

ETMOCEFALIA. REPORTE DE UN CASO.

Lenin Montilla¹, Agata Rodríguez², Belkys Chacín², Leonardo Romero³.

¹Centro Diagnóstico Atrium, Mérida, ²Cátedra de Embriología, Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, ³Residente de Imagenología. Hospital Universitario de los Andes. Mérida. Venezuela.

Resumen:

La holoprosencefalia es una anomalía del cerebro anterior, que deriva en una falla de la diverticulación del prosencéfalo. Se reconocen tres variedades: alobar, semilobar y lobar, y según el fenotipo facial que la acompaña en: ciclopía, etmocefalia, cebocefalia y hendidura de la línea media. Se reporta el caso de una paciente con embarazo de 36 semanas a la que se le realizó ultrasonido obstétrico, detectándose hipotelorismo, probóscide, ausencia de estructuras nasales y separación parcial de los hemisferios cerebrales con cavidad ventricular única. El diagnóstico fue corroborado después del nacimiento.

Palabras claves: Holoprosencefalia, etmocefalia, probóscide.

Abstract

Etmocefalia. Case report.

Holoprosencephaly is an abnormality of the forebrain, which is caused by the failure of septation of the prosencephalon. It is recognized three varieties: alobar, semilobar and lobar, and depend on the facial phenotype are subdivided into cyclopia, ethmocephaly, cebocephaly and median cleft. We report a patient with 36 weeks of gestation. The ultrasonography study showed proboscis, hipotelorism and partial septation of the midline forebrain and a unique ventricular cavity. The diagnosis was corroborated after birth.

Key words: Holoprosencephaly, ethmocephaly, proboscis.

INTRODUCCIÓN

Las holoprosencefalías son anomalías complejas del cerebro anterior que, según se postulan, derivan de una falla en la diverticulación del prosencéfalo embrionario. Estas anomalías se caracterizan principalmente por separación anormal de la línea media de los hemisferios cerebrales y las estructuras diencefálicas. La clasificación más aceptada de estos trastornos reconoce tres variedades mayores: alobar, semilobar, lobar (Callen 2002). En la variedad alobar, la más pronunciada, la cisura interhemisférica y la hoz del cerebro están ausentes en su totalidad, hay un ventrículo primitivo único (holoventrículo), el tálamo está fusionado en la línea media y el tercer ventrículo, la neurohipófisis, los bulbos y tractos olfatorios están ausentes. En la holoprosencefalia semilobar, los dos hemisferios cerebrales están parcialmente separados en sentido posterior, pero existe una cavidad ventricular única. La variedad lobar es la forma más leve, la cisura interhemisférica está bien desarrollada, tanto en sentido posterior como anterior, pero hay un grado variable de fusión de la circunvolución del cuerpo calloso y de los ventrículos laterales y ausencia del septum pellucidum (Mico 2000). Las anomalías faciales son pleomórficas pero pueden considerarse como la consecuencia de la hipoplasia de las estructuras medias de la cara.

Las variedades del fenotipo facial van desde la ciclopía caracterizada por una órbita única en la línea media, etmocefalia: hipotelorismo o sinofthalmos (Moore 1999) con probóscide y ausencia de nariz,

cebocefalia: hipotelorismo y nariz única, y la hendidura de la línea media con agenesia premaxilar.

Una buena correlación es frecuentemente observada entre la severidad del desarrollo de la patología cerebral y la malformación facial, por ejemplo la ciclopía es casi exclusivamente asociada con holoprosencefalia alobar; etmocefalia y cebocefalia con holoprosencefalia semilobar. El fenotipo menos severo es la arrinencefalia en la cual hay ausencia de los tractos y bulbos olfatorios (Bullen et al. 2001).

Los factores etiológicos son variables, entre ellos se nombran alteraciones cromosómicas, principalmente trisomía 13, la cual es la causa más comúnmente identificada, otras como trisomía 18 y deleciones las cuales son menos frecuentes. Entre otros factores tenemos diabetes mellitus (Barr et al. 1983), alcohol, retinoides y otros tóxicos (Chan et al. 2003, Chow BH et al. 1996).

El ultrasonido tiene un alto valor predictivo en el diagnóstico de la holoprosencefalia, porque permite su diagnóstico precoz en el primer trimestre del embarazo, al permitir la evaluación de las vesículas cerebrales primitivas (Tongsong et al. 1998).

Se reporta el caso de un feto de 36 semanas el cual se realizó el diagnóstico prenatal a través de ultrasonido.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente femenina de 26 años, natural y procedente de Santa Bárbara del Zulia quien es referida del hospital de esa zona por presentar

embarazo de 36 semanas por FUR y polihidramnios severo. Antecedentes personales no refiere de importancia. Tiene antecedentes obstétricos de cuatro gestas y cuatro paras, todos niños sanos sin complicaciones. Entre los antecedentes familiares destaca una hermana diabética y pareja con consumo acentuado de drogas ilícitas (cocaína y marihuana).



Fig. 1. Izquierda. Ultrasonido en el cual se evidencia la presencia de la probóscide, extrema unión de las órbitas. Derecha. Tabique interhemisférico incompleto y la cavidad ventricular única.



Fig. 2. Fotografía del recién nacido, donde observamos la probóscide y sinofthalmia.

La paciente es hospitalizada, encontrándose a su examen físico de ingreso una altura uterina de 54 cm, sin poder precisarse la estática fetal y auscultar el foco cardíaco fetal debido a la gran distensión abdominal presente por el polihidramnios. Se realiza ultrasonido con equipo Logiq 400, con transductor 5 MHz de la casa General Electric, que mostró un polihidramnios severo, presencia de tumoración tubular ecorefriente a nivel frontal que se pensó correspondía a una probóscide, hipotelorismo extremo, presencia de tabique interhemisférico

incompleto, cavidad ventricular única y fusión de los tálamos (Fig. 1). Según parámetros ecográficos se evidencia un retardo de crecimiento intrauterino.

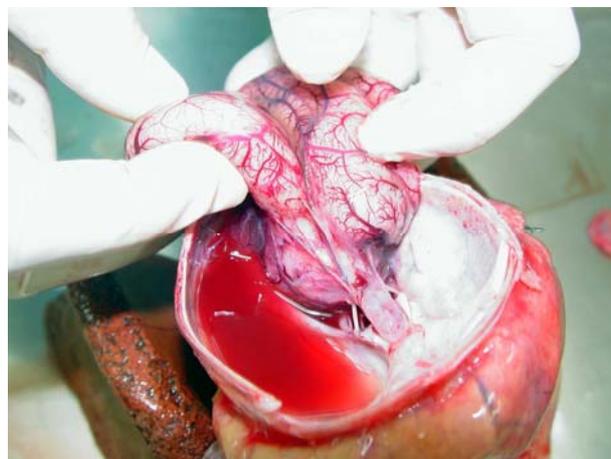


Fig. 3. Fotografía de la extracción del cerebro durante la autopsia, donde se evidencia el marcado reblandecimiento de la masa cerebral y la salida de abundante líquido el cual se encontraba ocupando la cavidad ventricular.

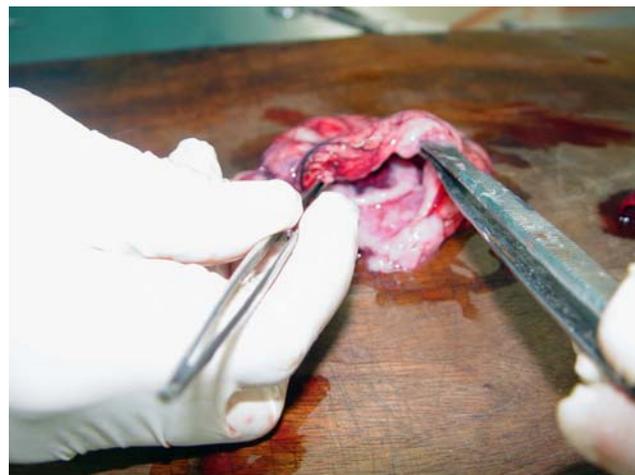


Fig.4. Fotografía del cerebro fetal donde se aprecia la delgada capa externa de parénquima cerebral y la gran cavidad ventricular única, que conforma la parte interna del cerebro.

Se decide interrupción del embarazo por vía alta, practicándose cesárea segmentaria bajo anestesia subaracnoidea. Se obtuvo recién nacido vivo, sexo masculino, peso 1500 g, talla: 40,5 cm, Apgar: 3/4 ptos, Capurro: 36 semanas. Al examen físico se corroboraron las impresiones ecográficas, es decir, presencia de probóscide, hipotelorismo (sinofthalmos), ausencia de nariz (Fig. 2). Las regiones torácica y abdominal, al igual que los miembros se observaron sin alteraciones. El recién nacido fallece a los 45 min. de nacido. Al realizar la autopsia, se observó parénquima cerebral representado por una delgada

capa reblandecida que rodeaba a una cavidad llena de líquido que correspondía a la cavidad ventricular. (Fig. 3-4). En la cavidad torácica y abdominal las vísceras se observaron normales.

DISCUSIÓN

La epidemiología de la holoprosencefalia está pobremente descrita, debido a que la mayoría de los estudios describen sólo una pequeña muestra y no tienen una base poblacional. La incidencia de esta patología varía de 0,48 casos de cada 10.000 nacidos vivos (Olsen et al. 1997) a 1,2 casos de cada 10.000 nacidos incluyendo muertes fetales y abortos (Croen et al. 1996).

El caso reportado corresponde a el grupo de los nacidos vivos siendo estos los menos frecuentes, en comparación con las muertes fetales y los abortos, ya que con el avance de la ultrasonografía el diagnóstico de estas patología es realizado en etapas tempranas del embarazo, alrededor de las 14 a 16 semanas de gestación (Corsello et al. 1990), permitiendo una interrupción más fácil de la gestación cuando están involucradas malformaciones severas.

La malformación facial más severa relacionada con holoprosencefalía es la ciclopía, seguida en severidad por lo etmocefalia, representando esta última una de las menos frecuentes. El caso descrito representa una típica etmocefalia, donde existe hipotelorismo marcado existiendo fusión de ambos globos oculares llegando a ser una sinoftalmia (Moore 1999).

El invariable mal pronóstico de los niños afectados por holoprosencefalia alobar y semilobar está bien establecido. El resultado de los niños con variedad lobar es incierto (Callen 2002).

El ultrasonido tiene un gran valor para el diagnóstico de la holoprosencefalia, siendo la clave del mismo la demostración del ventrículo único. Adicionalmente la identificación de anomalías faciales puede añadir confiabilidad al diagnóstico (Tongsong et al. 1998).

En el caso reportado, no se realizó estudio cromosómico por falta de recursos, pero es bien conocida la importante vinculación de esta patología con las anomalías cromosómicas. La trisomía 13 es la causa más comúnmente identificada, trisomía 18, deleciones, etc. Existen varios síndromes asociados como Smith-Lemli-Optiz, Hall-Pallister, seudotrisomía 13 y el síndrome de Meckel (Bullen et al. 2001). Los genes de la enfermedad hasta ahora confirmados, incluyen Sonic Hedgehog (Roessler y col. 1996), SIX3 (Wallis et al. 1999) y ZIC2 (Brown et al. 1998). A pesar de que la mayoría de los casos de holoprosencefalia son esporádicos, los casos familiares no son raros con un claro patrón de herencia autosómica dominante (Muenke et al. 1994).

En conclusión, la holoprosencefalia es una importante malformación la cual es detectable por el estudio ultrasonográfico de rutina. Las formas más severas están relacionadas con pronósticos desfavorables. El diagnóstico y la orientación de los resultados de esta patología están al alcance de los obstetras. Sin embargo, la alta incidencia asociada de síndromes, los pocos casos familiares y la aparente alta incidencia de casos esporádicos, hace a esta patología muy investigada por patólogos, citogenetistas y genetistas clínicos, para lograr una orientación apropiada.

REFERENCIAS

- Barr M, Hanson JW, Currey K et al. 1983. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 102:565-568.
- Brown SA, Warburton D, Brown LY et al. 1998. Holoprosencephaly due to mutations in ZIC², a homologue of Drosophila odd-paired. *Nat Genet* 20:180-183.
- Bullen P, Rankin J, Robson S. 2001. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. *Am J Obstet Gynecol* 184:1256-1262.
- Callen P. 2002. Ecografía en Obstetricia y Ginecología 4ta ed. Editorial Médica Panamericana California, USA.
- Chan LH. 2003. Alobar holoprosencephaly: report of two cases with unusual findings. *Chan Gung Med J* 26:700-706.
- Chow BH, Loh SF, Yan YL et al. 1996. Holoprosencephaly and chromosomal anomalies. *Singapore Med J* 37: 394-397.
- Corsello G, Buttita P, Cammarata M et al. 1990. Holoprosencephaly: examples of clinical variability and etiologic heterogeneity. *Am J Med Genet* 37:244-249.
- Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. 1996. Holoprosencephaly: epidemiology and clinical characteristic of a California population. *Am J Med Genet* 64:465-472.
- Mico JM. 2000. Atlas de Ecografía Obstétrica Normal y Patológica. McGraw-Hill. Interamericana. España.
- Moore P. 1999. Embriología Clínica, 6ta ed. MrGraw-Hill. Interamericana, Canada.
- Muenke M, Gurrieri F, Bay C et al. 1994. Linkage of a human brain malformation, familial holoprosencephaly, to chromosome 7 and evidence for genetic heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:8102-8106.
- Olavarría Sosa A. 1993. Ecografía embriofetal, 1era ed. Tatun. Venezuela.

Olsen CI, Hughes JP, Youngblood LG et al. 1997. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristic of affect children: New York State. 1984-1989. *Am J Med Genet* 73: 217-226.

Roessler E, Belloni E, Gaudenz K et al. 1996. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 14:357-360.

Sulik KK, Dehart DB, Rogers JM et al. 1995. Teratogenicity of low doses of all-trans retinoic acid

in presomite mouse embryos. *Teratology* 51:398-403.

Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S et al. 1998. Prenatal sonographic diagnosis of holoprosencephaly. *J Med Assoc Thai* 81:208-213.

Wallis DE, Roessler E, Hehr U et al. 1999. Mutations in the homeodomain of the human SIX-3 gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 22:196-198.

Recibido: 21 abril 2007.

Aceptado: 25 septiembre 2007