

# Holoprosencefalia semilobar. Diagnóstico prenatal

Tte. Cor. M.C. Rubén Chapa-Téllez,\* Dra. Rocío Báez-Reyes,† Mayor M.C. Jaime López,‡  
Tte. Cor. M.C. Raúl Rodríguez-Ballesteros,§ Tte. Cor. M.C. Alejandro R. Pliego-Pérez,||  
Cor. M.C. Manuel Quirarte-Medina¶

Clínica de Especialidades de la Mujer  
Marzo 25, 2006

## RESUMEN

Femenino de 24 años, sana, dos hijos previos sanos, sin antecedentes importantes con embarazo 32.4 semanas de gestación producto de segundo matrimonio, canalizada a tercer nivel de atención por feto con alteraciones cerebrales importantes. Se realiza ultrasonido diagnóstico con hallazgos compatibles con holoprosencefalia semilobar y pie equinovaro bilateral. Se aborda multidisciplinariamente practicándose amniocentesis citogenética con resultado de un mosaico de trisomía 13. Mediante parto normal se obtiene recién nacido muerto cuyo estudio posmortem reporta: holoprosencefalia semilobar, dismorfias menores y hematopoyesis extramedular hepática. Se otorga asesoría genética y apoyo psicológico egresándose sin complicaciones. La holoprosencefalia es una anomalía intracraneal compleja producida por separación incompleta del prosencéfalo en la formación de hemisferios cerebrales y estructuras Diencefálicas. Su etiología es diversa predominando alteraciones cromosómicas (50 - 60%) correspondiendo 50 a 75% de los casos a una trisomía 13 regular y menos de 20% de éstos corresponden a mosaicos y translocaciones. Se presenta el caso por la baja frecuencia de esta patología al nacimiento y la importancia de la correlación fenotipo-cariotipo.

**Palabras clave:** diagnóstico prenatal, holoprosencefalia semilobar, trisomía 13.

## Semilobar holoprosencephaly. Prenatal diagnosis

## SUMMARY

A 24 years old, healthy, multigravidae with two previous healthy new borns. In her second marriage, was send at 32.4 weeks to a tertiary health level hospital for brain malformations. An ultrasound scan was perform consistent with semilobar holoprosencephaly and bilateral club foot. She underwent to an amniocentesis with the results of a trisomy 13 mosaicism. She delivered a still-born vaginally and the autopsy revealed a semilobar holoprosencephaly, minor dismorfism and extramedular hepatic hematopoyesis. She received genetic counseling and psychology support and was discharged without complications. The holoprosencephaly is a complex intracraneal anomaly secondary to an incomplete prosencephalon division during the cerebral hemispheres and diencephalic structures formation. The etiology is diverse with a important correlation to chromosomal abnormalities (50-60%) of which 50 - 75% correspond to regular trisomy 13 and less than 20% due to mosaicism and translocations. A case presentation is done herein because its low prevalence and the important correlation phenotype-karyotype.

**Key words:** Prenatal diagnosis, semilobar holoprosencephaly, trisomy 13.

## Introducción

El diagnóstico prenatal se define como todas aquellas acciones diagnósticas; clínicas, imagenológicas o bioquímicas, encaminadas a descubrir un defecto, alteración o

enfermedad fetal durante la gestación. Los defectos son anomalías del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular del feto.<sup>1</sup> Para el manejo adecuado del binomio madre-feto, es necesaria la colaboración de médicos ginecoobstetras, médicos especialistas en Medicina

\*Médico Materno Fetal. Subjefe Sección Embarazo Complicado Clínica de Especialidades de la Mujer. †Genetista clínico. Médico adscrito al Departamento de Genética del INPer. ‡Médico adscrito al Servicio de Patología C.E.M. §Médico Materno Fetal. Jefe del Departamento de Obstetricia. C.E.M. ¶Médico Materno Fetal. Jefe Sección Embarazo Complicado C.E.M.

¶Gineco-Obstetra. Subdirector C.E.M.

## Correspondencia

Tte. Cor. M.C. Rubén Chapa-Téllez.  
Av. Industria Militar s/n, Lomas de Sotelo, D.F. C.P. 11200.

Recibido: Marzo 9, 2006.

Aceptado: Junio 30, 2006.

Materno Fetal, genetistas, sicólogos y otros especialistas en áreas acordes al defecto congénito de que se trate.<sup>2</sup> Los defectos estructurales son responsables directos o indirectos de una alta proporción de muertes perinatales e infantiles y dejan secuelas severas como invalidez y/o subnormalidad mental o sensorial, con la consiguiente repercusión emocional, y económica sobre la familia y la sociedad. Por todo esto es muy importante identificar a las pacientes embarazadas con factores de riesgo, orientar la aplicación correcta del diagnóstico prenatal y establecer estrategias o programas que respondan a las necesidades de la pareja y la familia, facilitando la atención multidisciplinaria e integral.<sup>3</sup> Con el objeto de establecer un diagnóstico, dictar un pronóstico, realizar un abordaje terapéutico probablemente in útero o esperar de manera programada el nacimiento para darle la atención debida, informar a la paciente con toda certeza además de lo antes mencionado, el riesgo de recurrencia en sus próximos embarazos, de esta manera incidiendo de manera positiva en la morbilidad materna y perinatal.

### Caso clínico

Femenino de 24 años, ingresa el 16/03/06 por conducto de la Consulta Externa, referida de Martínez de la Torre, Ver. Por hallazgo ultrasonográfico de feto con alteraciones estructurales craneales. Como antecedentes importantes se refieren: originaria de Chetumal, Quintana Roo, radicada en Martínez de la Torre, Ver. desde hace ocho años, toxicomanías negadas, dos hijos previos sanos obtenidos mediante parto normal (1999 y 2001) y con embarazo de 32.4 semanas de gestación, no controlado, sin complicaciones referidas hasta el hallazgo mencionado, producto de segundo matrimonio de pareja de 24 años, sano, no consanguíneo. A la exploración física con signos vitales normales, abdomen globoso a expensas de útero gestante ocupado por feto único, longitudinal, pélvico, distancia pubis fondo de 32 cm. Latido cardiaco fetal de 141 latidos por minuto y peso estimado de 1,800 g, resto de la exploración normal. El estudio ultrasonográfico de fecha 09/03/06 con el cual es referida manifiesta: embarazo de 32 semanas de gestación, hidrocefalia, probable holoprosencefalia lobar. El 18/03/06 se realiza ultrasonido básico que demuestra: fetometría promedio acorde a fecha de última menstruación a expensas de diámetros craneales cuatro semanas mayor (diámetro biparietal. 92 mm - 37.3 semanas, circunferencia cefálica. 330.5 mm -37.4 semanas, circunferencia abdominal 262.4 mm-31.1 semanas y longitud femoral 58.4 mm- 30.4 semanas) exploración estructural con macrocráneo, cavidad ventricular única, tálamos parcialmente fusionados y pie equinovaro bilateral, resto normal. Durante la hospitalización se detecta infección de vías urinarias (citrobacter koseri) tratándose con ampicilina 1 g cada seis horas vía oral con respuesta adecuada, de igual manera se diagnostica diabetes gestacional A-1 respondiendo favorablemente al manejo con dieta. El 25 de marzo se presenta en sesión con el apoyo del equipo multidisciplinario estableciéndose el diagnóstico de

holoprosencefalia semilobar sugiriéndose la realización de amniocentesis citogenética y la terminación del embarazo una vez concluido el protocolo de estudio.

### Comentario de Medicina Materno Fetal

Los hallazgos ultrasonográficos en cortes axiales, coronales y sagitales de cráneo demuestran la presencia de macrocráneo, ausencia de línea media, un gran ventrículo único, tálamos parcialmente fusionados, tercer ventrículo, plexos coroides y pie equinovaro bilateral (*Figuras 1 a 4*), con resto de la exploración dentro de la normalidad. Considerando la historia clínica materna y los hallazgos ultrasonográficos mencionados, se aborda el caso como probable holoprosencefalia semilobar, teniendo como diagnóstico diferencial: un quiste interhemisférico gigante (aracnoideo y/o gliopendimal); sin embargo, la localización de éstos en la línea media es muy rara. El pronóstico para la vida y la función es malo a corto plazo, muriendo la mayor parte de ellos al nacimiento.

### Comentario de Neurología Pediátrica

Las imágenes ultrasonográficas mostradas dan la impresión en algunos cortes coronales anteriores y axiales bajos, de presencia de línea media, por lo que la primera posibilidad diagnóstica es hidranencefalia y como diagnóstico diferencial holoprosencefalia semilobar. Alteraciones cuyo pronóstico para la vida y la función es malo a corto plazo.

### Comentario de Medicina Materno Fetal

La hidranencefalia se caracteriza por la ausencia total de hemisferios cerebrales, la teoría más aceptada de su etiología es un proceso destructivo que condiciona la licuefacción



**Figura 1.** Corte axial medio del cráneo fetal en el que es evidente la ausencia de línea media y una capa delgada de corteza cerebral. Los puntos ecogénicos observados dentro de la cavidad craneal corresponden a los plexos coroides.



**Figura 2.** Corte sagital medio del cráneo fetal en el que se observa la cavidad ventricular única y la porción frontal de corteza cerebral.



**Figura 3.** Corte coronal medio del cráneo fetal en el que se aprecia una cavidad ventricular única, los núcleos tálamicos parcialmente fusionados, un remanente del tercer ventrículo y señalados con flechas blancas los plexos coroideos.

de los hemisferios cerebrales. En este caso, en los diversos cortes ultrasonográficos realizados se aprecia un manto de tejido cerebral en la región frontal y parietal, lo que excluye esta posibilidad diagnóstica.

### Comentario de Genética

Considera como primera posibilidad diagnóstica una holoprosencefalia. Entidad cuya etiología es diversa y genéticamente heterogénea, diversos estudios epidemiológicos han identificado cuatro grupos principales atendiendo su etiología:

1. Alteraciones cromosómicas afectando 40% de los casos, siendo la más frecuente la trisomía 13.
2. Casos sindrómicos (cariotipo normal) cuya aportación es de 5%, en este caso asociándose a otras alteraciones estructurales como en el caso del síndrome de Smith Lemli Opitz.
3. Casos no sindrómicos monogénicos, con una participación de 4 a 9%. En este caso generalmente hay antecedentes heredofamiliares de patología cerebral o facial manifestada como microformas y cuyo patrón de herencia de manera predominante es autosómica dominante, aunque también se han descrito autosómica recesiva y ligada a X.
4. Factores ambientales y teratógenos como en el caso de la diabetes. Hasta el momento se han identificado genes en varios loci, de los cuales los más conocidos son Sonic Hedgehog (SHH), ZIC2, SIX3, TGIF y DHCR7.

Considerando las manifestaciones ultrasonográficas mencionadas, los antecedentes familiares sin afección aparente y lo previamente mencionado la primera posibilidad etiológica es una alteración cromosómica por lo que se propone la realización de amniocentesis citogenética y la revisión al nacimiento.

### Comentario de Neonatología

Considerando el probable diagnóstico y pronóstico para la vida y la función antes mencionados, proponen que en caso de que el feto sobreviva al evento del trabajo de parto, se le proporcionen únicamente medidas de sostén.

### Continúa caso clínico

El día 31 de marzo se realiza amniocentesis citogenética sin complicaciones con reporte del mismo 46,XX (147) / 47,XX, + 13 (3). El día 7 de abril (36.1 semanas



**Figura 4.** Corte sagital de la extremidad inferior izquierda fetal que muestra la imagen típica de pie equinovaro.

recién nacido muerto con defecto congénito, infección de vías urinarias resuelta y diabetes gestacional A-1.

### Descripción de Genética y Patología

Previa autorización por escrito de la paciente se revisa el cuerpo de recién nacido de sexo femenino, peso 2,500 g, longitud de 47 cm, perímetro cefálico de 37 cm con revisión externa de: cráneo dolicocefalo con suturas desplazadas, fontanela anterior de 5 x 6 cm, misma que comunica con la posterior de 3 x 3 cm, con frontal amplio, puente nasal deprimido, boca pequeña con cavidad oral estrecha y paladar alto, micrognatia, implantación baja de pabellones auriculares con rotación posterior (*Figura 5*) cuello corto y angosto, tórax con teletelia, miembros superiores sin alteración y miembros inferiores con pie equinovaro bilateral no reductible (*Figura 6*) y pit sacro. En la cavidad craneal destaca la presencia de corteza cerebral adelgazada con cavidad ventricular única ocupada por líquido claro, no se identifica cuerpo calloso y se aprecian los tálamos fusionados (*Figura 7*).

Diagnósticos anatómicos finales:

1. Holoprosencefalia semilobar.
2. Dismorfias menores.
3. Hematopoyesis extramedular hepática.

### Revisión

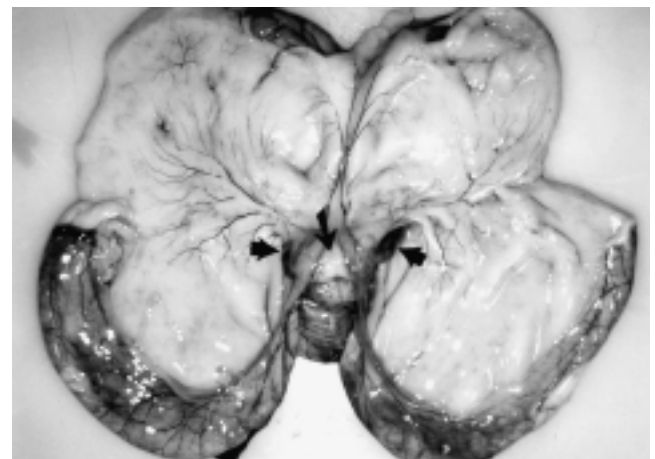
La holoprosencefalia es una malformación cerebral debida al desarrollo embriológico anormal del cerebro anterior (proscencéfalo) resultado de falla en la septación de las estructuras de la línea media. Su incidencia se estima en 1: 16,000 neonatos,<sup>4</sup> sin embargo, su frecuencia es mayor en el primero y segundo trimestres del embarazo como lo muestra un estudio donde la incidencia encontrada fue de 1: 250 fetos,<sup>5</sup> esta gran diferencia refleja la elevada mortalidad in-



**Figura 5.** Fotografía pos-mortem que muestra la implantación baja del pabellón auricular derecho (flecha).



**Figura 6.** Fotografía pos-mortem en la que se aprecia pie equinovaro bilateral (flecha).



**Figura 7.** Fotografía del encéfalo abierto por su línea media en la que observamos una capa delgada de corteza cerebral, septación de la región cerebral posterior, una cavidad ventricular única, ambos plexos coroides (flechas cortas) y los núcleos del tálamo (flecha larga).

de gestación) ya con el feto en presentación cefálica, se inicia inductoconducción del trabajo de parto con misoprostol obteniéndose a las 05:05 horas del 8 de abril un recién nacido muerto del sexo femenino, peso 2,500 g, longitud 47 cm y edad gestacional por Capurro de 35 semanas. La paciente es egresada el día 10 de abril con los diagnósticos de embarazo pretérmino con parto normal,

trauterina asociada con este defecto. De acuerdo con el grado de falla en la septación mencionada y en orden decreciente de severidad, se distinguen tres tipos: alobar, semilobar y lobar. La forma alobar se caracteriza por ausencia total de la hoz del cerebro, cavidad ventricular única, tálamos fusionados y ausencia de tercer ventrículo, neurohipófisis, bulbos y tractos olfatorios. En la forma semilobar los hemisferios cerebrales están parcialmente separados, pero la cavidad ventricular es única.<sup>6,7</sup> En la variedad lobar el cerebro está casi totalmente dividido en sus dos hemisferios encontrándose un grado variable de fusión del giro cingulado y cuernos frontales de los ventrículos cerebrales.<sup>8</sup>

La etiología es diversa, predominando las alteraciones cromosómicas con 50-60%, de los cuales 50-75% corresponden a trisomía 13, 25% trisomía 18, rearrreglos cromosómicos y raramente triploidía y trisomía 21.<sup>9</sup> Los casos sindrómicos (con cariotipo normal) se presentan en 5% de los casos como son: el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, Pallister-Hall, Velocardiofacial y Meckel, entre otros.<sup>9-11</sup> Los casos de etiología monogénica representan de 4 a 9%.<sup>13</sup>

### Comentario final

La holoprosencefalia es una anomalía intracraneal compleja producida por la separación incompleta del prosencéfalo en la formación de los hemisferios cerebrales. Habitualmente existe microcefalia y se presentan anomalías faciales a menudo severas que son debidas a defectos de las estructuras de cara que nacen de la prominencia frontonasal. Existe la regla de De Meyer que afirma que las características de la cara son un indicador de los hallazgos intracraneales; sin embargo, podemos observar que no siempre se cumple como es el caso que nos ocupa.

La asociación de la holoprosencefalia con cromosomopatías es alta, pudiendo presentarse tanto alteraciones cromosómicas numéricas como estructurales, siendo las primeras más frecuentes; sin embargo, en las segundas, dependiendo el tipo de rearrreglo deben hacerse estudios familiares para investigar el origen de "novo" o heredado y de esta forma poder dar un asesoramiento genético completo de acuerdo con cuál de los padres es el portador por el riesgo de recurrencia en futuros embarazos.

Cuando el cariotipo resulta normal, deberá siempre investigarse la posibilidad de presentación del defecto por herencia monogénica con posibilidad de repetición de acuerdo con el tipo pudiendo ser autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al X recesiva en donde los riesgos van de 25 a 50%. Estando también la posibilidad de ser el causante algún gen de los ya descritos en donde las técnicas de biología molecular serán de gran ayuda.

Dentro del protocolo de estudio debe implementarse la detección intencionada de un tamiz de glucosa alterado, ya

que la diabetes materna es un teratógeno potencial causante también de holoprosencefalia.

De gran importancia resulta la intervención del médico tratante que oriente a las pacientes durante su embarazo solicitando los estudios de tamizaje pertinentes para la búsqueda de marcadores morfogenéticos, siendo éstos bioquímicos y ultrasonográficos a las edades gestacionales siguientes: 11-13.6, 16-20 y 32 semanas de gestación.

El caso que nos ocupa, posterior a la integración del diagnóstico gracias a la intervención oportuna del equipo de trabajo corresponde a una holoprosencefalia semilobar ocasionada por una trisomía 13 en mosaico, evento que corresponde aproximadamente a 20% de esta alteración citogenética. Siendo el mosaicismo un evento poscigótico el riesgo de recurrencia para un futuro embarazo es prácticamente nulo.

Sin la realización de los métodos de diagnóstico prenatal en forma oportuna no hubiese sido posible su detección, debido a la falta de expresión fenotípica, realzando la importancia de los marcadores ultrasonográficos aún siendo únicos.

### Referencias

1. Thoulon JM. Progresos del diagnóstico prenatal. *Encycl Méd Chir* (Editions Scdientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie/Obstétrique, 5-000-A-08, 2002, 4p.
2. Lorenz R, Kuhn M. Multidisciplinary team counseling for fetal anomalies. *Am J Obstet Gynaecol* 1989; 161: 263-6.
3. Piloto-Morejón M, Sanabria-Chocontá MI, Menéndez-García R. Diagnóstico prenatal y atención de las malformaciones congénitas y otras enfermedades genéticas. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2001; 27: 233-6.
4. De Myer W. Holoprosencephaly. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds.). *Handbook of clinical neurology* vol. 30. Amsterdam: Elsevier; 1977, p. 431.
5. Matsunaga E, Shiota Y. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiological studies of 150 cases. *Teratology* 1977; 16: 261.
6. Filly RA, Chinn DH, Callen PW. Alobar holoprosencephaly. Ultrasonographic prenatal diagnosis. *Radiology* 1984; 151: 455.
7. Cayea PD, Balcar I, Alberti O, et al. Prenatal diagnosis of semilobar holoprosencephaly. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 455.
8. Pilu G, Sandri F, Perolo A, et al. Prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 88.
9. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G: Diagnostic imaging of fetal anomalies, 1, Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2003, p. 236.
10. Wraith JE, Super M, Watson GH, Phillips M. Velo-cardio-facial syndrome presenting as holoprosencephaly. *Clin Genet* 1985; 27: 408-10.
11. Cohen MM, Sulik KK. Perspectives on holoprosencephaly: Part II. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome comentary, diagnostic approach, and experimental studies. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1992; 12: 196-244.
12. Siebert JR, Cohen MM, Sulik KK, Shaw CM, Lemire RI. Holoprosencephaly: an overview and atlas of cases. Wiley-Liss. New York: 1990.
13. Bullen PJ, Robson SC. Holoprosencephaly. *Fetal and Maternal Medicine Review* 2001; 12: 11-21.