

REPORTE DE CASOS

Diagnóstico ecográfico prenatal de la holoprosencefalia alobar. Reporte Preliminar

Sonographic prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly. Preliminary report.

Dr. Hernando Severiche¹
Dr. Mario Vargas²
Dra. Sandy Diaz Marrugo³

Cómo citar este artículo:

Severiche H., Vargas M., Diaz S.: Diagnóstico ecográfico prenatal de holoprosencefalia alobar. Reporte Preliminar. Rev. Latin. Perinat. (2022) 25:232.

Fecha de recepción: 14 de mayo 2022

Fecha de aceptación: 16 de junio 2022

RESUMEN

La holoprosencefalia es una de las malformaciones más comunes del cerebro anterior. Se desarrolla en los días 18 a 28 de gestación, como un trastorno de la gastrulación. Presenta prevalencia en fetos femeninos y su incidencia es de 1:16000 nacidos vivos; 1:250 durante la embriogénesis. Es una de las entidades con consecuencias más graves y es incompatible con la vida. La ecografía es el método de diagnóstico más temprano. Se presenta un caso clínico en el que la detección ecográfica fue determinante para la decisión obstétrica y perinatal. La paciente se encuentra en la semana 32 de gestación y por decisión de la familia se ha continuado la vigilancia prenatal hasta que se inicie trabajo de parto espontáneo.

PALABRAS CLAVES: Diagnóstico Ecográfico Prenatal. Holoprosencefalia, Ciclopia Alobar, Translocación.

ABSTRACT

Holoprosencephaly is one of the most frequent anterior brain common malformations. It develops as a gastrulation disorder on days 18 to 28 of gestation. It registers a female prevalence with an incidence of 1: 16,000 live births; 1: 250 during embryogenesis. It is incompatible with neonatal life. Ultrasound is recognized as the earliest diagnostic method to identify this pathology. A 34 weeks of gestation clinical case is reported. Ultrasound diagnosis was asserting for the obstetric and perinatal decision. A clinical case is presented in which ultrasound diagnosis was very important for the obstetric and perinatal decision. The patient is in the 32nd week of pregnancy and by family decision the prenatal surveillance will be

continued until spontaneous labor begins.

KEY WORDS: Prenatal Ultrasound Diagnosis. Holoprosencephaly, Cyclopia Alobar, Translocation.

INTRODUCCIÓN

La holoprosencefalia es una de las malformaciones más comunes del cerebro anterior. (1). Se desconoce su causa, pero se estima que tiene relación con la exposición a productos teratogénicos, herencia familiar y factores ambientales.(2). Es un trastorno de la gastrulación que se produce entre la cuarta y octava semana de gestación, cuando la separación entre los dos hemisferios cerebrales no es completa. (3).

La cisura interhemisférica y la hoz cerebral están constituidas desde el occipucio hasta la parte anterior de los lóbulos frontales, pero pueden ser poco profundas, lo que permite diferenciarla de la displasia septo-óptica o de la ausencia de septum pellucidum aislada (4,5).

Presenta prevalencia de 1/16000 nacidos vivos. La ecografía es uno de los métodos de diagnóstico más confiables, con la ventaja de ser no invasivo y de bajo costo. Es más común en fetos de sexo femenino que en masculinos, en relación 1 a 4. (3). En el 50% de los casos, el trastorno puede estar asociado con una variedad de anomalías cromosómicas. Las más comunes son la trisomía 13 (70%) y la trisomía 18 (19%).

Se la ha clasificado en alobar, semilobar y tipo lobar, según el daño estructural o la separación entre ambos

hemisferios cerebrales, lo que resulta en diferentes grados de fusión ventricular lateral y defectos faciales. (4). La variedad más grave es la tipo alobar (5). En la semilobar, la parte anterior de los hemisferios cerebrales no se puede separar. La variante lobar es la menos severa, porque en ella, las estructuras más rostrales del lóbulo frontal no están separadas (1,2).

Su etiología es heterogénea, pero se ha dividido en dos causas principales: teratogénica (factores ambientales) y genética (monogénica y cromosómica) (6). Según Miller (17) y Rasmussen (21) el ácido fólico tiene factor protector contra la holoprosencefalia, sin embargo, de acuerdo a Thakur (26) las anomalías en los embriones holoprosencefálicos están asociadas con otras anomalías en el 46% de los casos.

Una de las formas en la que se llega al diagnóstico ecográfico es por la malformación facial (2), cuya detección en las fases posembriónica y embrionaria se ha vuelto más común (5). El riesgo de recurrencia en embarazos posteriores es del 1%, pero es mayor, si alguno de los padres es portador de una translocación equilibrada, elevándose al 35% en casos asociados con patología autosómica dominante. (4). Contrario a lo que sucede con las formas más severas y de mal pronóstico (alobar y semilobar), en la de tipo lobar se registran manifestaciones neurológicas de espasticidad, movimientos atetósicos o retraso mental.

Las anomalías faciales, hipotelorismo y hendiduras de línea media son paralelas al grado de severidad de la malformación y aparecen más a menudo en las formas semilobar y alobar (8). Estas alteraciones faciales están más asociadas con la holoprosencefalia alobar y en el 17% se registra en casos no diagnosticados (7).

CASO CLÍNICO

Pimigesta de 19 años, primigesta. Embarazo de 32 semanas por fecha de última menstruación. Acude a su primer control a las 16 semanas de embarazo, en que se realiza ecografía que revela varios hallazgos patológicos: dilatación de atrio ventricular derecho e izquierdo; asta frontal y occipital con diagnóstico presuntivo de holoprosencefalia semilobar; ventriculomegalia bilateral severa; disgenesia de cuerpo calloso. Se decide tomar conducta expectante y citar con nueva ecografía a las 22 semanas, la que reporta: feto único, ventrículos laterales totalmente dilatados, de 3 cm el derecho y de 2.7 cm el izquierdo,

ausencia de lóbulos cerebrales. Se indica a los familiares los resultados y la viabilidad del producto, sugiriendo que de acuerdo a nuestra legislación se debe seguir con un control prenatal normal hasta que se presente un desenlace fatal.

La paciente no refiere antecedentes familiares de malformaciones congénitas. Acude nuevamente a las 30 semanas de gestación por presentar dolor abdominal tipo contracción uterina de gran intensidad 3/10/25°. Se realiza ecografía obstétrica en donde se constata arritmia fetal con línea basal de 110 latidos, por lo cual se decide concluir el embarazo mediante cesárea. Se obtiene producto masculino con evidente malformación a nivel craneal. El reporte genético reporta Cariotipo fetal 46, XY, t(13;14) (p13;p13) +13, translocación no balanceada. (**Figuras 1-2**)

DISCUSIÓN

El riesgo de recurrencia de la HP en futuras gestaciones es del 6%. (10). Cohen (5,6,7) estudió la influencia de factores ambientales y químicos, en referencia a la incidencia de HPE, encontrando que el origen no era solo de causa cromosómica, sino que tenía relación multifactorial. Croen (9) no encontró asociación con la edad materna avanzada, lo cual apoya a que la mayor parte de los casos, son mujeres primigravidas adolescentes, sin que la historia familiar y la prenatal revelaran hallazgo significativo. (7,8)

Las anomalías más comunes en HP son: ciclopia, globos oculares y orbitas totalmente fusionadas y proboscis en la línea media. Solo los niños con HP lobar pueden tener la oportunidad de sobrevivir, por lo que la interrupción del embarazo como consecuencia del diagnóstico parece estar justificada. Según Wenghoefer, (28) el 53% de los fetos con HP lobar mostraron malformaciones craneofaciales, por lo que la evaluación de las facies y el cráneo es una herramienta adicional en el diagnóstico prenatal.

Las pruebas bioquímicas del primero y segundo trimestres a través de los estudios cromosómicos prenatales son de utilidad preferente, pero si bien el cariotipo no es necesario para el diagnóstico, el conocimiento de una anomalía cromosómica puede influir en el asesoramiento a la paciente (1,11,13).

Los marcadores ecográficos en el primer trimestre, revelan fusión de los cuernos anteriores de ventrículos laterales y el signo de mariposa ausente en el corte axial alto de cráneo. En el segundo trimestre, los

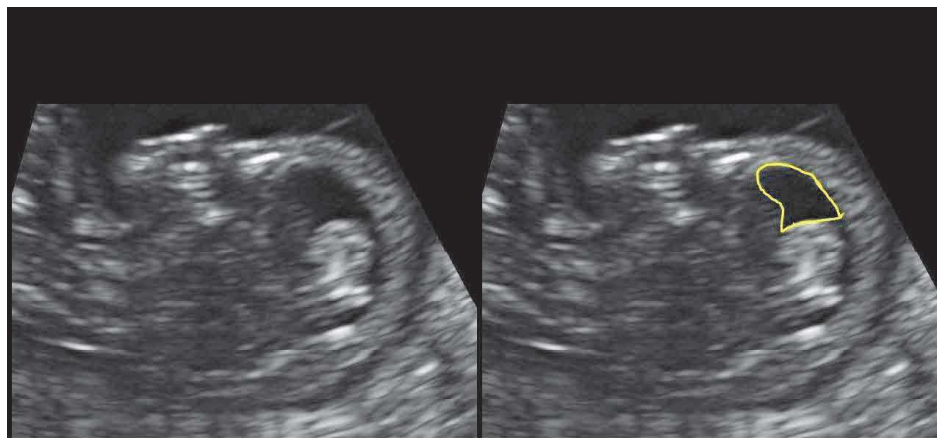


Figura 1. Registro de Holoprosencefalia alobar

hallazgos muestran ventrículo único, ausencia de línea media cerebral, tálamos fusionados con cerebro medio y cerebelo normales, puede reconocerse el saco dorsal y defectos faciales de línea media como hipotelorismo, probosis, alteraciones diversas de nariz, el labio y paladar hendidos (2,3,12).

Lo característico de la HP lobar al evaluar la cabeza fetal en el primer trimestre es la presencia de un “monovertrículo” en la línea media y la ausencia del típico signo ecogénico “mariposa” correspondiente a los plexos coroideos. Si no es posible demostrar esta imagen de mariposa, se debe sospechar HP. Ionescu (14) y Kauvar (15) reportan diagnóstico ecográfico de holoprosencefalia alobar a partir de las 9 semanas de gestación, mientras que la ciclopia y el paladar hendido central refieren detectarlo a partir de la 10ª semana de gestación.

El examen de ultrasonido transvaginal tridimensional a las 9 semanas de gestación ayuda a un diagnóstico más temprano. Tackur (7) reportó 13 casos en los que mediante la evaluación ecográfica prenatal de rutina se evidenció holoprosencefalia, ventriculomegalia, hidrocefalia y HPE alobar. Matsunaga (16) y Oslén (20) señalan que la resonancia magnética fetal debe permanecer como examen de segundo nivel para identificar otras anomalías cerebrales. Nazer (18) afirma que este método de diagnóstico puede detectar las anomalías faciales de HPE grave desde el primer trimestre, pero es menos sensible para la identificación de formas más leves de este defecto congénito.

La detección ecográfica se realiza en el corte empleado para la medición del diámetro biparietal,

en el que se observan dos ventrículos laterales y un ventrículo único o una segmentación parcial de estos. La ecografía cuatridimensional aporta visualización más detallada y exacta del macizo facial, sin embargo las imágenes tomográficas por ultrasonido permiten reevaluar las estructuras y obtener un mayor número de cortes y perspectivas de modo simultáneo. Según Demeyer (10) y Sedano (25) la calidad cada vez mayor de la ecografía como herramienta de diagnóstico ha permitido que la identificación de defectos congénitos como la HPE se identifiquen en edades fetales más tempranas (32.3 semanas de gestación en 1990 y 18.8 semanas de gestación en 2005). La identificación ultrasónica de la HPE lobar, alobar o semilobar fue consistente con el informe patológico en el 53% de los casos, lo que demuestra la precisión de la herramienta de ultrasonido (1).

Roach (22) refiere que la realización del estudio citogenético es de ayuda a la hora de establecer el riesgo de recurrencia para sucesivas gestaciones. El análisis debe buscar principalmente trisomías 13 y 18, deleciones 13q, 18p y 7q36, y duplicación 3p. El diagnóstico prenatal es posible en embarazos donde se detecta una translocación balanceada en alguno de los padres o se conoce la existencia de la mutación de alguno de los genes descritos. Roessler (23,24) señala que el pronóstico de este defecto es variable, siendo letal para los casos de la clasificación alobar y semilobar, mientras que la variedad lobar si bien tiene supervivencia, se asocia a retraso mental de variable severidad e hidrocefalia, además de epilepsia, espasticidad, distonía y trastornos endocrinos, tales como la diabetes insípida y la deficiencia de hormona

de crecimiento. (25,27)

CONCLUSIONES

La ecosonografía es el método de elección para identificar los casos de holoprosencefalia, defectos de cara e hidrocefalia. La clasificación del tipo de holoprosencefalia y su estudio genético son importantes para el pronóstico, ya que aún en casos en que no se encuentre afectación cromosómica, su origen epigenético relaciona la presencia de esta patología con factores ambientales y químicos, que actúan también como generador del trastorno, incluyendo su manifestación hereditaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apacik CS, Rivero M, Knepper JL et al. Sonic hedgehog mutations causing human holoprosencephaly impair neural patterning activity. *Hum Genet* 2003; 113 : 170-177.
2. Bekdache GN, Begam M, Al Safi W, Mirghani H. Prenatal diagnosis of triploidy associated with holoprosencephaly: A case report and review of the literature. *Am J Perinatol*. 2009;26:479-83.
3. Blaas HGK. Holoprosencephaly. *Obstet Imaging Fetal Diagnosis Care Second Ed*. 2017;14:190-204
4. Brown SA, Warburton D, Brown LY. Holoprosencephaly due to mutations in ZIC2, a homologue of Drosophila odd- paired. *Nat Genet* 1998; 20 : 180-183.
5. Cohen MM Jr. Perspectives on holoprosencephaly. Part I. Epidemiology, genetics and syndromology. *Teratology* 1989a; 40 : 211-235.
6. Cohen MM Jr. Perspectives on holoprosencephaly. Part III. Spectra, distinctions, continuities and discontinuities. *Am J Med Genet* 1989b; 34 : 271-288.
7. Cohen MM Jr, Stflik KK. Perspectives on holoprosencephaly, Part II. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome commentary, diagnostic approach and experimental studies. *J Craniofacial Genet Dev Bio* 1992; 12 : 196-224.
8. Cañete P, Lizán C, Marcos B, Balanzá R, Pellicer A. Holoprosencefalia semilobular en 2 gestaciones sucesivas. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2009;36:148-52.
9. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Holoprosencephaly :epidemiology and clinical characteristics of a California. population. *Am J Med Genet* 1996; 64 : 465-47
10. Demeyer W, Zeman W, Palmer CG. the Face Predicts the Brain: Diagnostic Significance of Median Facial Anomalies for Holoprosencephaly. *Pediatrics*. 1964;34:256-63.
11. DeMyer, W. Hotoprosencephaly (Cyclopia-arhinencephaly). In PJ. Vinken and G. W. Bruyn, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, North Holland Publishing Co., 1977, ch. 18, 431-478.
12. Duro-Gómez J, Alcolea-Santiago J, Gimeno MJ, Gómez-de-Hita RC, Velasco-Sánchez. Cefalocentesis intraparto: una alternativa en fetos con holoprosencefalia. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2015; 20:2014-6.
13. Fitz C.R. Holoprosencephaly and related entities. *Neuroradiology*. 1983;25:225-38.
14. Ionescu CA, Calin D, Navolan D, Matei A, Dimitriu M, Herghelegiu C, et al. Alobar holoprosencephaly associated with a rare chromosomal abnormality. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:521.
15. Kauvar EF, Muenke M. Holoprosencephaly: Recommendations for diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:687-95.
16. Matsunaga E, Shiota K. Holoprosencephaly in human embryos: Epidemiologic study of 150 cases. *Teratology* 1977; 16 : 261-272.
17. Miller EA, Rasmussen SA, Siega-Riz AM, Frías JL, Honein MA. Risk factors for non-syndromic holoprosencephaly in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010;154:62-72.
18. Nazer Herrera J, Cifuentes Ovalle L, Cortez López A. ECLAMC: 41 años de vigilancia de la holoprosencefalia en Chile. Período 1972-2012. *Rev Med Chil*. 2015;143:874-9.
19. Ortega X, Pinto M. Diagnóstico prenatal y manejo perinatal en enfermedades raras. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2015;26:432-41.
20. Oslen CL, Hughes JP, Youngblood LG, Sharpe-Stimae M. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children: New York State 1984-1989. *Am J Med Genet* 1997; 73 : 217-226
21. Rasmussen SA, Moore CA, Khoury MJ, Corder JF. Descriptive epidemiology of holoprosencephaly and arhinencephaly in metropolitan Atlanta. 1968-1992. *Am J Med Genet* 1996; 66 : 320-333.
22. Roach E, De Myer W, Palmer K et al. Holoprosencephaly: Birth data, genetic and demographic analysis of 30 families. *Birth Defects* 1975; 11(2) : 294-313.
23. Roessler E, Du Y, Ginka A, Dutra A, Neihrs C, Muenke M. The genomic structure, chromosome location, and analysis of human DKK1 head inducer

gene as a candidate for holoprosencephaly. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 89 : 220-224.

24. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K et al. Mutations in human sonic hedge hog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996; 14 : 357-360.

25. Sedano HO, Gorlin RJ. The oral manifestations of cyclopia. *Oral Surg* 1963; 16 : 823-838.

26. Thakur S, Singh R, Pradhan M, Phadke SR. Spectrum of holoprosencephaly. *Indian J Pediatr*. 2004;71:593-7.

27. Wallis D, Muenke M. Mutations in holoprosencephaly. *Hum Mutat* 2000; 16 : 99-108.

28. Wenghoefer M, Ettema AM, Sina F, Geipel A, Kuijpers-Jagtman AM, Hansmann H, et al. Prenatal ultrasound diagnosis in 51 cases of holoprosencephaly: Craniofacial anatomy, associated malformations, and genetics. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2010;47:15-21.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES.

Dr. Hernando Severiche

drseveriche@gmail.com

Montería. Colombia