe ser partida. A la fracción activa se une el colesterol para permitir su difusión a través de la membrana celular y así unirse con el receptor Patched y activarlo. Éste receptor activo dispara una cascada de proteínas que finaliza con la activación de un factor de transcripción de una segunda proteína, la cual es trascendental en la división del prosencéfalo alrededor de la cuarta semana de desarrollo embrionario, hasta la octava semana. (14-15, 22-23). La HPE se clasifica en 7 tipos de acuerdo al gen mutado, con patrones de herencia autosómico recesivo y dominante de penetrancia incompleta y expresión variable. Los estudios de genes involucrados continúan. (14-21): 1. HPE alobar: un solo lóbulo cerebral, el prosencéfalo con un ventrículo único y los tálamos fusionados. 2. HPE semilobar: dos hemisferios cerebrales parcialmente por una fisura posterior, unidos anteriormente y observándose en forma de herradura, con un ventrículo único y tálamos fusionados. 3. HPE lobar: con dos hemisferios, dos ventrículos y dos tálamos, con defectos en la línea media como anormalidades del cuerpo calloso, septum pellucidum o bulbos olfatorios.

entro del espectro de malformaciones faciales se encuentran: 1. Ciclopía: ojo único doble o fusionado a nivel central, sin estructuras nasales. La ausencia de bulbos y tractos olfatorios se denomina arrinencefalia. 2. Etmocefalia: ojos dobles fusionados o hipotelorismo severo, acompañado de una estructura cilíndrica ubicada a nivel frontal y central por encima de las estructuras oculares denominada probóscide. 3.Cebocefalia: hipotelorismo severo acompañado de una estructura nasal única por debajo de los ojos. 5. Formas intermedias de hipotelorismo con labio hendido central. 6. Hipotelorismo acompañado de hipoplasia del tercio medio de la cara, úvula bífida y/o incisivo central superior único.
La ciclopía, etmocefalia, cebocefalia y labio hendido central con hipotelorismo se correlacionan con HPE alobar (como en el caso descrito); el hipotelorismo con hipoplasia nasal y/o labio hendido unilateral, con HPE semilobar; el incisivo central único, con ausencia del cartílago septal nasal y ausencia del frenillo labial con HPE lobar.

El 68 % de los casos de HPE son esporádicos y el riesgo de recurrencia es del 6 %. Cuando las anomalías son mayores (como en el presente caso) el riesgo de recurrencia aumenta hasta un 13 %. En los casos en los que se encuentra un patrón de herencia

autosómico dominante, el riesgo de que las personas tengan anomalías mayores - como la HPE alobar y la cebocefalia – o menores es diferente, por ser el gen de penetrancia incompleta y expresividad variable, siendo del 82 y 88 % respectivamente. La frecuencia de la asociación específica de cebocefalia en HPE alobar no se ha reportado en Venezuela. Con respecto a América Latina, (14, 24-25) un estudio en Chile en el período 1972-2012 ubica la cebocefalia en un 10,9 % del total de HPE, mientras que otros hallazgos del presente caso como la ausencia del hueso nasal, cardiopatía congénita, polidactilia postaxial, alteraciones renales y urinarias como megavejiga y pielectasia, se describen respectivamente en 7,3%, (18), 2 %, (10), 9 % y 7,3 %. En dicha serie no se reporta la asociación de HPE alobar y cebocefalia a trisomía 13 por translocación no balanceada, por lo que se puede colegir que es un hallazgo infrecuente.

La trisomía 13 por translocación se forma por una fusión céntrica entre dos cromosomas acrocéntricos (Translocación Robertsoniana) y ocurre entre un cromosoma 13 y uno del Grupo D (13,14,15), generalmente un cromosoma 14 t (13;14) - como en el caso descrito -, o entre los cromosomas 21 y 22, o entre dos cromosomas 13 t (13;13). Estas translocaciones pueden aparecer como translocaciones nuevas (de novo) o ser heredadas de uno de los progenitores, el cual sería portador balanceado de la translocación. El Síndrome de Patau por mosaico cromosómico es raro y está asociado a menor grado de severidad. El riesgo teórico de recurrencia para trisomía 13 libre es aproximadamente 0,5%, por translocación robertsoniana es 33% y puede llegar a ser del 100% en aquellos casos cuando la translocación ocurre entre dos cromosomas 13, t (13; 13). (14, 24-25)

CONCLUSIÓN

El hallazgo de HPE alobar y cebocefalia asociadas a trisomía 13 por translocación no balanceada es infrecuente.

La detección prenatal alcanza al 86 % a través de los signos ultrasonográficos característicos que orientan a indicar estudio de cariotipo fetal y en caso de muerte fetal, solicitar el estudio anatomopatológico. Las pruebas de FISH y PCR, complementan la asesoría genética postnatal y preconcepcional ante la etiología tan heterogénea que puede presentar la HPE y cebocefalia, lo cual permite valorar el riesgo de recurrencia específico para la pareja.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barriga J, Murillo C, Agreda J, Lenis E. Holoprosencefalia. A propósito de dos casos. Rev Soc Bol Ped. 2004; 43 (1): 23-5

2. Sierra Santos L., Álvarez Herrero C., Gil Sánchez L., Sierra Santos E. Un síndrome de Patau con una supervivencia que supera los pronósticos. Medifam. 2001 Sep; 11(8): 70-74.

3. Zoll B, Wolf J, Lensing-Hebben D, Pruggmayer M, Torpe B. Trisomy 13 with an 11-years survival. Clin Genet. 1993; 43(1): 46-50.

4. Pomeroy S, Volpe J. Development of the nervous system. In: Polin R, Fox W. eds. Fetal and neonatal physiology. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1992; p.1490-509.

5. Bartos A, Jusbache S. Arriencefalia Holoprosencefalia. Rev Soc Bol Ped. 1986; 25: 50-55.

6. Barona P. Holoprosencefalia secundaria a trisomía 13: reporte de una caso. Act Pediatr Esp. 1990; 48: 429-31.

7. Nabendu Ch. Cyclopia. Indian Pediatr. 2002; 39: 973-4.

8. Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, Oxen S, Sharapova T, Mashciangelo Ch, et al. Preimplantation diagnosis for sonic hegdehog mutation causing familial holoprosencephaly. N Eng J Med. 2003; 348: 1449-54. [

9. Heussler HS, Sur M, Yuing ID, Muenke M. Extreme variability of expression of a sonic hedgehog mutation: attention difficulties and holoprosencephaly. Arch Dis Child 2002; 86: 293-6.

10. Díaz-Véliz, Vidal B, González I. Diagnóstico prenatal citogenético y ultrasonográfico de síndrome de Patau. Presentación de un caso. Medisur . 2016 Oct; 14(5): 584-90.

11. Betancourt L, Espinosa D, Carrasco D, Lozano L, Avello Benedico I, Martínez Martínez M. Presentación de un caso clínico de Trisomía 13 (Síndrome de Patau) con sobrevivencia excepcional de más de un año, en Ciego de Ávila. MEDICIEGO. 2014 [citado 30 Nov 2015]; 20(2):[aprox. 4p]. Disponible en: http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/58/351

12. Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. Lancet. 1960; 1: 790-3.

13. Huether CA, Martin RL, Stoppelman SM, D´Souza S, Bishop JK, Torfs CP, et al. Sex ratios in fetuses and liveborn infants with autosomal aneuploidy. Am J Med Genet. 1996; 63 (3): 492-500.

14. Saldarriaga W, Isaza C, Mastroiacovo P, Castilla

E. Ciclopía en el Hospital Universitario Del Valle (Cali, Colombia). Reporte de cuatro casos nacidos y revisión de la literatura. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2007; 58(1): 70-7.
15. Stone D, Wright M, Mckusick V. Holoprosencephaly 3. OMIM. Jonhs Hopkins University, Baltimore [Internet]. 12 Jul 1991 [citado 01 Ago 2016]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=142945.
16. Bendavid C, Dubourg C, Gicquel I, Pasquier I, Saugier-Veber P, Durou M, et al. Molecular evaluation of fetuses with holoprosencephaly shows high incidence of microdeletions in the HPE genes. Hum Genet. 2006; 119: 1-8.
17. Bendavid C, Haddad B, Griffin A, Huizing M, Dubourg C, Gicquel I, et al. Multicolour FISH and quantitative PCR can detect submicroscopic deletions in holoprosencephaly patients with a normal karyotype. J Med Genet. 2006; 43: 496-500.
18. Cordero D, Marcucio R, Hu D, Gaffield W, Tapadia M, Helms J. Temporal perturbations in Sonic hedgehog signalling elicit the spectrum of holoprosencephaly phenotypes. J Clin Invest. 2004; 114: 485-94.
19. Kniffin C, McKusick V. Holoprosencephaly, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore [Internet]. 06 Mar 1986 [citado 01 Ago 2016]. Disponible en: http//www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi??id=236100.
20. Byrne P, Silver M, Gilbert J, Cadera W, Tanswell A. Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. Am J Med Genet. 1987; 28: 61-5.
21. Cohen M. SHH and holoprosencephaly. In: Epstein C, Erickson R, Wynshaw A. Inborn errors of development. New York: Oxford University Press; 2004. Chapter 18. p. 240-8.
22. Sadler T. Sistema nervioso central. En: Embriología médica con orientación clínica. 8ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 398-442.
23. Moore K, Persaud T. Sistema nervioso. En: Embriología Clínica. 6ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 1999. p. 477-519.
24. Názer J, Cifuentes L, Cortez A. ECLAMC: 41 años de vigilancia de la holoprosencefalia en Chile. Período 1972-2012.Rev Med Chile. 2015; 143: 874-9.
25. León de Pérez M, Quero J, Hammond F, Estrada P, Pérez M, Pérez J, et al. Hallazgos clínicos y citogenéticos en trisomía 13 (Síndrome de Patau). Reporte de 9 casos. SVPP/A. 2006; 69 (3): 91- 5.

DIRECCIÓN DE LAS AUTORAS
Dra. Marvina Romero
marvinar8@gmail.com
Caracas. Venezuela