



CASO CLÍNICO

Holoprosencefalia semilobar en una paciente de 1 año y 9 meses de edad: reporte de un caso

Semilobar holoprosencephaly in a patient of a 1 year and 9 months old: a case report

Alejandro Zatarain-Gulmar^{1*} y Astrid N. Ramírez-Vilchis²

¹Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Hospital Ángeles Lomas; ²Servicio de Radiología, Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología. Ciudad de México, México

RESUMEN

La holoprosencefalia es una malformación cerebral compleja resultado de la división incompleta del prosencéfalo, lo que genera una ausencia total o parcial de separación de los hemisferios cerebrales. Aunque está considerada como la malformación del cerebro y de la cara más común en los humanos en cuanto a concepciones (1 de cada 250), la incidencia disminuye drásticamente a menos de 1 por cada 10,000 nacimientos. El objetivo de este artículo es presentar el caso de una paciente de 1 año y 9 meses que padece la variante semilobar de esta patología, sus características por imagen, los hallazgos asociados, los factores de riesgo y las diferentes clasificaciones, así como una breve discusión de la literatura reciente disponible sobre la variante semilobar de esta entidad.

Palabras clave: Malformaciones cerebrales. Holoprosencefalia. Holoprosencefalia semilobar.

ABSTRACT

Holoprosencephaly is a complex brain malformation resulting from the incomplete division of the prosencephalon, which in turn generates total or partial nonseparation of the brain hemispheres. Even though it is considered the most common brain and face malformation in humans conceptions wise (1 in every 250), the incidence drastically diminishes to less

Correspondencia:

*Alejandro Zatarain-Gulmar
E-mail: zatarain182@hotmail.com

Recibido: 16-10-2018
Aceptado: 28-11-2018

DOI: 10.24875/ARM.M18000041
Disponible en internet: 25-04-2019

1665-2118©2018 Sociedad Mexicana de Radiología eImagen, AC. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

than 1 in every 10,000 live births. The objective of this article is to present the case of a 1 year and 9 months old patient that suffers the semilobar variant of this pathology, its imaging characteristics, associated findings, risk factors, different classifications, as well as a brief discussion of the recent literature available about the semilobar variant of this entity.

Key words: Brain malformations. Holoprosencephaly. Semilobar holoprosenchnphaly.

INTRODUCCIÓN

La holoprosencefalia (HPE) clásica es el resultado de un defecto ventral de inducción que tiene como consecuencia la falla de separación del prosencéfalo en dos hemisferios cerebrales¹. DeMyer, et al. acuñaron el término HPE en los años sesenta y formularon el sistema de clasificación más comúnmente usado (es el que se utilizará en este artículo), que divide la patología en orden descendente de gravedad en alobar, semilobar y lobar². Las características que definen la variante semilobar de la HPE, que es el punto de enfoque de este artículo, son que la cisura interhemisférica y el *falx cerebri* pueden estar presentes solo en su parte posterior³, y parte del cuerpo calloso puede ser visto en la región de los hemisferios posteriores separados⁴. Un criterio un poco arbitrario, pero aun así utilizado, es que, para que la HPE se caracterice como semilobar, los lóbulos frontales tienen que estar unidos en más del 50%. Esto en métodos de imagen posnatal⁵. Los métodos de imagen posnatal también muestran varios grados de separación de los núcleos de la base, pero el tálamo y el hipotálamo pueden permanecer fusionados.

La HPE se considera la malformación del cerebro y la cara más común en los humanos⁶; sin

embargo, hay que asumir que existe un alto índice de letalidad embriológica/fetal en las formas graves⁷. La prevalencia es de menos de 1 en 10,000 nacimientos, más alta cuando se incluyen los abortos premeditados, y tan alta como 50 de cada 10,000 en embriones abortados⁸.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 1 año y 9 meses de edad con presencia de labio y paladar hendido, que acude para caracterizar una disgenesia cerebral compleja con sospecha de agenesia del cuerpo calloso.

Antecedentes: nacida por cesárea a término, la madre niega factores de riesgo, solamente refiere condilomatosis genital.

Se realizó un protocolo de imagen por resonancia magnética en el que se obtuvieron secuencias ponderadas en T1 sagital y axial, T2 axial, coronal y sagital, y difusión y mapa de coeficiente de difusión aparente en el axial, T2* axial, T2 FLAIR axial y angiorresonancia magnética 3D TOF, en donde se identificaron, como alteraciones principales, hipoplasia de los lóbulos frontales, que muestran fusión completa cortical y de la sustancia blanca hacia la

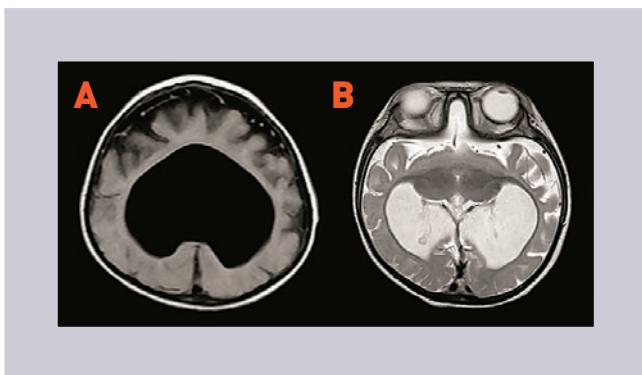


FIGURA 1. **A:** resonancia magnética simple en secuencia T2 FLAIR axial. Fusión completa cortical y de la sustancia blanca de los lóbulos frontales y separación de los lóbulos occipitales. **B:** T2 axial. Fusión incompleta de los tálamos.

línea media. La línea media interhemisférica es central y sin desplazamientos; sin embargo, se encuentra presente solamente la porción posterior de la hoz cerebral (Fig. 1A). De igual manera, los núcleos de la base se encuentran fusionados en la línea media, con pérdida de su morfología habitual. Los tálamos no se encuentran fusionados en su totalidad (Fig. 1B).

El cuerpo calloso está presente, aunque parcialmente desarrollado, únicamente visible en su porción posterior del cuerpo y esplenio, adelgazado y mal definido (Fig. 2A).

Sistema ventricular supratentorial con monoventrículo que se conecta con el tercer ventrículo y ausencia del septum pellucidum. El cuarto ventrículo es de características normales.

Se identifican alteraciones de la anatomía facial caracterizadas por un defecto del paladar duro con comunicación entre la cavidad oral y nasal (Figs. 2A y B).

En la ARM 3D TOF a la valoración del polígono de Willis, se identifica hipoplasia de la arteria cerebral anterior izquierda y no se

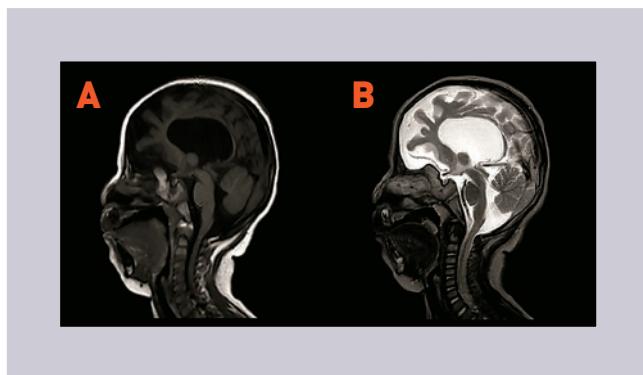


FIGURA 2. **A:** resonancia magnética en secuencia T1 sagital. Se puede apreciar la presencia del cuerpo calloso adelgazado hacia su porción posterior. **B:** T2 sagital. Sistema ventricular con monoventrículo que se conecta con el tercer ventrículo y cuarto ventrículo normal.

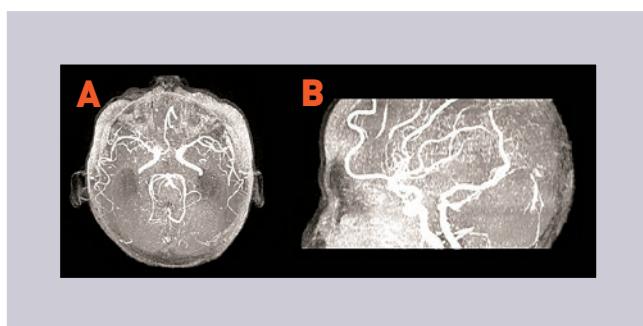


FIGURA 3. **A:** Angioresonancia magnética 3D TOF, corte axial de reconstrucción en 3D en donde se puede observar la arteria cerebral anterior derecha de tipo «ácigos». **B:** Angioresonancia magnética 3D TOF, corte sagital de reconstrucción en 3D en donde se puede observar la arteria cerebral anterior derecha de tipo «ácigos».

identifica arteria comunicante anterior. Se observa arteria cerebral anterior derecha de tipo «ácigos» (Figs. 3A y B).

Los hallazgos descritos son compatibles con HPE semilobar.

DISCUSIÓN

La mortalidad de los niños con holoprosencefalia semilobar es alta en los primeros meses

de vida, aunque la mayoría viven hasta la infancia. En los que sobreviven, el primer año de vida persiste un pequeño pero considerable riesgo de mortalidad por los problemas asociados, como el movimiento limitado, riesgo de aspiración, epilepsia y disfunción endocrina⁹.

La etiología de la holoprosencefalía es multifactorial: se han descrito anomalías genéticas y cromosómicas, exposición teratogénica y/o asociaciones sindrómicas. Pruebas de cariotipo estándares van a encontrar una anormalidad cromosómica en el 25 a 45% de los casos¹⁰.

De estas anormalidades cromosómicas la más frecuente es la trisomía 13.

Aunque se ha probado el gran uso del tamizaje para mutaciones genéticas, casi el 75% de los casos de holoprosencefalía con patrón cromosómico normal no tienen mutaciones identificables, lo que significa que aún hay muchas causas no caracterizadas y factores genéticos y ambientales que no se están tomando en cuenta. En este caso, la paciente cuenta con un cariotipo en 20 metafases con reporte de 46 XX (normal).

Se sabe poco acerca de los factores de riesgo de holoprosencefalía no sindrómica, que compete a nuestro paciente. Un estudio de Miller EA, et al.¹¹ encontró que solo se identificó una evidencia alta para la asociación de la enfermedad con diabetes preexistente, uso de aspirina, un nivel bajo de educación y el uso de técnicas de reproducción asistida. Al contrario, se encontró una asociación negativa con el consumo de suplementos vitamínicos de ácido fólico. En este caso, la madre de la paciente cursó con un embarazo sin

complicaciones, también negó antecedentes de importancia, pero también refirió no haber consumido ácido fólico previo a su concepción ni durante el embarazo.

La presencia de la arteria cerebral anterior de tipo «ácigos» en este caso es compatible con el patrón tipo C descrito por Overbeek, et al.¹². Este tipo de patrón se correlaciona con la severidad de la holoprosencefalía, ya que solo se ve en las variantes semilobares y alobares.

En este caso se puede identificar la porción posterior del cuerpo calloso, aunque adelgazado. Esto es consistente con la literatura⁴, aun y cuando había sospecha de agenecia total del cuerpo calloso.

Las malformaciones faciales son usualmente leves o ausentes en la holoprosencefalía semilobar¹³. En este caso son representadas por el labio y el paladar hendido que afecta a esta paciente.

La ausencia del quiste dorsal que frecuentemente se visualiza en la holoprosencefalía es probablemente debido a la fusión incompleta de los tálamos. De haber estado presente, hubiera aumentado las probabilidades de que esta paciente tuviera hidrocefalia¹⁴.

La holoprosencefalía es una entidad que tiene un amplio espectro de hallazgos imagenológicos importantes, en especial en métodos de imagen posnatales. Específicamente la resonancia magnética, que permite caracterizar al detalle los diferentes aspectos de esta patología tan compleja.

Existe un considerable número de publicaciones en las que se enumeran las diferentes

clasificaciones y hallazgos por imagen relacionados con las ellas, con sus diferentes implicaciones tanto anatómicas como clínicas. En este artículo se trató de cubrir la mayoría de las relacionadas con el caso presentado.

El rol de la radiología en estos pacientes es apoyar el tratamiento multidisciplinario al detallar los diferentes hallazgos y su implicación para el buen desarrollo y función del paciente, y así permitir que el paciente tenga la mejor calidad de vida posible con esta enfermedad.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o

sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. *Radiographics*. 2015;35(1):275-90.
2. DeMyer W, Zeman W. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, elec-troencephalographic and nosologic considerations. *Confin Neurol*. 1963;23:1-36.
3. Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn*. 2009;29(4):340-54.
4. Marcorelles P, Laquerriere A. Neuropathology of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154(1):109-19.
5. Hahn JS, Barnes PD. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: refining the spectrum of the midline malformation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154(1):120-32.
6. Roessler E, Muenke M. The molecular genetics of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154(1):52-61.
7. Shiota K, Yamada S. Early pathogenesis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154(1):22-8.
8. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiology of holoprosencephaly: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154(1):13-21.
9. Levey EB, Stashinko E, Clegg NJ, Delgado MR. Management of Children with holoprosencephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010;154:183-90.
10. Mercier S, Dubourg C, Belleguic M, Pasquier L, Loget P, Lucas J, et al. Genetic counseling and "molecular" prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154(1):191-6.
11. Miller EA, Rasmussen SA, Siega-Riz AM, Frías JL, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Risk factors for non-syndromic holoprosencephaly in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010;154:62-7.
12. Van Overbeeke JJ, Hillen M, Vermeij-Keers CH. The arterial pattern at the base of arhinencephalic and holoprosencephalic brains. *J Anat*. 1994;185:51-63.
13. DeMyer W, Zeman W, Palmer CG. The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrics*. 1964;34:256-263.
14. Simon EM, Hevner RF, Pinter J, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, et al. The dorsal cyst in holoprosencephaly and the role of the thalamus in its formation. *Neuroradiology*. 2001;43:787-91.