



R E V I S T A M É D I C A
PANACEA

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA. ICA, PERÚ

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"

p-ISSN 2223-2893

e-ISSN 2225-6989

VOLUMEN 10 NÚMERO 3
PUBLICACION CUATRIMESTRAL
SETIEMBRE - DICIEMBRE
2021

**REPORTE DE CASO:
HOLOPROSENFALIA ALOBAR.**

AUTORES:

J. LLANTO

R. LLANTO

INDEXADA EN:



REVISTAS.UNICA.EDU.PE

Publicación cuatrimestral destinada a la difusión del conocimiento y producción científica en el campo de la salud por medio de la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión, reporte de casos y cartas al editor.



Este trabajo es licenciado bajo Licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - 4.0

HOLOPROSENCEFALIA ALOBAR.

Llanto J.^{1,2}, Llanto R.¹.

1. EP Medicina Humana, Facultad de ciencias de la salud, universidad privada san juan bautista, Ica, Perú.
2. Departamento de Gineco-obstetricia, Hospital Regional de Ica, Ica, Perú

DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v10i3.447>

RESUMEN:

La holoprosencefalia (HPE) es una malformación cerebral producida por un incorrecto clivaje del prosencéfalo durante los días 18 a 28 de gestación. Siendo el tipo alobar (variante tipo bola) su forma clásica más frecuente y grave, que cursa con un solo ventrículo cerebral y sin fisura interhemisférica y anomalías faciales asociados. En este trabajo se presenta paciente nacido por cesárea a las 35 semanas de gestación, atendido en el servicio de Obstetricia del Hospital Regional de Ica-Perú, con diagnóstico ecográfico prenatal (34 semanas) de Holoprosencefalia. Al nacimiento la exploración del hábito externo se observa Recién Nacido de sexo femenino con malformaciones craneales (microcefalia con cierre de suturas y fontanelas) y faciales(ciclopía, arrinia con probóscis y micrognatia), que fallece a las 3 horas de nacida. Comunicamos este caso por tratarse de una patología infrecuente y rara en nuestro medio. La revisión de la literatura de esta patología pretende descubrir la etiología, factores de riesgo, incidencia, características y diversos métodos diagnósticos de la HPE.

Palabras clave: Holoprosencefalia, ciclopía, probóscide, arrinia,

SUMMARY:

Holoprosencephaly (HPE) is a brain malformation caused by an incorrect cleavage of the forebrain during days 18 to 28 of gestation. The alobar type (ball type variant) being its most frequent and severe classic form, which occurs with a single cerebral ventricle and without interhemispheric fissure and associated facial anomalies. In this work, a patient born by cesarean section at 35 weeks of gestation is presented, attended in the Obstetrics service of the Regional Hospital of Ica-Peru, with a prenatal ultrasound diagnosis (34 weeks) of Holoprosencephaly. At birth, the exploration of the external habit is observed Newborn of female sex with cranial malformations (microcephaly with closure of sutures and fontanelles) and facial (cyclopia, arrinia with proboscis and micrognathia), who dies at 3 hours of birth. We report this case because it is an infrequent and rare pathology in our environment. The review of the literature on this pathology aims to discover the etiology, risk factors, incidence, characteristics and various diagnostic methods of HPE.

Keywords: Holoprosencephaly, cyclopia, proboscis, arrinia.

Correspondencia:

Jose Angel Llanto Canchos
 Dirección: Calle Guanabano A-3, Ica – Ica – Ica.
 Teléfono: 966651653
 Correo electrónico: jose.llanto@upsjb.edu.pe

Contribuciones de autoría:

J. Llanto participó en la concepción del artículo; J. Llanto y R.Llanto participaron en el diseño del artículo; análisis e interpretación de resultados; redacción del artículo; revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado por el colectivo de autores.

Cómo citar:

Llanto J, Llanto R. Holoprosencefalia alobar. Rev Méd Panacea. 2020;9(3): 105-109. DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v10i3.447>

Recibido: 24 de setiembre del 2021 | Aceptado: 8 de octubre del 2021 | Publicado: 12 de diciembre del 2021

INTRODUCCIÓN

La holoprosencefalia (HPE) es una malformación compleja del cerebro humano resultante de la escisión incompleta del prosencéfalo en los hemisferios derecho e izquierdo, que se produce entre el día 18 y el 28 de gestación. Se describen tres niveles de gravedad creciente (1): HPE lobar, donde los ventrículos derecho e izquierdo están separados, pero con cierta continuidad a través de la corteza frontal; HPE semilobar con separación parcial, y la forma más severa, HPE alobar, con un solo ventrículo cerebral y sin fisura interhemisférica. Ahora se ha reconocido otro subtipo más leve de HPE llamado variante interhemisférica media (MIHF) o sintelencefalia (2,3).

Las malformaciones del prosencéfalo se asocian generalmente con anomalías faciales, que van desde anoftalmía, ciclopía o probóscide en los casos más graves, hasta labio leporino en la línea media, un simple hipotelorismo o incluso ninguna anomalía en las formas menos graves de HPE (4,5). El espectro fenotípico de HPE también abarca microformas que incluyen anomalías de la línea media facial con un cerebro normal. Este amplio espectro se puede observar dentro de la misma familia (6).

La holoprosencefalia es la anomalía del desarrollo del prosencéfalo más común en los seres humanos, con una prevalencia de 1 / 16.000 en nacidos vivos (7-10), una incidencia de hasta 1: 250 en casos de concepción (11) y una distribución mundial. Pero teniendo en cuenta los avances en la neuroimagen con resonancia magnética (RM), los niños con formas menos graves, como las formas lobares o MIHF descritas recientemente, que no fueron diagnosticadas, ahora deben identificarse, lo que conduce a una prevalencia creciente de la enfermedad (12).

HPE es una malformación cerebral compleja resultante de la escisión incompleta del prosencéfalo, que afecta al cerebro anterior. Por lo tanto, las manifestaciones clínicas involucran al sistema nervioso central con posible dismorfismo facial y diversas complicaciones (13). Debido a datos moleculares recientes, el espectro fenotípico de HPE es muy amplio y va desde malformaciones cerebrales graves hasta una microforma. Esta última forma se puede definir mediante resonancia magnética cerebral normal, pero con anomalías faciales que incluyen hipotelorismo ocular, labio leporino en la línea media y / o nariz plana. En cualquier caso, es importante establecer si el HPE es una malformación cerebral aislada o parte de un síndrome con otras manifestaciones sistémicas (14) para considerar el asesoramiento genético.

En este trabajo presentamos un caso de holoprosencefalia alobar con diagnóstico prenatal y postnatal motivado por su baja frecuencia y su interés clínico.

PRESENTACION DE CASO:

Paciente nacido a las 35 semanas de gestación producto de un parto por cesárea por preeclampsia,

presentación podálica, polihidramnios y RCIU, RN de sexo femenino, con múltiples malformaciones faciales y craneales, líquido aumentado claro (3 litros aprox.), con Apgar 4 al minuto y 6 a los 5 minutos y que a las 3 horas se constató su deceso. Las mediciones tienen los siguientes parámetros: peso 1530 g; talla 42 cm, perímetro cefálico 23 cm y perímetro torácico de 37 cm. Edad materna al embarazo: 37 años. Antecedentes patológicos maternos: colecistectomía (por litiasis Biliar) hace 4 años, cesárea hace 13 años (por macrosomía), niega Diabetes Mellitus, niega Hipertensión arterial. En cuanto a Hábitos nocivos: Niega alcohol, tabaco y café. No consume drogas.

Historia obstétrica: 4 gestaciones, 3 partos anteriores (3 varones fenotípicamente sanos y último parto por cesárea por macrosomía sin causa aparente), 0 abortos. No se recogen antecedentes de trastornos genéticos ni de otra índole, tanto por vía materna como paterna. Al revisar el carné obstétrico se constata que se trató de un embarazo con un mal control prenatal, considerado como de alto riesgo obstétrico, realizado en un centro de salud de primer nivel de atención, con un seguimiento inadecuado en cuanto a estudios ecográficos, el cual fue único y realizado a las 34 semanas por médico Gineco-obstetra, donde se hace el diagnóstico prenatal de Holoprosencefalia alobar. Todos los exámenes de laboratorio realizados en los tres trimestres mostraron resultados compatibles con la normalidad.

En la exploración ecográfica se observó un feto único no acorde a su edad gestacional, líquido amniótico en cantidad aumentada y placenta inserta en la cara posterior, de características normales, con estructura intracraneal alterada. En el polo cefálico se encontró un defecto en la estructura media con un único ventrículo medio agrandado; no existiendo estructuras en la línea media (Hoz, septum pellucidum), los talamos fusionados y en la fosa posterior se aprecia un cerebelo algo hipoplásico (Figura 1: A, B, C, D). Se visualizó a demás fisura palpebral única, nariz a manera de trompa sobre la proyección del seno frontal y micrognatia, a nivel del corazón se observó levocardia, comunicación interauricular y cardiomegalia. El diagnóstico ecográfico planteado por el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional de Ica-Perú, fue: Holoprosencefalia alobar acompañada de probóscide y probable ciclopía, asociados a malformaciones cardíacas.



Figura 1: A, B, C Y D. hallazgos ecográficos de Holoprosencefalia alobar.

A la exploración del habito externo se observa Recién nacido de sexo femenino con malformaciones craneales como microcefalia (perímetro cefálico de 23 cm) con cierre de suturas y fontanelas; y malformaciones faciales como asimetría facial con fisura palpebral única y central(ciclopía), párpados continuos dentro del cual se observa dos globos oculares muy pequeños y se encuentran separados por un estrecho margen. En la región central sobre la proyección del seno frontal se observa insertada la nariz a manera de trompa(probóscide) con un orificio único y central, permeable cubierto de piel. Además, se observó ausencia de pirámide nasal y fosas nasales(arrinia) y micrognatia (Figura 2: A, B). Resto de estructuras corporales aparentemente normales.



Figura 2. A y B. Hallazgos fenotípicos de paciente con Holoprosencefalia alobar, con malformaciones craneales(microcefalia) y faciales(ciclopia, arrinia con probóscide y micrognatia)

DISCUSION:

Es importante establecer si el HPE es una malformación cerebral aislada o parte de un síndrome con otras manifestaciones sistémicas (14) para considerar el asesoramiento genético. Al parecer en nuestro caso fue HPE aislada.

La HPE afecta por igual ambos sexos (15). En nuestro caso fue de sexo femenino.

Se han asociado a muchos factores de riesgo como son: Diabetes Mellitus materna (que aumenta 200 veces el riesgo), hipocolesterolemia, síndrome de Smith-Lemli-Opitz(defectos en la síntesis de colesterol), varias drogas, altas dosis de anticonceptivos orales, alcoholismo, toxoplasmosis, sífilis rubeola, citomegalovirus, radiaciones ionizantes, edad materna avanzada (16, 17). En nuestro caso presenta edad materna avanzada (37 años). Además antecedentes patológicos maternos: colecistectomía (por litiasis Biliar) hace 4 años, cesárea hace 13 años (por macrosomía sin causa aparente).

Según el grado y la etapa en que el desarrollo morfológico se afecta, se clasifica en Alobar, semilobar y lobar. Además, existe una variante denominada variante interhemisférica (2,3, 17). En nuestro caso se presentó la variante alobar, que es la más severa con letalidad, nuestro paciente falleció a las 3 horas de nacido.

El diagnóstico se efectúa a partir de las 10 semanas y media en adelante (18). Nuestro paciente fue diagnóstica a las 34 semanas de gestación. En el ultrasonido se observa cavidad sonolucida monoventricular, donde no se identifican las estructuras de la línea media.

No existen estructuras de la línea media, no hay hoz, cisura interhemisférica, cuerpo calloso, ni tercer ventrículo. Tampoco existe septum pellucidum y el tejido cerebral que rodea la cavidad monoventricular esta reducido en cantidad y desplazado hacia delante(18, 19). En nuestro caso también se presentó dichos hallazgos.

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 copa y un quiste dorsal. El tipo bola presenta un único ventrículo sin rasgos distintivos rodeado por una capa de cerebro de grosor variable (18). En nuestro caso se presenta, este último tipo.

Las formas más graves (alobar y semilobar) se asocia con mayor frecuencia a las alteraciones del desarrollo del rostro a nivel de la línea media (ciclopedia, microftalmia, labio leporino central, paladar hendido, hipotelorismo y en ocasiones hipertelorismo, etmocefalia, cebocefalia, arrinencefalia,agnatia, sinotia, otocefalia)(19,20). Nuestro paciente presento ciclopedia, microftalmia, arrinia con proboscide por

encima de este, y micrognatia.

El tamaño de la cabeza puede ser reducido, normal o estar aumentado si hay hidrocefalia(15,18). En nuestro paciente esta reducido(PC:23 cm), ya que a los 35 semana de gestación debe estar por encima de 30 cm. Las anomalías esqueléticas incluyen una pequeña y angosta base del cráneo, crista galli ausente y lamina cribosa ausente o superficial e hipoplasia variable de los huesos nasales(19). Todas estas, ausentes en nuestro caso.

Una de las complicaciones más frecuentes asociadas es la hidrocefalia, algo que prácticamente es incompatible con la vida y con un parto vaginal (21). En nuestro paciente no se presenta.

Se presenta frecuentemente polihidramnios por alteración en la deglución fetal(19). En nuestro paciente coincide con nuestro hallazgo.

El pronóstico de la Holoprosencefalia es muy malo. En su mayoría las formas severas resultan en óbitos fetales. Los tipos alobar y semilobar más graves cursan con retraso intelectual profundo y suelen fallecer antes del año de edad. En las formas menos graves, se ha comunicado supervivencia con un cociente de inteligencia aceptable, por lo que se debe analizar cada caso en particular(16, 18,19,21). En nuestro caso, falleció a las 3 horas de haber nacido.

Es importante llevar un diagnóstico prenatal antes de las 22 semanas de gestación no solo por la inviabilidad del feto si no por las complicaciones que en la madre se deriven, como el mismo embarazo o trastornos psicopatológicos. De ahí que el estudio ultrasonográfico, el diagnóstico bioquímico(cariotipo) y la biología molecular, si se precisa, sean herramientas de detección prenatal, ya que permiten caracterizar el estado genético y tomar decisiones acertadas del curso del embarazo y brindar un asesoramiento genético (15,16, 21). En nuestro caso hubo complicaciones maternas como preeclampsia severa y polihidramnios por lo que se terminó la gestación por vía cesárea.

Si el diagnóstico se lleva a cabo precozmente se recomienda la interrupción de la gestación, si es tardío más allá del segundo trimestre, la interrupción de la gestación en cualquier momento en la forma a lobar completa, aunque hay autores que sugieren tratamiento conservador y realizar un cariotipo dada la alta incidencia de aneuploidía (16,21). En nuestro caso se descubrió la malformación a las 34 semanas de gestación, debido a un inadecuado control prenatal y falta de ecografía precoz, por lo que se optó por un tratamiento conservador, pero ante la complicación de la gestación por la preeclampsia se decidió termino por vía alta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Demyer W, Zeman W. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, electroencephalographic and nosologic considerations. *Confin Neurol.* 1963;23:1–36. [PubMed] [Google Scholar]
- Barkovich AJ, Quint DJ. Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14:431–440. [PubMed] [Google Scholar]
- Simon EM, Hevner RF, Pinter JD, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, Hahn JS, Barkovich AJ. The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:151–156. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 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. [PubMed] [Google Scholar]
- Delezoide AL, Narcy F, Larroche JC. Cerebral midline developmental anomalies: spectrum and associated features. *Genet Couns.* 1990;1:197–210. [PubMed] [Google Scholar]
- Lazaro L, Dubourg C, Pasquier L, Le Duff F, Blayau M, Drouot MR, de la Pintiere AT, Aguilera C, David V, Odent S. Phenotypic and molecular variability of the holoprosencephalic spectrum. *Am J Med Genet A.* 2004;129:21–24. doi: 10.1002/ajmg.a.30110. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Roach E, Demyer W, Conneally PM, Palmer C, Merritt AD. Holoprosencephaly: birth data, genetic and demographic analyses of 30 families. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11:294–313. [PubMed] [Google Scholar]
- Cohen MM., Jr. Perspectives on holoprosencephaly: Part III. Spectra, distinctions, continuities, and discontinuities. *Am J Med Genet.* 1989;34:271–288. doi: 10.1002/ajmg.1320340232. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cohen MM., Jr. Perspectives on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. *Teratology.* 1989;40:211–235. doi: 10.1002/tera.1420400304. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am J Med Genet.* 1996;64:465–472. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960823)64:3<465::AID-AJMG4>3.0.CO;2-O. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Matsunaga E, Shiota K. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology.* 1977;16:261–272. doi: 10.1002/tera.1420160304. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Hahn JS, Plawner LL. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol.* 2004;31:79–88. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.03.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Picone O, Hirt R, Suarez B, Coulomb A, Tachdjian G, Frydman R, Senat MV. Prenatal diagnosis of a possible new middle interhemispheric variant of holoprosencephaly using sonographic and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:229–231. doi: 10.1002/uog.2851. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Yachnis AT, Rivera-Zengotita ML, editors. *Neuropathology.* 1 st ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
- Mena J, Córdor L. Holoprosencefalia alobar. *Clin Invest Gin Obst* 2003;30(10):344-6
- 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.
- 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.
- Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding B N, Lowe J S, Vinters H V, editors. *Neuropathology.* 3 rd ed. Edinburgh. Elsevier; 2014.
- 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.
- 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.

